

БелМАПО
Кафедра детской анестезиологии и
реаниматологии

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ

Ассистент А.О. Бобин

“Одно из величайших препятствий, задерживающих духовный подъём, заключается в том призрачном наполнении жизни, которое даёт житейское благополучие. Комфорт, удобство, сытость и весь обман исчезающей смертной красоты – вот те элементы, из которых слагается пленительный мираж, усыпляющий и парализующий силы духовные.”

Е.Н.Трубецкой

СИТУАЦИЯ: 1-е сутки

- Срок гестации 35 недель, вес 2770, АПГАР 8/8, II-я беременность, многоводие
 - Кожные покровы бледно-серые, передняя брюшная стенка гиперемирована, отечная
 - Дыхание: ИВЛ, проводится одинаково с 2-х сторон, P(вдох) 20 мБар, P(выдох) 4 мБар, 22/минуту, Тин 0,4 сек, FiO₂ 0,7, SatO₂ 93-96%
 - Гемодинамика: ЧСС 180/минуту, АД 70/38 мм Hg, "капиллярное пятно" = 5 секунд
 - Живот: резко увеличен в размерах, напряжен, пальпации недоступен, стула нет, из желудка меконий
 - Лабораторно: Эр=3,7; Нв=137, Нт=37%, Тр=170, Ле=34,5; пал=15%, сегм=29%, лимф = 44%, Рт = 5%
- Общий билирубин 67 ммоль/л (пуп), СРБ + + +,
АЛАТ= 24, АСАТ= 106
мама "О" Rh положительная, ребенок "А" Rh положительный

СИТУАЦИЯ: 2-Е СУТКИ

- Общий билирубин 327 ммоль/л, прямой 11; Нв = 100г/л.
- Основной диагноз:
ВПР: атрезия терминального отдела тонкого кишечника с разрывом подвздошной кишки. В/утробный разлитой меконеальный перитонит.
Сопутствующий: ГБН, АВО- конфликт, желтушно-анемическая форма.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- ГБ имеет место у всех новорожденных
- 6% новорожденных с массой ≥ 2500 г имеют билирубин 12.9 мг/дл (220 мкмоль/л)

Видимый спектр желтухи

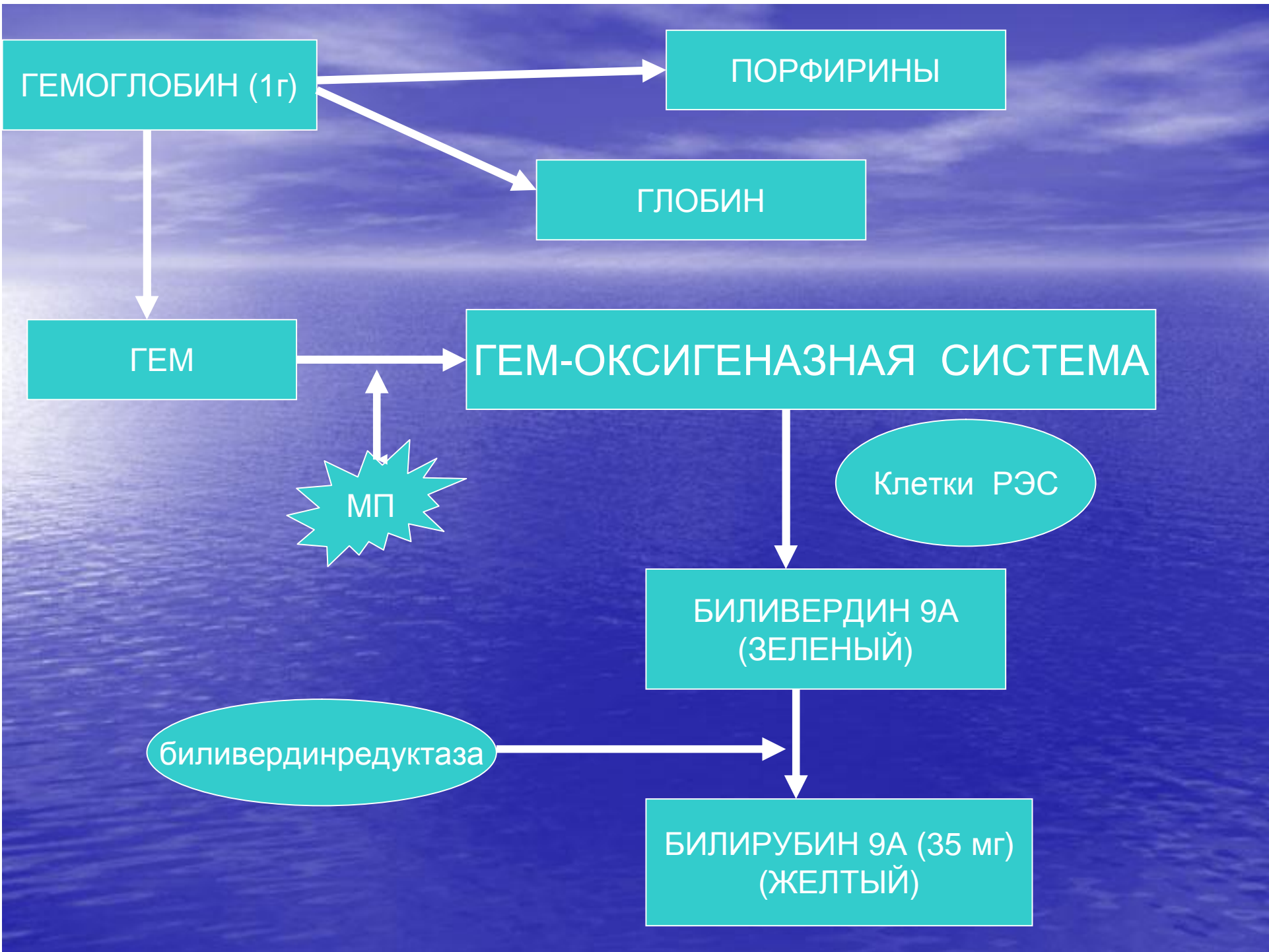
- Видимый спектр = клинически очевидна
- "большие" дети: 34-51 ммоль/л
- Доношенные: ≥ 85 ммоль/л (5 мг/дл)
65% новорожденных
- Недоношенные: ≥ 120 ммоль/л

ФРАКЦИИ БИЛИРУБИНА

- Неконъюгированный, тесно связанный с альбумином
- Свободный или несвязанный (ответственный за керниктерус, т.к. проникает ч/з клеточные мембраны)
- Конъюгированный (единственная фракция, выделяемая с мочой), прямой
- δ (дельта) (ковалентно связанный с альбумином): обуславливает длительную циркуляцию конъюгированного билирубина. Появляется в плазме при повреждении печеночной экскреции билирубина

ИСТОЧНИКИ БИЛИРУБИНА

- Гемоглобин эритроцитов: 75-85%
 - Неэритроцитарный гем: 15-25%
(печень, костный мозг, экстрамедуллярные гемопоэтические зоны)
 - Гем → вердоглобин → биливердин
 - Биливердин → свободный билирубин
(непрямой, несвязанный)
- 1 грамм Нв = 35 мг билирубина



Несвязанный билирубин

- Жирорастворим → нейротоксичность
- Связывается с альбумином → не проникает в мозг
соотношение альбумин : билирубин =
0,5-1 моль билирубин : 1 моль
альбумин
- Клиническое значение имеет изомер 9a
(Z-Z изомер)

Факторы, влияющие на связь

- рН: ацидоз резко снижает связь с альбумином
- гипотермия: тот же эффект
- Конкурентное угнетение связи: АБ (ампициллин, цефтриаксон), гематин, лазикс, СЖК (Intralipid)
- Стабилизаторы альбумина
- Инфекция

В/печеночный захват

- Диссоциация с альбумином
- Связь с цитоплазматическим лигандином (Y-протеин) → перенос в гладкий эндоплазматический ретикулум
- Фенобарбитал: увеличивает концентрацию лигандинна

КОНЪЮГАЦИЯ

- Билирубин + глюкуроновая к-та → водорастворимый билирубинглюкуронид
- Глюкуроновая к-та образуется из глюкозы
- Катализатор – глюкуронилтрансфераза (наследственный дефицит фермента – синдром Crigler-Najjar)
- Прямой билирубин → в желчь, активный секреторный процесс (концентрация в желчи в 1000 раз \geq плазмы)

Энтерогепатическая циркуляция

- Конъюгированный билирубин не реабсорбируется из просвета кишечника, но
- У новорожденных в кишечнике – В-глюкуронидаза → деконъюгация
условия:
 1. снижение энтерального объёма
 2. интестинальная атрезия
 3. мекониальный илеус
 4. б-нь Гиршпрунга
- Абсорбция неконъюгированного билирубина → увеличение общего уровня непрямого билирубина

Метаболизм в кишечнике

- Под влиянием кишечной флоры прямой билирубин → уробилиноген
- Основное количество уробилиногена поступает в толстый кишечник → стеркобилиноген
- Часть уробилиногена → портальная система → разрушение в печени

Метаболизм в кишечнике

- Стеркобилиноген → стеркобинин (обуславливает цвет стула)
- Стеркобилиноген → геморроидальные вены → сосудистое русло → почки → стеркобинин
- У новорожденных и детей первых месяцев жизни стеркобилиноген не образуется → прямой билирубин выделяется в неизмененном виде, определяя золотистый цвет стула

Фетальный метаболизм

- Неконъюгированный билирубин через плаценту → материнское кровообращение
- Конъюгированный: гидролиз В-глюкуронидазой в кишечнике и реабсорбция
- В норме билирубин появляется в амниотической жидкости к 12 неделе гестации и исчезает к 37-й неделе
- Высокий амниотический уровень билирубина
 1. гемолитическая б-нь
 2. интестинальная обструкция ниже открытия желчных протоков

ЖЕЛТУХА

- Уровень билирубина?
норма: 8,5 – 20,5 ммоль/л (75%
непрямой)
кровь пуповины: ≤ 34 ммоль/л
- Фракции билирубина?
- Этиология?

Нормальный уровень билирубина (общий)

возраст	недоношенный	доношенный
Кровь пуповины	≤ 34	≤ 34
1-е сутки	≤ 137	≤ 103
2-е сутки	≤ 205	≤ 137
2-5 сутки	≤ 274	≤ 205
≥ 5 дней	≤ 340	≤ 171

ЭТИОЛОГИЯ

- Избыточная продукция:
 - 1) гемолитическая б-нь
 - 2) наследственная гемолитическая анемия (мембранные дефекты, Нв-патии)
 - 3) полицитемия
 - 4) внесосудистая кровь
 - 5) увеличенная энтерогепатическая циркуляция

ЭТИОЛОГИЯ

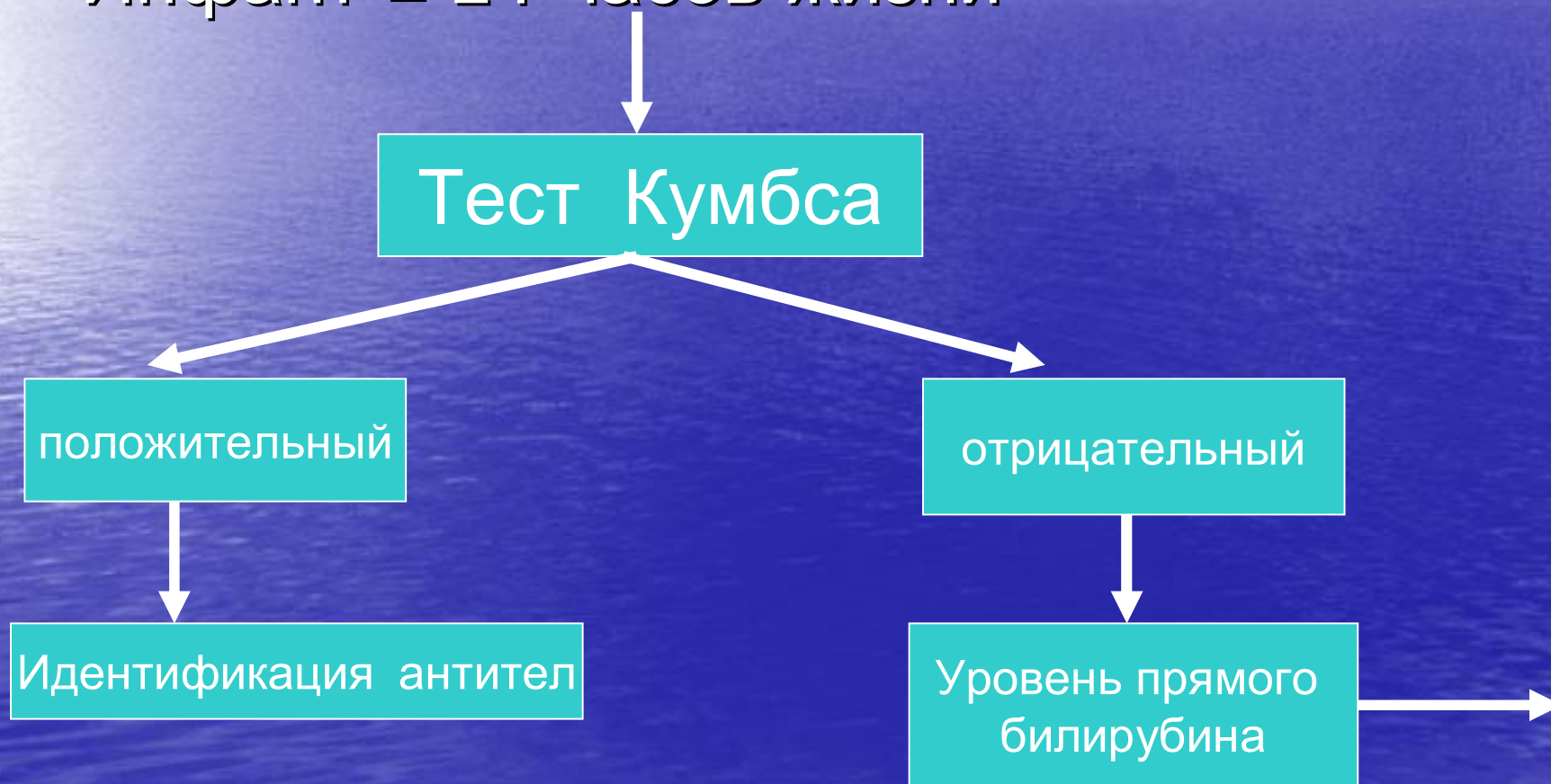
- Недостаточная секреция:
 - 1) сниженный захват билирубина
(↓ синусоидальная перфузия, дефицит лигандина)
 - 2) замедленная конъюгация
(дефицит фермента, ингибция фермента)
 - 3) неадекватный транспорт из гепатоцита
 - 4) билиарная обструкция

ЭТИОЛОГИЯ

- Комбинированные:
 - 1) бактериальная инфекция
 - 2) TORCH
- Грудное кормление
- Смешанные:
 - 1) гипотирозидизм
 - 2) галактоземия
 - 3) диабет мамы
- физиологическая

ЭТИОЛОГИЯ

- Билирубин ≥ 12 мг/дл (≥ 205 ммоль/л)
- Инфант ≤ 24 часов жизни



ЭТИОЛОГИЯ

прямой билирубин

Более 2

- Ø Гепатит
- Ø TORCH
- Ø Билиарная обструкция
- Ø Сепсис
- Ø Галактоземия
- Ø Дефицит α -1-антитрипсина
- Ø Муковисцидоз
- Ø Тирозиноз
- Ø Холестаза
- Ø Гипералиментация
- Ø Сифилис
- Ø Гемохроматоз

Менее 2

гематокрит

Нормальный
или низкий

Морфология RBC
Количество Rt

ВЫСОКИЙ

полицитемия

ЭТИОЛОГИЯ

Морфология RBC
Количество Rt

нормальное

- Ø Энтерогепатическая циркуляция
- Ø Грудное молоко
- Ø Гипотирозидизм
- Ø Crigler-Najjar
- Ø Диабет у мамы
- Ø Асфиксия
- Ø РДС
- Ø Инфекция
- Ø Gilbert синдром
- Ø галактоземия

Rt – норма
1-е сутки = 0,4-6%
7-е сутки = 0,1-1,3%

ненормальное

- Ø А-талассемия
- Ø Сфероцитоз
- Ø Стоматоцитоз
- Ø Эллиптоцитоз
- Ø Пикноцитоз
- Ø ДВС-синдром
- Ø Дефицит глюкозо-6-ФДГ
- Ø Дефицит пируват-киназы

Транзиторное увеличение билирубина

- У всех новорожденных в первые 3-4 дня
- Причины:
 - 1) увеличенная скорость образования (полицитемия; ↓ продолжительность жизни Эр, содержащих HbF)
 - 2) сниженная конъюгационная активность печени
 - 3) энтерогепатическая циркуляция билирубина

Физиологическая желтуха

- Диагноз исключения!
- Скорость продукции билирубина у новорожденного 8-10 мг/кг/24ч, → в 2,5 раза превышает "взрослую"
- Перфузия печеночных синусоидов скомпрометирована:
 - 1) неполным закрытием венозного протока
 - 2) наличием экстрамедуллярной гемопоэтической ткани в печени
- Дефицит лигандин (Y и Z протеин)

Физиологическая желтуха

клинические критерии:

- Появляется на 2-3 сутки жизни
- Исчезает на 2-3 неделе жизни
- Общее состояние ребенка не страдает
- Печень и селезенка нормальных размеров
- Оранжевый оттенок кожи, обычный цвет стула и мочи

Физиологическая желтуха

Лабораторные критерии:

1. доношенные: $\leq 12,9$ мг/дл (221 ммоль/л)
(для искусственного питания)
 ≤ 308 ммоль/л для грудного питания
2. недоношенные: ≤ 15 мг/дл (257 ммоль/л)
3. прямая фракция: не более 10% общего уровня
4. почасовой прирост в первые сутки ≤ 5 ммоль/л
5. Нв, Эр, Rt: нормальные пределы

Критерии, исключающие физиологическую желтуху

- Клиническая желтуха в первые 24 часа жизни
- Скорость прироста билирубина ≥ 85 ммоль/л/сутки
- Уровень общего билирубина:
доношенный: ≥ 221 ммоль/л
недоношенный: ≥ 257 ммоль/л
- Уровень прямого билирубина $\geq 26-34$ ммоль/л
- Длительность желтухи:
доношенный: ≥ 1 -й недели
недоношенный: ≥ 2 -х недель

ГРУДНОЕ КОРМЛЕНИЕ

- Желтуха, ассоциированная с грудным молоком:
 - 1) позднее начало: 4-е сутки
 - 2) рост билирубина в течение первых 2-х недель; может достигать 340-510 ммоль/л
 - 3) если продолжается грудное кормление, уровень билирубина плавно снижается до нормального к 4-12 неделе

Желтуха, ассоциированная с грудным молоком

- 4) если грудное кормление остановлено, билирубин возвращается к норме в течение 48 часов
- 5) инфант имеет хорошую динамику веса, нормальные печеночные тесты, нет признаков гемолиза
- 6) механизм: В-глюкуронидаза грудного молока → повышенная энтерогепатическая циркуляция

Диагностика: осмотр

- Вектор желтухи: цефалокаудальный; максимальный уровень билирубина при наличии желтухи на кистях и голени
 - 1) срок гестации
 - 2) незрелость: желтуха ассоциирована с полицитемией или в/утробной инфекцией
 - 3) микроцефалия: в/утробная инфекция
 - 4) внесосудистая кровь: кефалогематома
 - 5) бледность: гемолитическая анемия или кровотечение
 - 6) петехии: врожденная инфекция, сепсис, эритробластоз
 - 7) гепатоспленомегалия: гемолитическая анемия, врожденная инфекция, б-ни печени

Диагностика: клинические тесты

- Общий билирубин плазмы
- Группа крови, Rh, прямой тест Кумбса
- Группа крови, Rh, антитела у мамы (в течение беременности и к моменту родов)
- Морфология Eг и количество Rт → исключение Кумбс-негативных гемолитических анемий
- Гематокрит: полицитемия или кровотечение

Аспартат-аминотрансфераза

- Локализация: печень, миокард, скелетные мышцы, эритроциты
- Сроки: первые 8 часов после повреждения клетки, пик ч/з 24 – 36 часа, возвращение к норме ч/з 3-6 дня, если устранена причина
- Нормальные пределы: 35-140 ед/л (0-5 дней)
- Функция:



AST: причины увеличения



Аланин-аминотрансфераза

- Локализация: преимущественно печень, в небольшом количестве в почках, сердце, скелетных мышцах
- Нормальные пределы: 6 – 50 ед/л (0 – 5 дней)
- Причины увеличения: печеночные проблемы
- Соотношение AST/АЛТ:
 - ≤ 1 (АЛТ ≥ AST): острый вирусный гепатит или инф. мононуклеоз
 - ≥ 1 (AST ≥ АЛТ): острый алкогольный цирроз, метастазы, гипоксия

Диагностика: клинические тесты

- Определение прямой фракции, если:

Ø Желтуха \geq 2-х недель

Ø Есть признаки холестаза
(светлый стул, билирубин в моче)

ТОКСИЧНОСТЬ БИЛИРУБИНА

ПОВРЕЖДЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

СВОБОДНЫЙ БИЛИРУБИН
(НЕСВЯЗАННЫЙ)

СВЯЗАННЫЙ БИЛИРУБИН ПРИ
УСЛОВИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЭБ

ГИПЕРОСМОЛЯРНОСТЬ

ГИПЕРКАРБИЯ

АНОКСИЯ

НЕДОНОШЕННОСТЬ

Билирубиновая энцефалопатия

- Острая: Rh-гемолитическая б-нь у доношенного ребенка с уровнем билирубина ≥ 340 ммоль/л + клиника ядерной желтухи

Клиническая презентация (стадии):

- 1) гипотония, летаргия, высокотоновый крик, слабое сосание
 - 2) гипертония разгибателей, судороги, ↑ температура (основная летальность)
 - 3) гипотония (со 2-й недели жизни)
- Хроническая: атетоз, дентальная дисплазия, глухота, легкие интеллектуальные расст-ва

Токсичность билирубина

- Крайне редко проявляется у доношенного здорового ребенка с уровнем билирубина 425 – 510 ммоль/л
- Не вызывает выраженных неврологических расстройств, потери слуха или IQ-дефицита
- Моторные расстройства исчезают при нормализации уровня билирубина

Токсичность билирубина и недоношенность

- Клиника ядерной желтухи у недоношенного ребенка развивается при 170 – 340 ммоль/л билирубина (low bilirubin kernicterus)
- Мультимодальное повреждение:
 - 1) препараты, ↓ аффинитет альбумина к билирубину
 - 2) низкая устойчивость ГЭБ к аноксии, гиперкарбии, провоспалительным факторам (сепсис)
- Патологические изменения неспецифичны и более стойкие, чем изолированные эффекты билирубина
- Вывод: токсичность билирубина — функция общего клинического статуса

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ

- Тесная связь тактики с этиологией.

Ранняя идентификация причин

∅ Прогноз
развития

∅ Соответствующий
объём исследований

∅ Своевременная
интервенция

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ

- Оценка адекватности энтерального питания: ↑ объема и качества → редукция энтерогепатической циркуляции
- Гипотирозидизм: адекватное замещение гормонов
- Если факторы риска ядерной желтухи:

∅ Механическое выведение (ЗПК)

∅ Альтернативный путь (фототерапия)

∅ Ускорение метаболизма (фенобарбитал)

ТАКТИКА: здоровый доношенный

- Билирубин рутинно не измеряется, если нет желтухи в первые 48 часов
- Большинство детей в течение 48 часов выписываются домой; родители информированы о возможном развитии желтухи
(Американская Академия Педиатрии)
- Здоровый доношенный: отсутствие желтухи в первые 24 часа

Тактика: здоровый доношенный

уровень общего билирубина (ммоль/л)				
возраст (часы)	возможная фототерапия	фототерапия	ЗПК, если Фото неэффективно	ЗПК + фото
25-48	≥ 170	≥ 260	≥ 340	≥ 430
49-72	≥ 260	≥ 310	≥ 430	≥ 510
≥ 72	≥ 290	≥ 340	≥ 430	≥ 510

- Фототерапия должна обеспечить снижение билирубина на 17-35 ммоль/л каждые 4-6 часов, общий уровень билирубина д.б. менее порога ЗПК

Тактика: здоровый доношенный на грудном вскармливании

- Надо ли отменять грудное вскармливание, если показана фототерапия?
- результаты исследований:
при одинаковых условиях (уровень билирубина, фототерапия) только 3% "искусственников" достигали уровень 340 мкмоль/л по сравнению с 14% на грудном вскармливании
- Вывод: если есть показания для фото → "формула" в течение 48 часов

ААП: недоношенные

- Отсутствует консенсус по фототерапии и ЗПК для детей с низкой массой тела
- "подобно ретинопатии недоношенных, керникерус – состояние, которое невозможно предотвратить у некоторых новорожденных. Хотя есть некоторые данные о связи между гипербилирубинемией и дефектами неврологического развития, взаимосвязь "причина - эффект" не установлены. Отсутствуют данные о том, что лечение "легких" желтух (≤ 10 мг/дл) предотвращает повреждение ЦНС"

ААП: недоношенные (рекомендации)

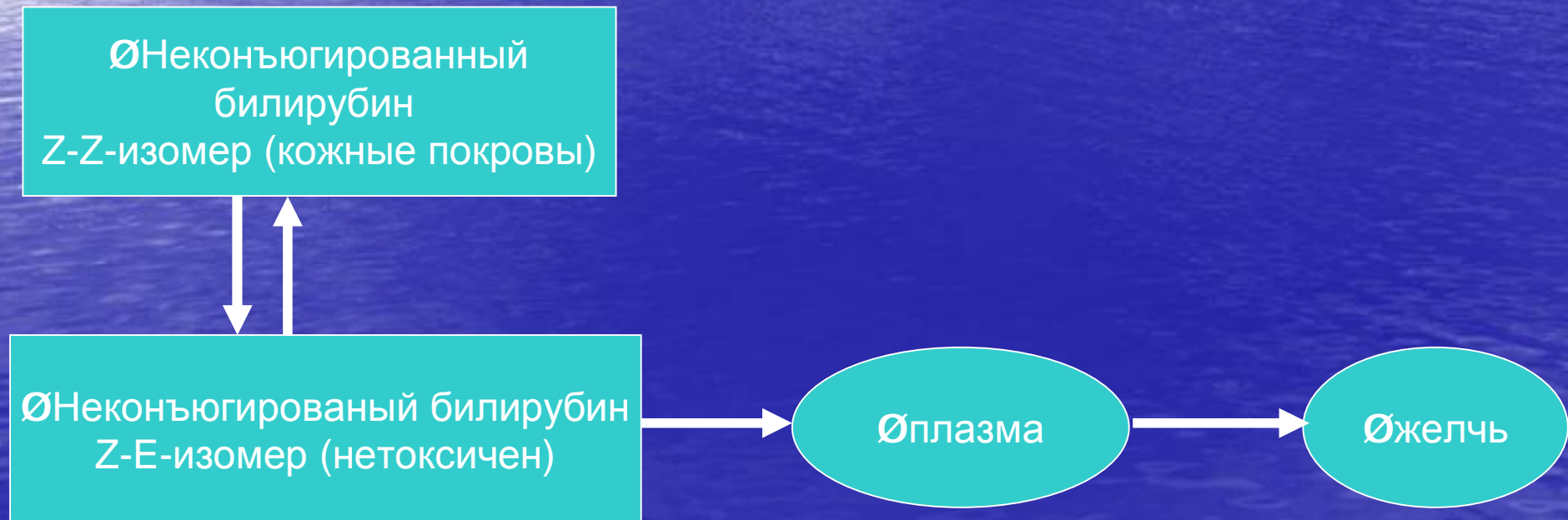
Масса (грамм)	начало	фото	ЗПК
≤ 1000	≤ 24 часа		170 - 205
1000-1500	≤ 24 часа	120 - 153	205 - 255
1500-2000	≤ 24 часа	170 - 205	255 - 306
2000-2500	≤ 24 часа	221 - 255	306 - 340

ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- Структурная изомеризация:
 1. интрамолекулярная циклизация билирубина → люмирубин, необратимо
 2. связывает 2-6% плазменного билирубина
 3. экскреция: желчь и моча, без конъюгации
 4. наиболее значимый путь снижения билирубина плазмы, прямая зависимость с дозой фототерапии
в диапазоне 6-12 $W/cm^2 \cdot nm$
- Фотооксидация: наименее эффективный механизм

ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- Фотоизомеризация:
 1. обратимая реакция
 2. через 12 часов фото доля изомеров ~ 20% от общего уровня билирубина
(не определяется стандартными тестами)



Техника фототерапии

- Цель фото: предотвратить ЗПК
- Наиболее эффективный спектр 420-460нм

• Эффективность

ØПлощадь
поверхности

ØЭнергия голубого
спектра

ØДистанция:
источник света → ребенок

Техника фототерапии

- Варианты:
 - 1) монотерапия: фиброоптическое одеяло (источник сине-зеленого спектра)
 - 2) двойная фототерапия: "одеяло + лампа"
- При использовании кювеза расстояние м/у лампой и кювезом 5-8 см (профилактика перегрева)

СИСТЕМА: VILIBLANKET



Галогеновая лампа в основном модуле
Свет передается по оптическому волокну
Мощность 50 мкВт/см²/нм
Используется для домашнего фото

Техника фототерапии

- Ротация ребенка каждые 2 часа
 - Защита сетчатки глаза: очки или маска
 - Постоянный мониторинг температуры
 - Ежедневный мониторинг веса
(недоношенные: каждые 12 часов)
- потери жидкости:
- 1) неощутимые:
 - 2) частый жидкий стул
- Мониторинг билирубина каждые 12 – 24 часа

ОСТАНОВКА ФОТО

- Можно прекратить, если:

ØУровень билирубина
исключает
токсические эффекты

ØИсключены факторы
риска токсических
эффектов

ØВозраст ребенка исключает
токсические эффекты
билирубина

ØКонтроль билирубина
ч/з 12-24 часа

Домашняя фототерапия

- Кандидаты: инфанты на грудном вскармлении, если билирубин снижается при переходе на "формулу"

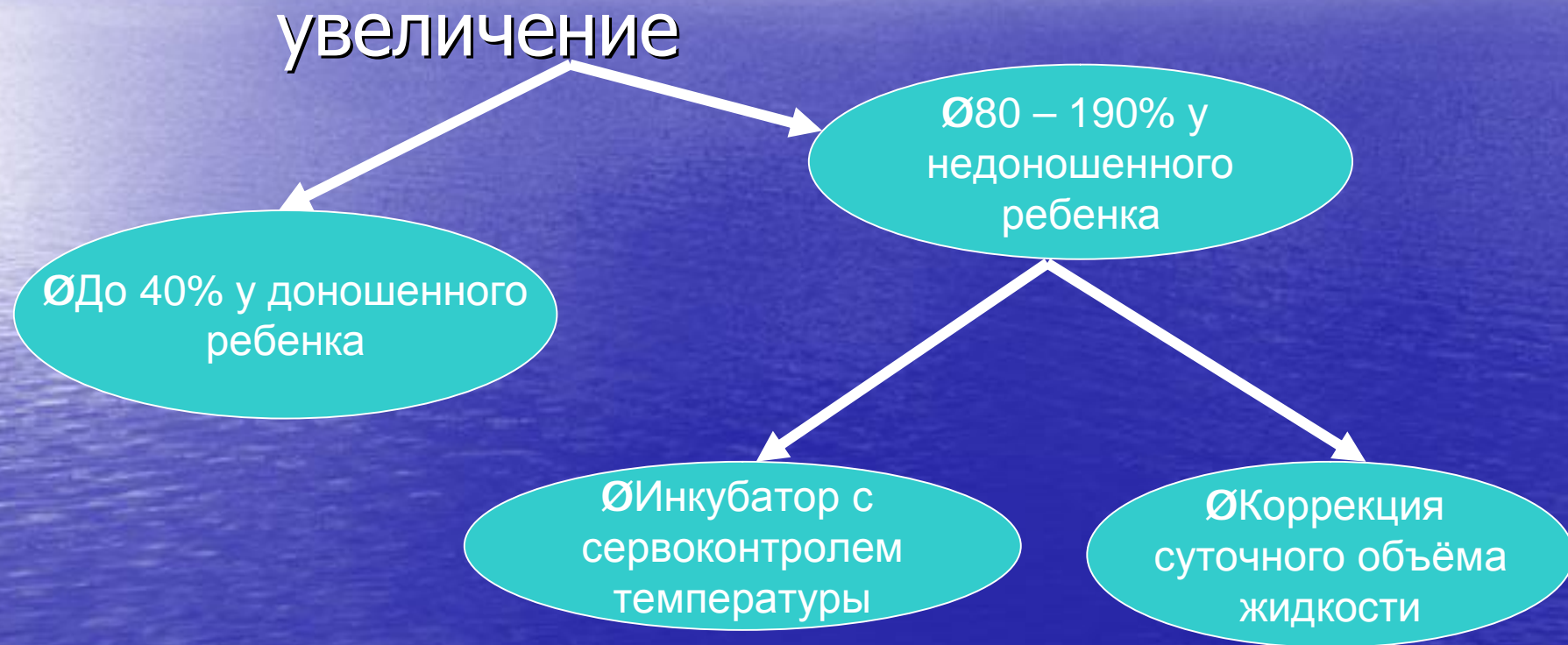
- Мониторинг:



- преимущества: эффективность
низкая стоимость
риск в/больничной
ИНФЕКЦИИ "0"

Побочные эффекты фото

- Неощутимые потери жидкости:



Побочные эффекты фото

- Кишечные потери жидкости:
 - 1) повышенное содержание желчных к-т
 - 2) непрямой билирубин
- Низкий уровень Са у недоношенного ребенка
- Повреждение сетчатки глаза (при отсутствии защиты)
- С-м "bronze baby"
- Риск ДНК-мутаций → защита мошонки
- Редукция триптофана, метионина, гистидина из АК-препаратов под влиянием фото → защита препарата и инфузионной линии
- Расстройство связи "мама - ребенок" → эффективный контакт "мама - доктор" (адекватное понимание и объяснение)

ЗПК: механизм

- Удаление: - гемолизированных Эр
 - комплексов Эр-антитело
 - антител
 - билирубина
- Донорский альбумин → связывание билирубина
(в течение 30 мин после ЗПК уровень билирубина достигает 60% от исходного, отражая быстрое перемещение билирубина в сосудистое русло)
- Донорские Эр → замена

ЗПК: показания (ГБН)

- Уровень билирубина (пуп) ≥ 77 ммоль/л и гемоглобин (пуп) ≤ 110 г/л
- Рост билирубина 17 ммоль/л/час несмотря на проводимую фототерапию
- Гемоглобин 110 – 130 г/л и рост билирубина 8,5 ммоль/л/час несмотря на проводимую фото
- Уровень билирубина ≥ 340 ммоль/л
- Нарастание анемии при условии адекватного контроля билирубина другими методами (фото)
- Повторное ЗПК по таким же показаниям

Кровь для ЗПК: цельная

- Rh-гемолитическая б-нь: O, Rh-отрицательная, совместима с мамой и ребенком
- ABO- гемолитическая б-нь: O, Rh-отрицательная или Rh-положительная, совместима с мамой и ребенком, с низким титром анти-A или анти-B антител
- Хранение до 7 дней
- Гематокрит 45-50
- Температура 37°C

ОБЪЁМ ЗПК ("double")

ØОЦК = 80 мл/кг

ØЗПК = 160 мл/кг

Замена ОЦК на 87%

ТЕХНИКА: "push-pull"

- Изоволюметрическая замена
- Рекомендуемое время: 1 час
- Доступ: пупочный, бедренный и т.д.
- Фототерапия после ЗПК и контроль билирубина каждые 4 часа

≤ 1500 г	5 мл
1500-2500	10 мл
2500-3500	15 мл
≥ 3500 г	20 мл

ОСЛОЖНЕНИЯ ЗПК

- ГИПО:
 - термия
 - гликемия
 - Са-емия
 - Mg-емия
- ГИПЕР:
 - термия
 - К-емия
- Мет. ацидоз (цитрат)
- Кровотечение (дефицит факторов свертывания)
- Инфекция
- Гемолиз
- ССС: вазоспазм, эмболизация, тромбоз
- Реакция "хозяин - трансплантат"

ФЕНОБАРБИТАЛ

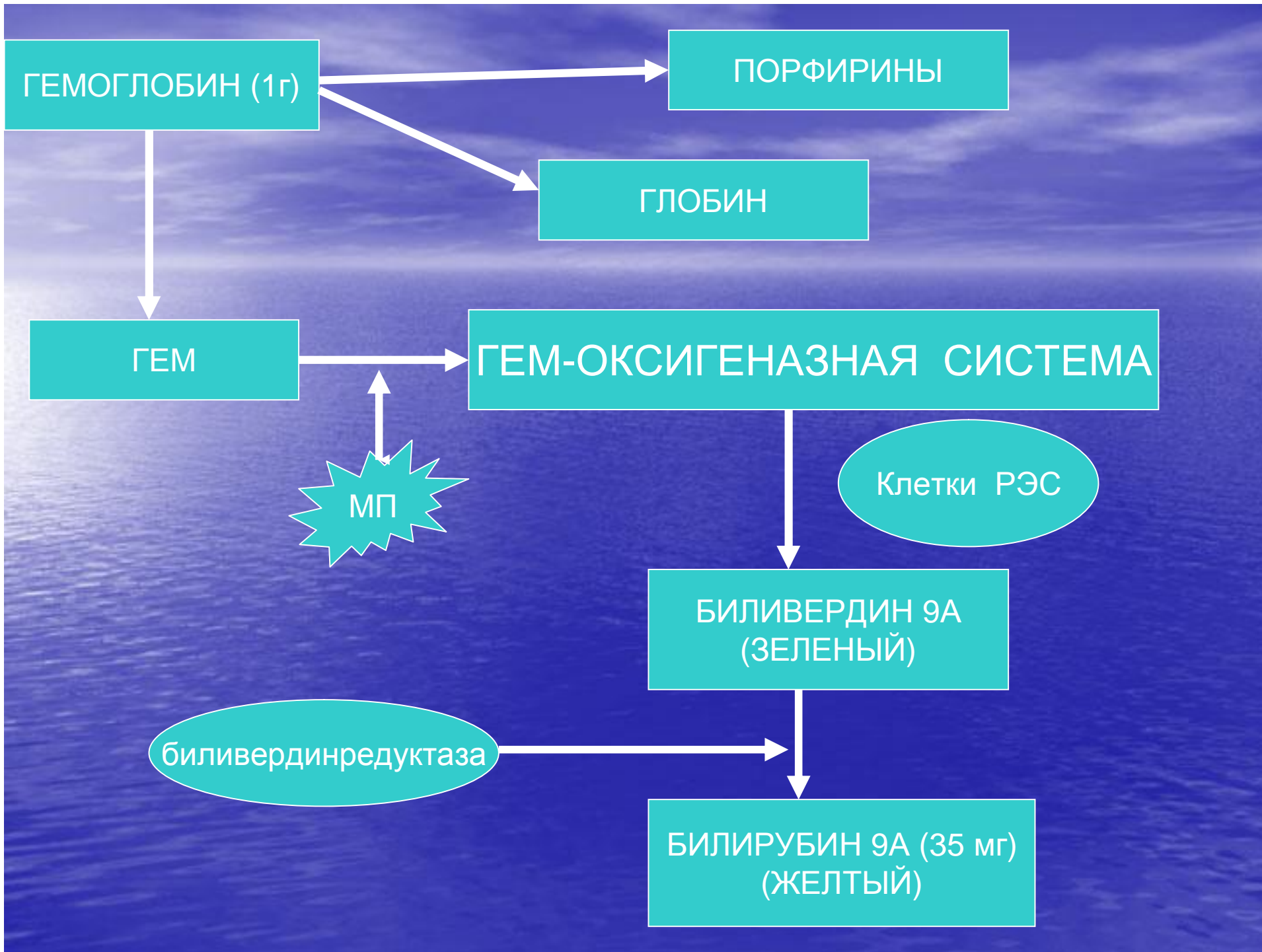
- Механизм: индукция микросомальных ферментов, → увеличение конъюгации билирубина
- Показания:
 - 1) Crigler-Najjar s-me II
 - 2) желтуха при гипералиментации
- Не влияет на эффект фототерапии
- Доза: 5-8 мг/кг/сутки

АГАР

- Механизм: редукция энтерогепатической циркуляции
- Показан: билирубин ≥ 255 ммоль/л
- Существенно увеличивает эффективность и снижает длительность фототерапии
- Эффективен в виде монотерапии

МЕТАЛЛОПОРФИРИНЫ (МП)

- МП: конкурентные ингибиторы гемоксигеназы (первый фермент с-за билирубина)
- Показания:
 - 1) Crigler-Najjar type I
 - 2) ABO-несовместимость (Coombs' positive)
- Разовая доза мезопорфирина сразу после рождения существенно снижает риск развития желтухи и длительность фото у недоношенных детей



ИММУНОГЛОБУЛИН

- Показания: ГБН, если билирубин на 30-50 ммоль/л ниже показаний для ЗПК
- Доза: 0,5 – 1г/кг разово
- Инфузия в течение 2-х часов
- Повторное введение ч/з 12 часов

Прямая (конъюгированная) ГБ

- Механизм: дефицит экскреции КБ из гепатоцита в ДПК
- Критерии диагноза:
 - 1) прямая фракция ≥ 34 ммоль/л или
 - 2) прямая фракция $\geq 15\%$ от уровня общего билирубина
 - 3) определение прямой фракции в моче

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЯМОЙ ГБ



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

- Клинические: гепатомегалия, спленомегалия, петехии, хориоретинит, микроцефалия
- Лабораторные:
 - 1) глутаминовые трансаминазы (AST, ALT)
 - 2) щелочная фосфатаза (145 – 420 ед/л 0-9 лет)
 - 3) общий белок, ПТВ, АЧТВ
 - 4) α -1-антитрипсин (143 – 440 mg\dl 0-5 дней)
 - 5) тесты для бактериальных, вирусных, паразитических инфекций

НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ОБЩЕГО БЕЛКА И ФРАКЦИИ

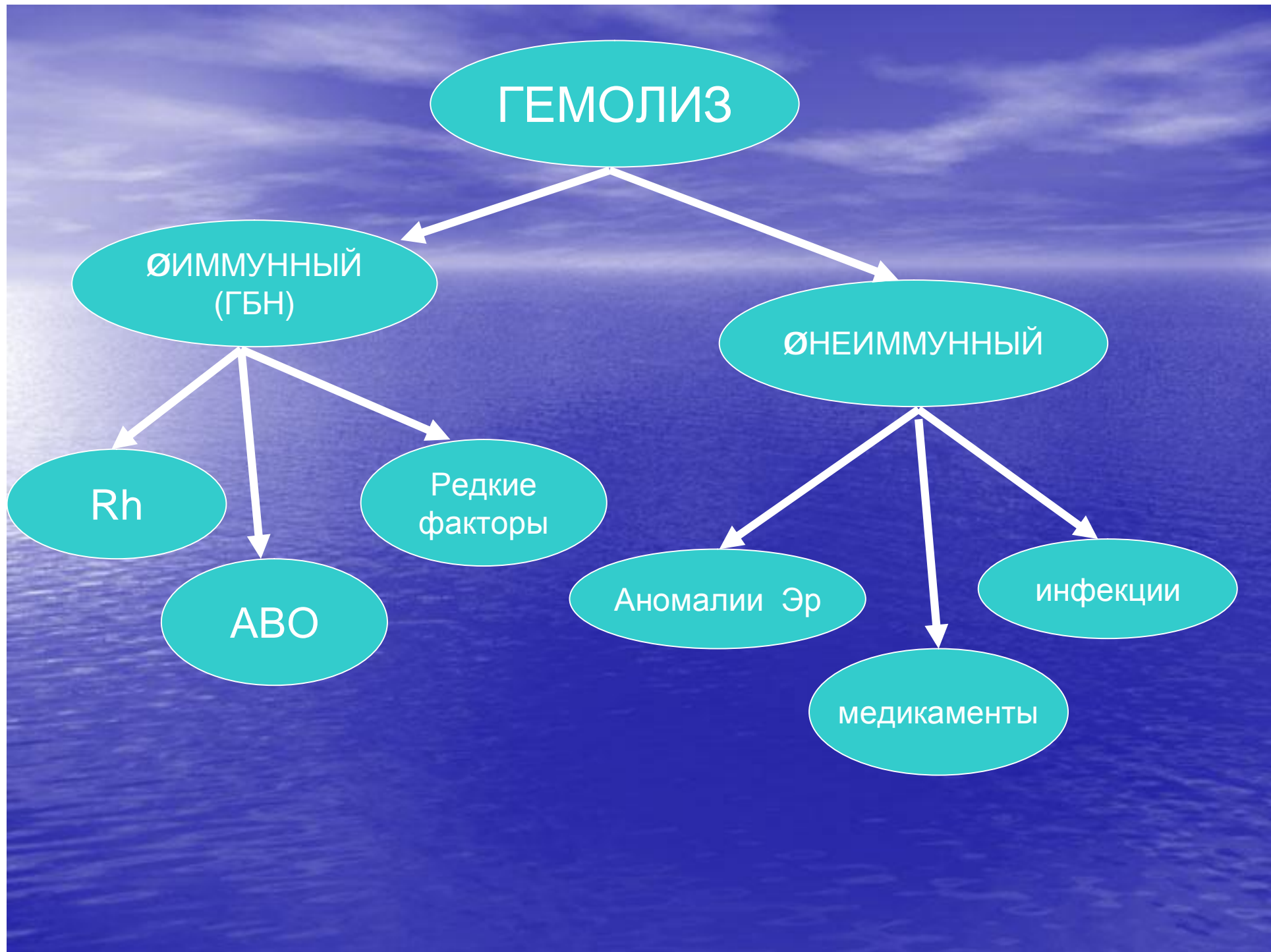
	недоношенный	доношенный
Общий белок	43 - 76	46 - 74
альбумин	30 - 42	36 - 54
а1 - глобулин	1 - 5	1 - 3
а2 - глобулин	3 - 7	3 - 5
в - глобулин	3 - 12	2 - 6
g - глобулин	3 - 4	2 - 10

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

- Инструментальные:
 - 1) УЗИ: → визуализация внепеченочной обструкции
 - 2) радиоизотопное сканирование, холангиография: → визуализация билиарной системы
 - 3) биопсия печени

Прямая ГБ у новорожденных в ОИТР (в порядке убывания)

- Гипералиментация → исключение АК
- Идиопатический гепатит
- Билиарная атрезия
- Дефицит α -1-антитрипсина
- в/утробная инфекция
- Киста холедоха
- Галактоземия
- С-м застоя желчи (накопление прямой фракции после ГБН, особенно при фетальном эритроblastозе, ЭКМО)



ИЗОИММУННАЯ ГБН



СТАТИСТИКА

- 15% общества: Rh (D) отсут-ет
- 48% гетерозиготы: Rh Dd
- 35% гомозиготы: Rh DD
- Скрещивание: в 15% случаев плод будет RhD(+) а мама Rh-негативная

ТАКТИКА (ПЛОД)

- Основана на определении Rh-фактора и скрининга Ат (мама) при первичном обращении
 - 1) Rh(+) и скрининг (-): низкая вероятность, повторный скрининг
 - 2) Rh(-) и скрининг (-):
 - а) отец Rh(-): скрининг на 28 и 35 неделе гестации
 - б) отец Rh(+): скрининг на 20-й неделе и затем ежемесячно



ТАКТИКА (ПЛОД)

3) Rh(-) и скрининг (+):

а) скрининг в 16-18 недель, 22 недели, затем каждые 2 недели

б) амниоцентез, если титр Ат 1: 16

в) амниоцентез серийно с 16-18 недели, если а анамнезе изоиммунный плод

(цель: измерение оптической плотности с длиной волны 450нм (билирубин) →

оценка риска смерти плода от водянки)

ТАКТИКА (ПЛОД)

Высокий риск в/утробной смерти:

1) Ранние роды: ~ 30 недель или

2) в/маточная трансфузия:

а) повторно, если фетальный Нв ≤ 10
г/дл

б) после множественных трансфузий у
инфанта при рождении почти все Эр 'О',
Rh-негативные взрослого типа → нет
необходимости в постнатальной ЗПК

в) риск прямой ГБ (с-м застоя желчи)

ПРОФИЛАКТИКА ГБН: Rhogam (RhoD иммуноглобулин)

- Механизм: элиминация «чужих» Аг (Эр плода)
- Показания:
 - 1) Rh-негативная мама, 28-я неделя гестации и 72 часа после родов
 - 2) после аборта, амниоцентеза, трансплацентарного кровотечения
- Эффект: драматическое снижение Rh-ГБН и увеличение пропорции ГБН, вызванной редкими АГ: Kell, Duffy, E, C

АВО-ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ Б-НЬ

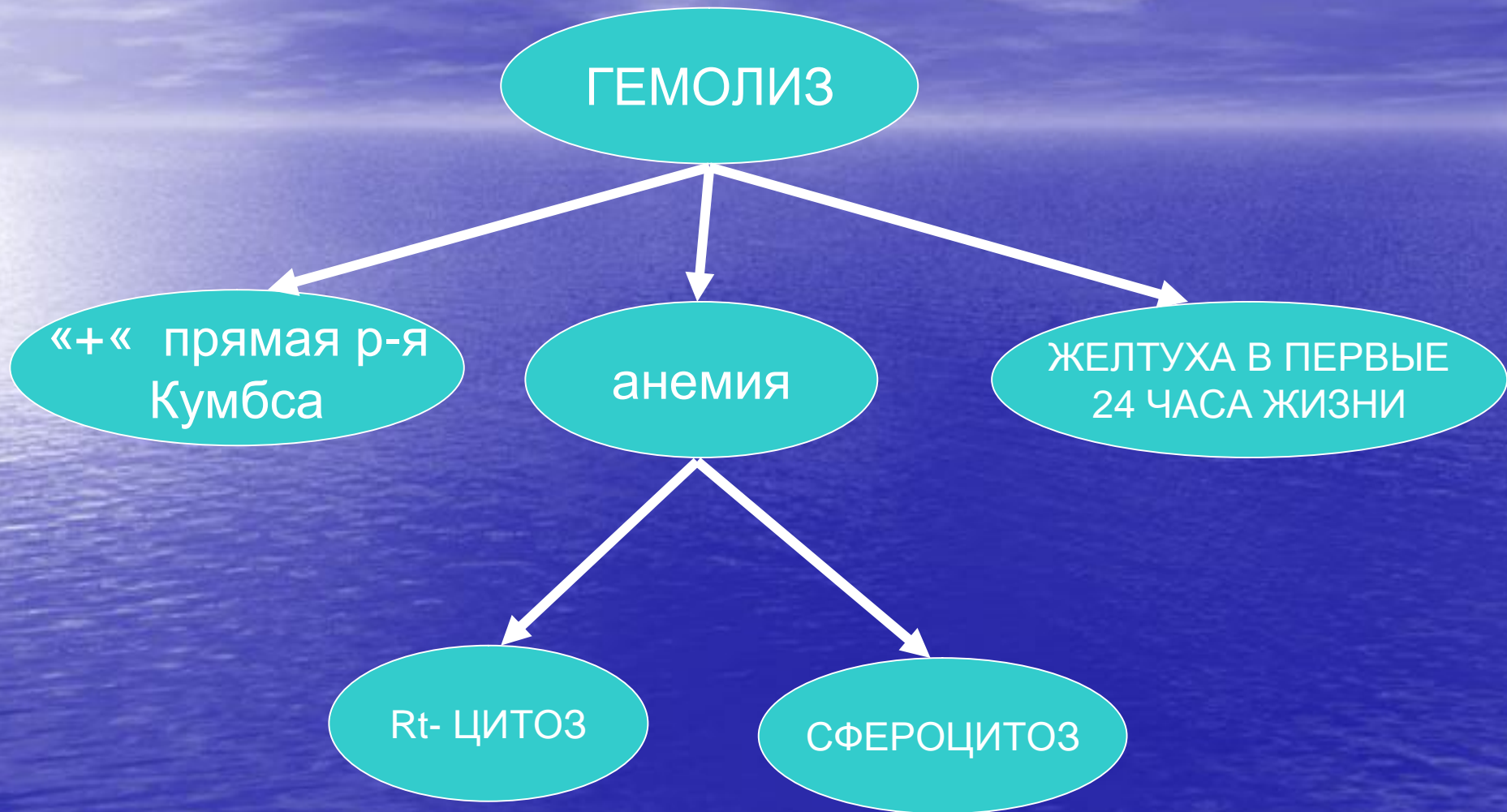
Условия развития:



ABO- гемоллиз: статистика

- 15% беременных имеют комбинацию: 'O' мама и 'A' или 'B' ребенок (USA)
- Из этого числа только 20% детей (3% от общего числа) имеют клинически значимую желтуху
- Бактериальные вакцины, в частности столбнячный анатоксин и пневмококковая вакцина, содержат A- или B-антиген и вызывают гемоллиз у новорожденного (A или B), рожденного от мамы 'O'
- 50% ABO- гемоллиза - перворожденные

АВО-ГЕМОЛИЗ: ДИАГНОСТИКА



АВО-ГЕМОЛИЗ: ТАКТИКА

- ЦЕЛЬ: предотвратить поражение ЦНС
- Только 10% новорожденных с "+" прямой реакцией Кумбса нуждаются в фототерапии
- Остальные 90%: динамичный мониторинг билирубина
- Коррекция анемии
- Нет необходимости в пренатальной диагностике и лечении

НОРМАЛЬНЫЙ Нв ДЛЯ 1-ГО ГОДА

недели	доношенный	1200-2500г	≤ 1200г
0	17,0	16,4	16,0
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0

Нормальный уровень билирубина (общий)

возраст	недоношенный	доношенный
Кровь пуповины	≤ 34	≤ 34
1-е сутки	≤ 137	≤ 103
2-е сутки	≤ 205	≤ 137
2-5 сутки	≤ 274	≤ 205
≥ 5 дней	≤ 340	≤ 171

ИСТОЧНИКИ

- Manual of Neonatal Care, John P. Cloherty, Ann R. Stark, 1998
- Diseases of the newborn, H. W. Taeusch, R. A. Ballard, 1991