Профилактика гипербилирубинемии у новорожденных

Выполнила Тыныбекова А.
Факультет ВОП 614-1

План

- I.Введение
  Гипербилирубинемия
- II.Основная часть
  Патогенез.Классификация
  Лечение.Профилактика
- IIIЗаключение

Что такое желтуха у новорожденных? Желтуха – это синдром, обусловленный накоплением в крови и тканях организма билирубина (как прямого, так и непрямого), что приводит к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер. Это происходит из-за того, что в крови ребенка находится очень много билирубина (C32H36O6N4), это явление еще называют гипербилирубинемией. При повышении концентрации непрямого билирубина от светло-лимонной до интенсивно шафрановой и увеличении уровня прямого (конъюгированного) билирубина кожа приобретает оливково-желтый или зеленоватый оттенок.

На территории Республики Казахстан в настоящее время действуют «Основные клинические протоколы», утвержденные Приказом МЗ РК №239 от 07.04.2010. Так, согласно данному нормативному акту, все неонатальные желтухи кодируются по МКБ-10.

Неонатальная желтуха (код Н-Р-032):

Р58 – неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом;
Р58.0 – неонатальная желтуха, обусловленная кровоподтеками;
Р58.3 – неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией;
Р59 – неонатальная желтуха, обусловленная другими неуточненными причинами;
Р59.0 – неонатальная желтуха, обусловленная преждевременным родоразрешением (гипербилирубинемия недоношенных; неонатальная желтуха вследствие замедленной конъюгации билирубина);
Р59.2 – неонатальная желтуха, обусловленная повреждением клеток печени;
Р59.3 – неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию;

Схема патогенеза гемолитической желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

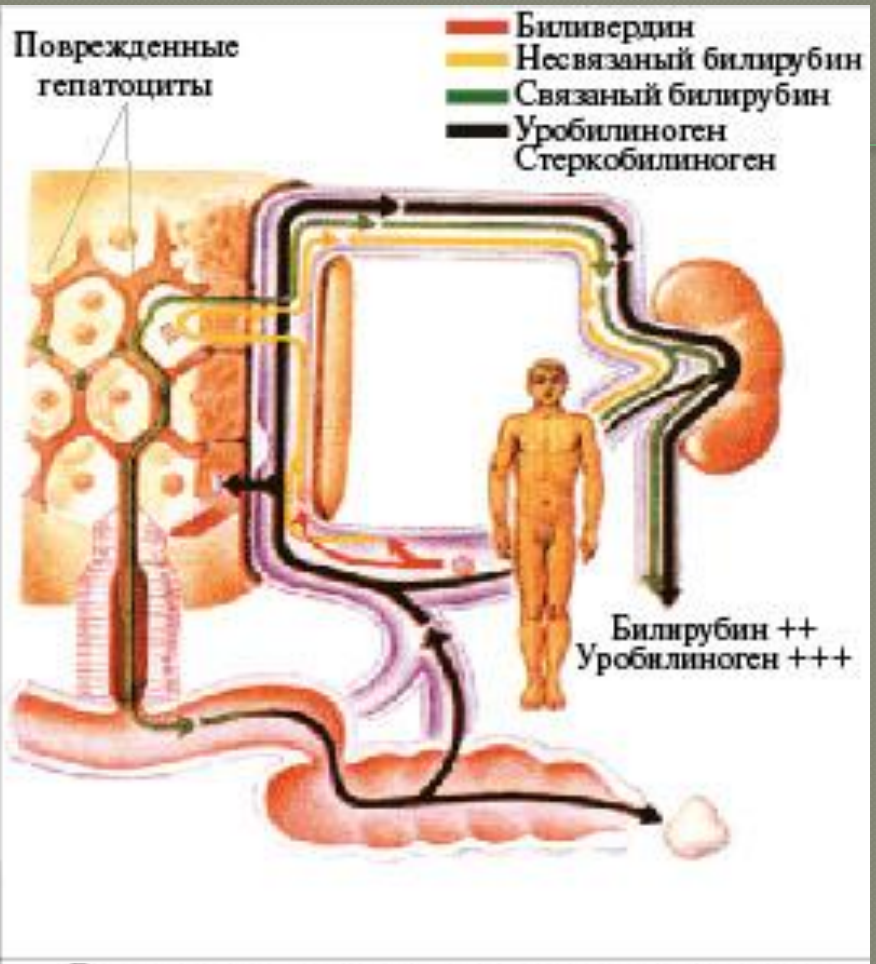


Схема патогенеза паранхиматозной желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

Рис. 1. Схемы патогенеза гемолитической и паренхиматозной желтух (по Hetter F/H., 2001; Подымовой С.Д., 2005)

I. Повышенное образование непрямого билирубина вследствие:

1) укороченной продолжительности жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70–90 дней вместо 120 дней у взрослых);
2) транзиторной полицитемии;
3) повышенного разрушения незрелых эритроцитов в костном мозге из-за несостоятельности эритропоэза;
4) увеличения образования непрямого билирубина из неэритроцитарных источников гема – миоглобина, цитохромов;
5) усиленной диссоциации молекул комплекса билирубин-альбумин в условиях гипоксии, ацидоза.

II. Сниженная функциональная способность печени к захвату, конъюгации и экскреции билирубина вследствие:

1) транзиторной гипоальбуминемии;
2) замедленного созревания белков – переносчиков (лигандина и Z-протеина);
3) сниженной активности ферментативной системы печени в связи с запаздыванием созревания глюкуронилтрансферазы;
4) торможения процессов конъюгации из-за дефицита глюкозы, АТФ, гипоксии, а также высокого содержания в крови новорожденных прегнандиола и других стероидов, угнетающих глюкуронилтрансферазную активность печени;
5) сниженной экскреции билирубина из гепатоцита из-за незрелости белков переносчиков и узости желчных протоков.

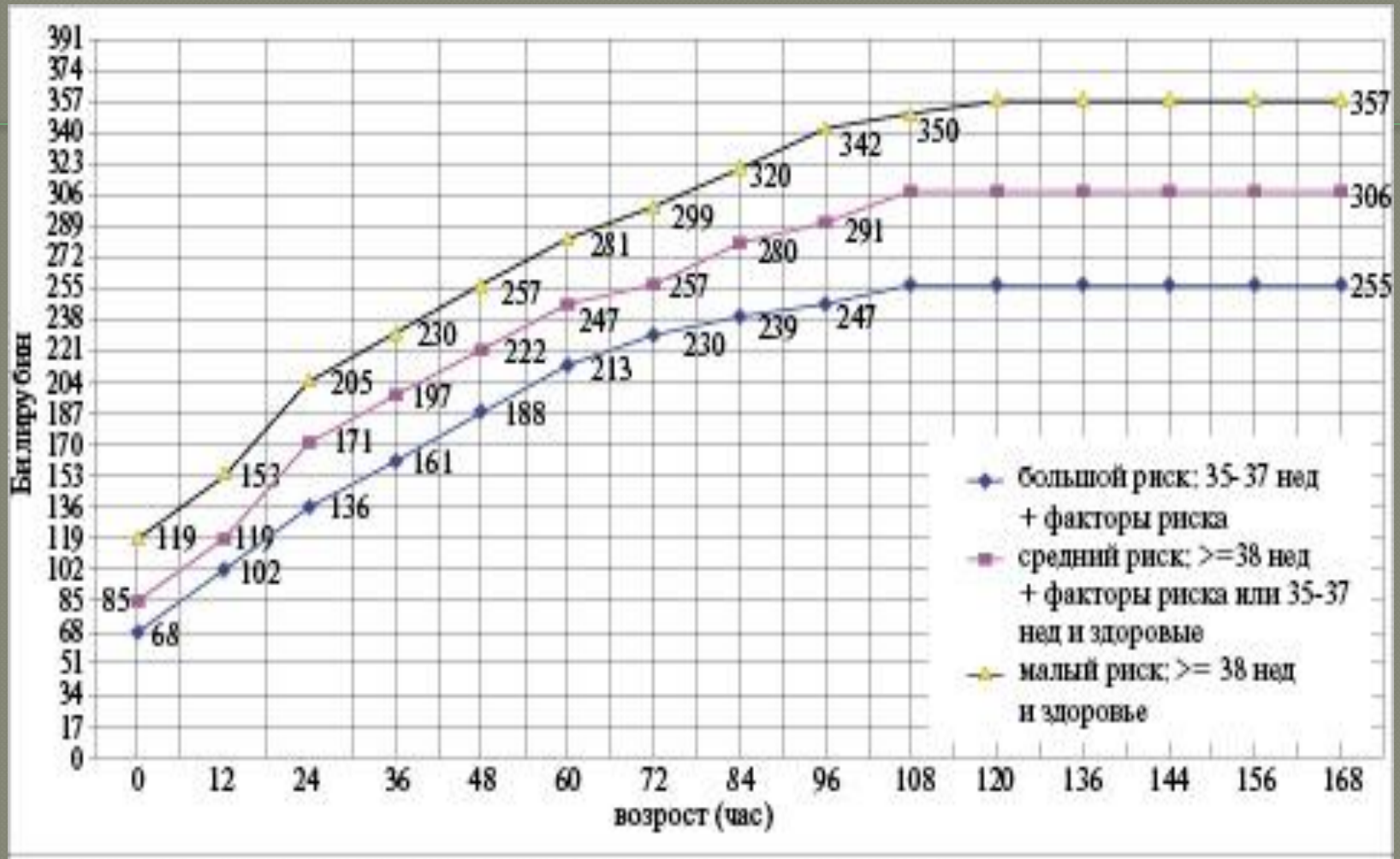


Рис. 2. Рекомендации Американской академии педиатрии по лечению гипербилирубинемий у новорожденных >35 нед (2004)

III. Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина вследствие:

1) высокой активности кишечной b-глюкуронидазы;
2) функционирования в первые дни жизни Аранциевого протока (через него непрямой билирубин поступает в кровь из кишечника, а оттуда – в портальный кровоток, минуя печень);
3) стерильности кишечника.

Классификации неонатальных желтух

I. Так, все желтухи можно разделить на физиологические (до 90% желтух новорожденных) и патологические (10% от всех желтух).
II. По генезу все желтухи подразделяются на наследственные и приобретенные.
III. По лабораторным данным все неонатальные желтухи делятся на две основные группы:
1) гипербилирубинемии с преобладанием непрямого Bl;
2) гипербилирубинемии с преобладанием прямого Bl.
IV. Наиболее информативной является патогенетическая классификация: Классификация по патогенезу желтух.

Табл. 1. Классификация по патогенезу желтух

Наследственные	Приобретенные
Повышенная продукция билирубина I. Гемолитические	
1. Дефекты мембран эритроцитов (анемия Минковского–Шоффара, эллиптоцитоз и др.). 2. Дефекты энзимов эритроцитов (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, пируваткиназы и др.). 3. Гемоглобинопатии: а) дефекты структуры гемоглобина (серповидно-клеточная болезнь и др.); б) дефекты синтеза гемоглобина (талассемии); в) дефекты гема (врожденные эритропорфирии).	1. ГБН по резус-фактору или системе АВО 2. Лекарственный гемолиз (назначение ребенку больших доз витамина К, назначение беременной перед родами салицилатов, сульфаниламидов, окситоцина и др.). 3. Кровоизлияния (кефалогематомы, внутричерепные и другие внутренние кровоизлияния, множественные петехии и экхимозы и др.). 4. Синдром заглоченной крови.
Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)	
1. Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит (болезнь Жильбера). 2. Нарушение конъюгации билирубина: а) недостаток ферментов (с-м Криглера–Наджара I и II типа); б) ингибирование ферментов (с-м Люцея – Дрискола). 3. Нарушение экскреции билирубина из гепатоцита (с-мы Дубина–Джонса и Ротора).	1. Избыток эстрогенов (желтуха от материнского молока). 2. Гипотиреоз. 3. Инфекционные гепатиты. 4. Токсические и метаболические гепатозы. 5. Полное парентеральное питание.
Механические	
1. С-мы Алажилля, трисомий по 13, 18, 21 парам аутосом и др. (сопровождаются атрезией и гипоплазией внепеченочных желчных путей). 2. Дефицит α-1-антитрипсина. 3. Болезнь Ниманна–Пика. 4. Муковисцидоз.	1. Атрезия или гипоплазия внутрипеченочных желчных путей. 2. Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей. 3. Киста желчного протока или сдавление извне желчных путей (гемангиомы, опухоли). 4. Синдром сгущения желчи.

Лечение гипербилирубинемиии у новорожденных

I. Оперативное.
II. Консервативное.
Оперативное лечение ГБН:
а) заменное переливание крови, б) плазмоферез, в) гемосорбция.
Лабораторные показания к оперативному лечению:
1.Уровень билирубина: в пуповинной крови более 170 мкмоль/; на 1-е сутки – более 170 мкмоль/л; на 2-е сутки – более 256 мкмоль/л; на 3-и сутки – более 340 мкмоль/л.
2. Почасовой прирост билирубина более 7–8 мкмоль/л.
3. Уровень гемоглобина менее 110 г/л.
Клинические показания к оперативному лечению:
- наличие признаков ГБН тяжелой степени при рождении у детей, родившихся от матерей с доказанной сенсибилизацией (положительная реакция Кумбса, тяжелое течение ГБН с проведением ОЗПК у предыдущих детей);
- появление признаков билирубиновой интоксикации у новорожденного.

Консервативное лечение желтух.

I. Инфузионная терапия.
Проводится с целью дезинтоксикации, улучшения процессов конъюгации и выведения билирубина.
1. Используемые растворы: кристаллоиды – 5 – 7,5 – 10% растворы глюкозы; коллоиды – 5 – 10% раствор альбумина (10–15 мл/кг). Противопоказан при критических цифрах билирубина.
2. Объем жидкости для инфузионной терапии составляет обычно от 30 до 70 мл/кг массы тела ребенка.
3. Скорость внутривенного капельного введения жидкости 3–5 капель в минуту (10 мл/час).

Профилактика гипербилирубинемий (патологических) у новорожденных

1. Планирование семьи.
2. Введение первобеременным и первородящим (не сенсибилизированным) женщинам, родившим резус-положительных детей, анти-резус-глобулина в первые 3 суток после родов.
3. УЗИ мониторинг плода и определение титра антител у женщин которые находятся в группе риска по развитию ГБН плода и новорожденных для своевременного родоразрешения (на сроке 36–37 недель). Нельзя допускать перенашивания беременности.

Первичная профилактика

В многочисленных заявлениях своей политики, AAP всех здоровых доношенных и почти доношенных новорожденных рекомендует кормить грудью. Настоящее руководство так же строго придерживается этой общей рекомендации.

РЕКОМЕНДАЦИЯ : Медперсонал должен советовать матерям, кормить грудью их детей в первые несколько дней не реже чем 8 - 12 раз в сутки

Низкое поступление калорий и/или обезвоживание, связанное с неадекватным кормлением грудью могут вносить вклад в развитие гипербилирубинемии. Увеличение частоты кормлений уменьшает вероятность высокого повышения билирубина у детей, находящихся на грудном вскармливании.Вероятность того, что грудное вскармливание будет успешным, повышается при обеспечении кормящих матерей соответствующими поддержкой и советами

Вторичная профилактика

- *РЕКОМЕНДАЦИЯ : Клиницисты должны у каждого ребенка производить систематизированную оценку степени риска тяжелой гипербилирубинемии в течение всего перинатального периода.*

Групповое типирование крови

РЕКОМЕНДАЦИЯ : У всех беременных женщин должна быть определена группа крови по системе АВО и Rh(D) и проведен скрининг на наличие необычных изоиммунных антител

РЕКОМЕНДАЦИЯ : Если у матери не известна группа крови или она резус-отрицательна, настоятельно рекомендуется взять кровь из пуповины для определения группы крови, Rh - фактора, прямой пробы Кумбса

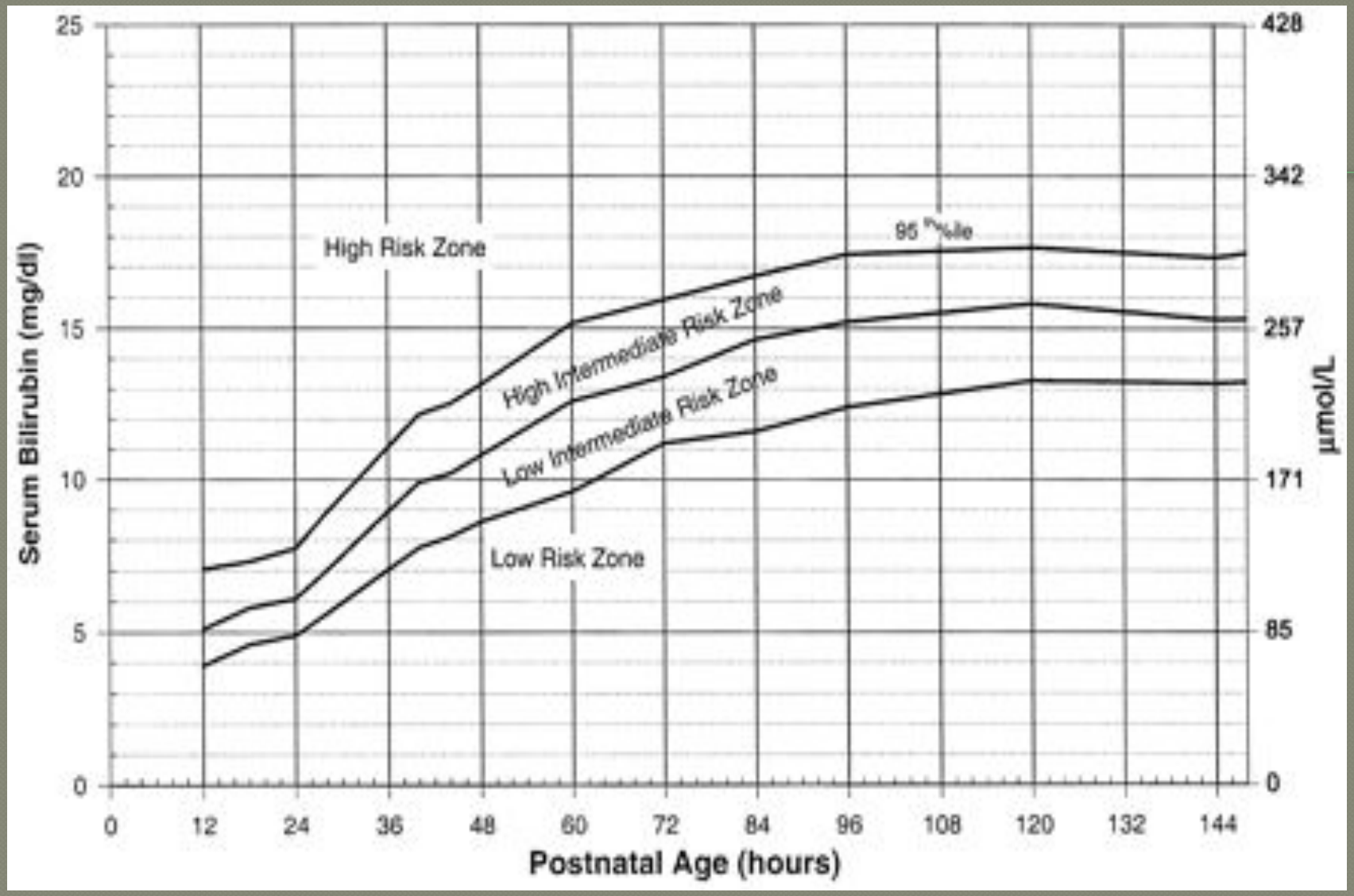
Клиническая оценка

РЕКОМЕНДАЦИЯ Персонал должен обеспечить рутинное обследование каждого новорожденного на предмет наличия у него желтухи, и в палатах новорожденных должны быть протоколы оценки степени желтушности. Медперсонал должен оценивать желтуху при каждом осмотре новорожденного, но не реже чем каждые 8-12 часов (

У новорожденных детей желтуха может быть обнаружена после пальцевого надавливания на кожу и подкожную клетчатку. Оценка желтухи должна быть выполнена в хорошо освещенном месте и, предпочтительно, при дневном свете из окна. Желтуха обычно появляется сначала на лице, распространяясь ниже на туловище и конечности, но визуальная оценка уровня билирубина в зависимости от степени желтушности может приводить к ошибкам. У большинства новорожденных с уровнями TSB менее 15 мг% (257 ммоль/л), достоверную оценку уровня билирубина могут обеспечить неинвазивные устройства для измерения TcB (транскутанного билирубинового индекса)[2]

РЕКОМЕНДАЦИЯ : Протоколы для оценки желтухи должны предусматривать условия, в которых штат отделений новорожденных может произвести измерение TcB или заказать непосредственное измерение билирубина в сыворотке

Показатели	Исследования
Желтушность в первые 24ч. жизни	Определить TSB и/или TcB
Желтуха кажется чрезмерной для возраста ребенка	Определить TSB и/или TcB
Ребенок получает фототерапию или TSB быстро нарастает (т.е., пересекает перцентильные кривые [Рис 2]) и это необъяснимо данными анамнеза или физикального осмотра	Групповое типирование крови и прямая проба Кумбса, если не бралась кровь из пуповины Развернутый анализ крови, красная кровь Определить прямой или конъюгированный билирубин Можно (клиническая опция) подсчитать ретикулоциты и если есть возможность - G6PD и $ETCO_c$ Повторять TSB через 4–24 ч в зависимости от возраста ребенка и уровня TSB
Концентрация TSB приближается к заменным уровням или не снижается под действием фототерапии	Провести подсчет ретиколоцитов, определить G6PD, альбумин и, если возможно,$ETCO_c$
Повышен уровень прямого или конъюгированного билирубина	Анализ мочи, бак. посев мочи. Если есть анамнестические или клинические данные за сепсис – провести обследование
Желтуха продолжается более 3х недель или ребенок выглядит больным	Определить прямой или конъюгированный билирубин Если прямой билирубин повышен – выяснить причину холестаза Узнать результаты скрининга на гипотиреоз и галактоземию. Проверить, нет ли симптомов гипотиреоза


Serum Bilirubin (mg/dl)
25
20
15
10
5
0
428
342
257
171
85
0
µmol/L
High Risk Zone
95 th%ile
High Intermediate Risk Zone
Low Intermediate Risk Zone
Low Risk Zone
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144
Postnatal Age (hours)

Главные факоры риска

Билирубин перед выпиской находится в зоне высокого риска (Рис 2)[25,31]

Желтуха появляется в первые 24 ч[30]

Несовместимые группы крови с положительным прямым антиглобуллиновым тестом, другие известные гемолитические болезни (напр., дефицит G6PD), повышение $ETCO_c$

Гестационный возраст 35–36 нед.[39,40]

Предыдущий ребенок получал фототерапию[40,41]

Кефалогематома или массивные экхимозы[39]

Исключительное грудное вскармливание, особенно если не было должной поддержки со стороны медперсонала, а у ребенка отмечалась большая убыль массы [39,40]

Восточная национальность[39*]

Малые факторы риска

Билирубин перед выпиской находится в промежуточной зоне высокого риска[25,31]

Гестационный возраст 37–38 нед.[39,40]

Желтуха, отмечаемая перед выпиской[40]

У предыдущего ребенка была желтуха[40,41]

Чрезмерно крупный ребенок от матери с диабетом[42,43]

Возраст матери 25 лет[39]

Мужской пол[39,40]

Снижают риск (эти факторы, связанные с уменьшением риска, расположены в порядке уменьшения важности)

Уровни TSB или TcB находятся в зоне низкого риска(Рис 2)[25,31]

Гестационный возраст 41 нед.[39]

Исключительное искусственное вскармливание[39,40]

Черная нация (Black race)[38 *]

Выписка из больницы после 72ч. [40,44]

Амбулаторное наблюдение

РЕКОМЕНДАЦИЯ : В течение первых нескольких дней после выписки, каждый новорожденный должен быть осмотрен квалифицированным медицинским персоналом для оценки состояния ребенка и диагностики у него желтухи. Выбор того, когда и где будут производиться эти осмотры, решается с учетом возраста при выписке, наличия или отсутствия факторов риска гипербилирубинемии и риска других неонатальных проблем

Выбор времени амбулаторного осмотра

РЕКОМЕНДАЦИЯ : Амбулаторное наблюдение должно проводиться в следующие сроки:

Выписка ребенка	Осмотр в возрасте
До 24 ч.	72 ч.
Между 24 47.9 ч	96 ч
Между 48 и 72 ч.	120 h