

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

**АНАЛИЗАТОР ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ
ФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ
"БИЛИТЕСТ"**

ТИПА АГФ-02

**Диагностика и контроль гипербилирубинемии
новорожденных с использованием неинвазивного
транскутанного фотометрического анализатора
"Билитест" типа АГФ-02**

Методические рекомендации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

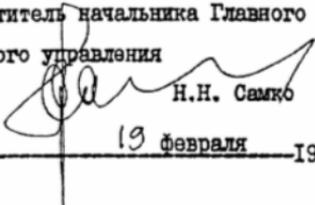
"СОГЛАСОВАНО"

"УТВЕРЖДАЮ"

Заместитель начальника Главного
научного управления

Заместитель

министра


Н.Н. Самко


Н.Н. Ваганов

19 февраля

1992г

19 февраля

1992г



ДИАГНОСТИКА И КОНТРОЛЬ ГИПЕРВИДРУЖЕНИЕМ
НОВОРОЖДЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНОГО
ТРАНСКУТАНТНОГО ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА
"БИДИТЕСТ" ТИПА АГФ-02

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва - 1992г.

В методических рекомендациях даны указания по использованию анализатора "Билитест" типа АГФ-02 при неинвазивном методе определения степени гипербилирубинемии у новорожденных. Излагаются принципы работы прибора как отражательного фотометра, измеряющего отношение коэффициентов отражения света подкожными тканями на двух длинах волн. Используемый метод измерений позволяет проводить достаточно точную оценку содержания билирубина в крови.

Приведены данные о степени корреляции измеряемого прибором параметра - транскутанного билирубинового индекса и концентрации билирубина в крови новорожденных. Даны рекомендации по медицинскому применению анализатора для новорожденных с различными клиническими показателями.

Настоящие рекомендации предназначены для врачей неонатологов, медицинских сестер и лаборантов родильных домов, клиник акушерства, детских больниц и центров охраны здоровья матери и ребенка.

Методические рекомендации составили:

Е.С.Кешишян, к.м.н., старший научный сотрудник Института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР,

А.Г.Антонов, д.м.н., профессор, заведующий отделением интенсивной терапии новорожденных ВНИЦ ОЗМиР МЗ СССР,

Е.Н.Байбарина, к.м.н., старший научный сотрудник ВНИЦ ОЗМиР МЗ СССР,

В.С.Антонов, к.ф.-м.н., доцент, заведующий лабораторией ВНИИИ медицинской техники МЗ СССР,

В.М.Давыдов, к.т.н., ведущий научный сотрудник МП "Техномедика".

ВВЕДЕНИЕ

Проблема гипербилирубинемии новорожденных, несмотря на длительный период ее изучения, сохраняет свою актуальность и остроту. В эпидемиологическом плане за последние 5 лет во многих регионах нашей страны отмечается подъем заболеваемости гипербилирубинемией как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных. По данным же обследования 35000 новорожденных в США гипербилирубинемия с содержанием билирубина в крови более 220 мкмоль/л (12,9 мг/дл) зарегистрирована у 6,2% новорожденных массой более 2500 г. Вместе с тем, достоверно установлена роль гипербилирубинемии в повреждении центральной нервной системы у новорожденных в виде оттоксического действия, повреждения подкорковых ядер мозга.

В связи с этим очевидно, что контроль уровня билирубина в крови новорожденных является важной задачей. общепринятый объективный метод контроля состоит в измерении концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови прямым фотометрированием или путем биохимического анализа. Учитывая трудности взятия крови и риск инфицирования новорожденного, лабораторный анализ билирубина, как правило, делается выборочно для группы риска, поэтому большое значение имеют разработка и внедрение в практику неинвазивных методов анализа билирубина.

Следует заметить, что практика неинвазивной оценки билирубина не является в принципе новой. Опытный врач по желтизне кожного покрова может оценить наличие и степень гипербилирубинемии. Однако такая оценка весьма субъективна: кроме личного опыта на восприятие цвета кожи ребенка оказывает влияние тип освещения и наличие оттенков кожи, вызванных различными клиническими факторами, что обуславливает необходимость лабораторного тестирования.

Значительный прогресс в области анализа гипербилирубинемии новорожденных был достигнут с появлением в 1980 г. транскутанного билирубинометра фирмы "Минолта" (Япония). Десятилетний опыт применения прибора фирмы "Минолта" в ряде стран показал, что врач, пользующийся прибором, обладает несомненно эффективным средством диагностики.

Положительный опыт медицинского применения транскутанного билирубинометра фирмы "Минолта" обусловил разработку и серийное производство отечественного аналога - анализатора гипербилирубинемии фотометрического "Билитест" типа АГФ-02. Прибор "Били-

тест" прошел в установленном порядке все необходимые испытания и рекомендован к промышленному выпуску решением комиссии Минздрава СССР от 25 июня 1991 г.

ПРИНЦИП ИЗМЕРЕНИЯ И УСТРОЙСТВО ПРИБОРА "БИЛИТЕСТ"

Транскутанная билирубинометрия основывается на явлении обратной диффузии билирубина из крови в окружающую ткань (дерму). Увеличение концентрации билирубина в крови приводит, соответственно, к увеличению концентрации билирубина в дерме, и наоборот, уменьшение концентрации билирубина в крови (например, при переливании крови) приводит к обратному движению билирубина из дермы в кровь до тех пор, пока между этими двумя системами не наступит равновесие.

Поскольку билирубин обладает ярко выраженной желтой окраской, цвет кожи меняется в зависимости от содержания билирубина в дерме.

Прибор измеряет спектральные коэффициенты отражения света подкожными тканями I_{BN} , I_{BF} , I_{GN} , I_{GF} :

I_{BN} - амплитуда сигнала на длине волны 492 (синий) по ближнему каналу измерения;

I_{BF} - амплитуда сигнала на длине волны 492 (синий) по дальнему каналу измерения;

I_{GN} - амплитуда сигнала на длине волны 523 (зелёный) по ближнему каналу измерения;

I_{GF} - амплитуда сигнала на длине волны 523 (зелёный) по дальнему каналу измерения.

С помощью микроконтроллера в приборе реализована функция вычисления (косвенное измерение) десятичного логарифма отношения измеренных в каждом из каналов спектральных коэффициентов отражения света и пересчет их по эмпирической формуле в ТБИ. Расчет производится по формуле, полученной экспериментальным путём и дающей максимальную корреляцию между сывороточным билирубином и показателем ТБИ. ТБИ является сложной функцией сигналов I_{BN} , I_{BF} , I_{GN} , I_{GF} :

$$\text{ТБИ} \sim f[\varphi I_{BN} I_{BF} I_{GN} I_{GF} K_{1r} K_{2r} K_{3r} K_{4r}] ,$$

где K_1, K_2, K_3, K_4 - численные коэффициенты. Значения этих коэффициентов определены эмпирически. Микропроцессор производит вычисление ТБИ по заданному алгоритму, связывающему сигналы $I_{BN}, I_{BF}, I_{GN}, I_{GF}$ и численные коэффициенты K_1, K_2, K_3, K_4 . Численные коэффициенты устанавливаются на предприятии-производителе. Выбор длин волн 492 нм и 523 нм вызван тем, что поглощение света гемоглобином на этих длинах волн примерно одинаковое, а поглощение света билирубином разное. Это позволяет при измерении ТБИ практически исключить влияние гемоглобина крови.

Важной особенностью прибора является то, что он регистрирует свет, отраженный только из глубины тканей, и не допускает попадание на фотоприемники света, отраженного от поверхности кожи, за счет плотного прилегания к ней подвижной световодной головки.

По-существу прибор "Билитест" определяет концентрацию билирубина в дерме путем прямого фотометрирования. Поскольку стандарты концентрации билирубина в дерме отсутствуют (и вряд ли могут быть созданы), прибор отградуирован в условных единицах, которые названы в соответствии с международной практикой транскутанным билирубиновым индексом (ТБИ). Клиническая значимость ТБИ определяется его хорошей корреляцией с концентрацией билирубина в крови новорожденных.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСКУТАННОЙ БИЛИРУБИНОМЕТРИИ

ПОРЯДОК РАБОТЫ С ПРИБОРОМ. Перед началом работ с прибором "Билитест" необходимо изучить руководство по эксплуатации ДГВИ.941416.001 РЭ.

Обычно измерения ТБИ проводятся на лбу над переносицей и (или) на верхней части грудины.

РЕКОМЕНДАЦИИ. При подозрении на недостоверность измерения рекомендуется произвести дополнительно три измерения подряд и в случае различия результатов выбрать средний, отбросив наименьший и наибольший. Каждое повторное измерение лучше проводить в соседней близлежащей области, т.к. возможно появления пятна гиперемии после предыдущего измерения, которое может исказить результат последующего измерения.

Не рекомендуется проводить измерение над областью сосудистого пятна или подкожной гематомы.

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ БИЛИРУБИНА В КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО ПОКАЗАНИЯМ ПРИБОРА "БИЛИТЕСТ"

Прибор откалиброван таким образом, чтобы при измерении в области лба новорожденного концентрация общего билирубина в сыворотке (плазме) крови (в мкмоль/л) примерно соответствовала показателю ТБИ, умноженному на 10. Разброс возможных значений билирубина при этом в среднем составляет ± 35 мкмоль/л (см. рис.1).

Калибровка прибора "Билитест" устанавливалась для новорожденных без ярко выраженной пигментации кожи (европеоидная раса). В других случаях соответствие между ТБИ и концентрацией билирубина в крови должно определяться пользователями прибора самостоятельно путем сравнения показаний с данными лабораторных исследований.

ВНИМАНИЕ! СЛЕДУЕТ ИМЕТЬ В ВИДУ, ЧТО В РЯДЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ, ОПИСАННЫХ НИЖЕ В РАЗДЕЛЕ "ОСОБЕННОСТИ ТРАНСКУТАННОЙ БИЛИРУБИНОМЕТРИИ", НАРУШАЕТСЯ РАВНОВЕСИЕ ПО КОНЦЕНТРАЦИИ БИЛИРУБИНА МЕЖДУ КРОВЬЮ И ТКАНЬЮ, И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИБОРА "БИЛИТЕСТ" В ЭТИХ СЛУЧАЯХ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОНЦЕНТРАЦИИ БИЛИРУБИНА НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ.

При выборе калибровочных коэффициентов для прибора "Билитест" определение концентрации общего билирубина в капиллярной крови новорожденных проводилось с помощью прибора "Bilitron" фирмы "Элви" на клинической базе Института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР. В свою очередь, правильность калибровки прибора "Bilitron" проверялась путем его сравнения с образцовым спектрофотометром "Спекорд М-40" фирмы "Карл Цейс", Германия, а также с помощью контрольных сывороток с установленными значениями концентрации билирубина: "Преципат И" фирмы "Берингер Мангейм", Германия; "Билирубин-эталон" фирмы "Лахема", Чехословакия; "Валидейт А" фирмы "Органон Техника", Германия.

Для выявления корреляции ТБИ с концентрацией билирубина в крови обследовано 284 новорожденных, преимущественно недоно-

шенных, гестационного срока от 30 до 40 недель и массой тела от 1400 г до 3500 г. Параллельно с определением концентрации билирубина в крови на приборе "Bilitron" у всех детей проводилось измерение ТБИ на лбу (у переносицы) или на висках и выборочно на верхней части грудины и на внутренней поверхности голени.

Анализ результатов обследования показал, что коэффициент корреляции между концентрацией билирубина в крови и показателем ТБИ по измерениям на лбу составляет 0,90 (рис. 1), по измерениям на верхней части грудины - 0,85 (рис. 2 а), а по измерениям на внутренней поверхности голени - 0,53 (рис.2 б).

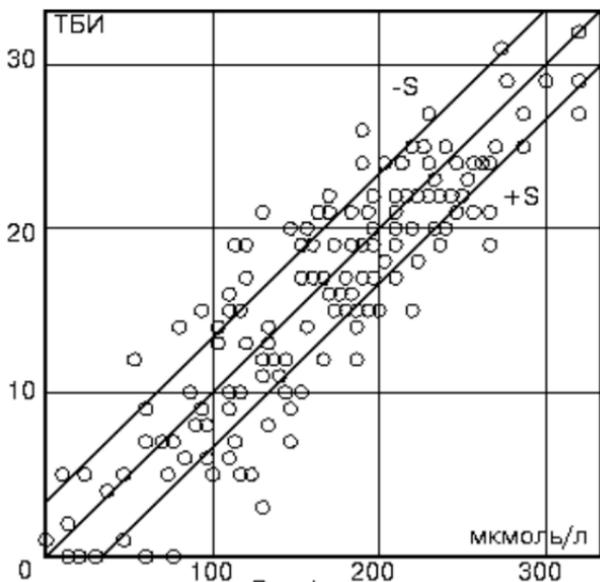


Рис.1. Корреляция между показаниями прибора "Билитест" при измерениях на лбу и концентрацией сывороточного билирубина, измеренной фотометрическим прибором "Bilitron". Линии "+ σ " и "- σ " показывают границы ошибок измерений с доверительной вероятностью 68%.

Считая, что разброс экспериментальных точек относительно линии регрессии целиком определяется погрешностью транскутанной билирубинометрии, можно определить среднеквадратическое отклонение (σ) по

казаний прибора "Билитест" от истинной концентрации билирубина в крови. Линии "+ σ " и "- σ " на рис.1 показывают границы ошибок измерений с доверительной вероятностью 68% , причем возможные ошибки с доверительной вероятностью 95% определяются границами $\pm 2\sigma$. Соответствующие значения коэффициента вариации (относительного среднеквадратического отклонения) составляют 35% при концентрации билирубина 100 мкмоль/л, 17% - при 200 мкмоль/л и 12% -при 300 мкмоль/л.

Следует заметить, что в результате обследований не выявлено влияние на ТБИ таких факторов как показатель гематокрита, масса тела, день жизни и срок гестации. В то же время измерение ТБИ на различных участках тела позволяет судить о динамике желтухи, т.е. ее нарастании или уменьшении на фоне проводимой терапии. На рис. За,б представлены индивидуальные примеры динамики ТБИ в различных точках тела и концентрации билирубина в крови новорожденных по дням жизни на фоне проведения инфузионной терапии.

Как видно из приведенных примеров, ТБИ на лбу наибольшим образом соответствует кривой изменения концентрации билирубина в крови. Максимальное значение ТБИ на верхней части грудины и на голени проявляется позже, чем пиковое значение в крови. Это указывает на то, что прокрашивание кожи в этих областях происходит медленнее, чем на лбу, также как и медленнее отмечается освобождение кожи от билирубина. Периодически определяя ТБИ в этих точках, можно судить не только о степени выраженности, но и о распространении желтухи по телу.

Таким образом, наибольшее соответствие между ТБИ и концентрацией билирубина в крови отмечается в области лба и в несколько меньшей степени на верхней части грудины. Это связано, по-видимому, с распределением жирового слоя в этой области и особенностями сосудистого ложа. Измерение ТБИ в области лба удобно для проведения обследования, т.к. нет необходимости в каких либо дополнительных манипуляциях с ребенком (распеленывание и раздевание).

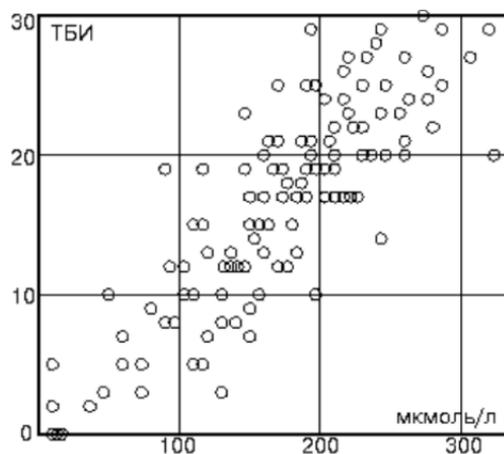


Рис.2а

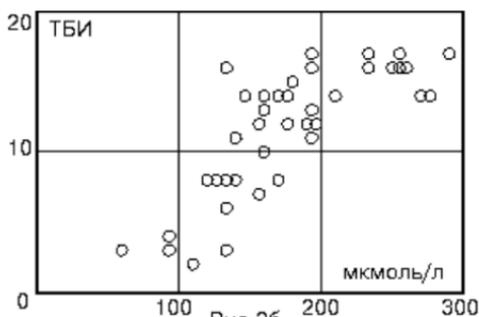


Рис.2б

Рис.2. Корреляция между показаниями прибора "Билитест" при измерениях на лбу и концентрацией сывороточного билирубина, измеренной фотометрическим прибором "Bilitron":

- а) при измерениях на верхней части грудины,
- б) при измерениях на внутренней поверхности голени.

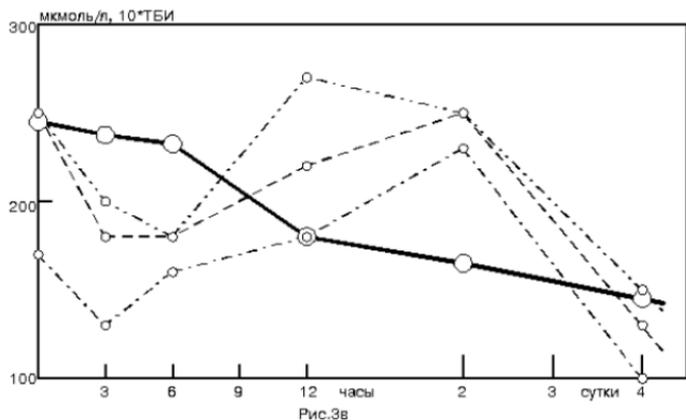
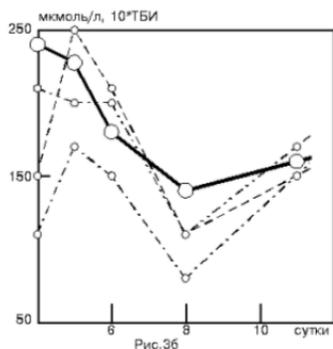
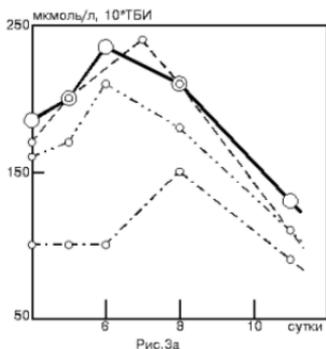


Рис. 3. Характерная зависимость изменение во времени концентрации билирубина в крови (————) и ТБИ на различных участках тела: на лбу (-----), на верхней части грудины (.....), на голени (— · — · — · — ·) на фоне проведения инфузионной терапии: а) масса 2400 г, срок гестации 34 недели, б) масса 1200 г, срок гестации 30 недель; в) на фоне проведения фототерапии, масса 2500 г, срок гестации 35 недель.

ОСОБЕННОСТИ ТРАНСКУТАННОЙ БИЛИРУБИНОМЕТРИИ

При проведении измерений следует иметь в виду, что результаты будут недостоверными, если в области измерения имеются подкожные гематомы или сосудистые пятна (например, после проведения инфузионной терапии). В этом случае предпочтительнее проводить измерение ТБИ на верхней части грудины. При определении ТБИ у маловесных новорожденных, находящихся в тяжелом соматическом состоянии с расстройствами гемодинамики, на месте соприкосновения прибора с кожей и некоторого нажима появляется пятно гиперемии, быстро и самостоятельно исчезающее. Однако повторные замеры ТБИ в этой области дают завышенные результаты в связи с возникшим локальным стазом крови. В этом случае рекомендуется проведение повторных замеров на рядом расположенных участках.

ПРИ ФОТОТЕРАПИИ, в процессе которой происходит фотоокисление билирубина и превращение его в нетоксичную водорастворимую форму - люмирубин, прямой корреляции с уровнем билирубина в крови не отмечается. Вместе с тем, принимая во внимание известную стадийность в обмене билирубина при фототерапии, можно на основании динамики показаний прибора "Билитест" определить эффективность проведения фототерапии у конкретного новорожденного.

1 стадия - это первые 4 часа фототерапии. В этот период происходит быстрое разложение билирубина в коже (и значительное уменьшение ТБИ) при сохранении неизменной концентрации билирубина в сыворотке.

2 стадия - 4-12 часов фототерапии. За этот период происходит элиминация люмирубина из крови с желчью и мочой, а сывороточный билирубин проникает в ткани на место изомеризованного. В результате в этот период наблюдается снижение сывороточного билирубина при повышении ТБИ.

3 стадия - 2-3 сутки фототерапии, когда отмечается выравнивание показателей сывороточного билирубина и ТБИ.

4 стадия - после окончания фототерапии. Билирубин из крови продолжает выделяться с желчью и мочой, а также проникает в кожу, в связи с этим продолжается падение уровня сывороточного билирубина при замедлении уменьшения ТБИ.

На рис. Зв приводится примерная схема взаимоотношения динамики изменения концентрации билирубина в крови и ТБИ в различных

точках - на лбу, верхней части грудины и на голени в период проведения фототерапии.

Таким образом, измерение ТБИ в период фототерапии не дает возможности однозначно судить об уровне билирубина в крови, а лишь позволяет определить динамику прокрашивания кожи и эффективность проведения данного лечения. В связи с этим измерение ТБИ в процессе фототерапии целесообразно только в течение всего периода проведения данной процедуры и не имеет смысла в эпизодического виде.

ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ новорожденных рекомендуется в первую очередь контролировать показатель почасового прироста сывороточного билирубина. В стадии разгара при высоком почасовом приросте в результате интенсивного внутрисосудистого гемолиза проникновение билирубина в кожу и ее прокрашивание могут отставать от нарастания сывороточного билирубина. В этом случае даже относительно невысокие показатели ТБИ, с одной стороны, требуют контроля сывороточного билирубина, а с другой стороны, - контроля ТБИ каждые 30 ... 60 минут для выявления интенсивности кожного прокрашивания, что в какой-то мере будет указывать на выраженность накопления сывороточного билирубина.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЯ ТБИ

При наличии желтухи рекомендуется измерять ТБИ не реже 2 - 4 раз в день для слежения за динамикой заболевания и эффективностью лечебных мероприятий.

Глубоконедоношенным детям (массой менее 1500 г) рекомендуется начинать фототерапию уже при ТБИ, равном 12-15 единиц, учитывая их высокую чувствительность к билирубину и возможность развития энцефалопатии при невысоких концентрациях билирубина.

Обычно, если на 2-4 сутки жизни ребенка ТБИ превышает 15 единиц, то это указывает на тяжелое течение гипербилирубинемии и требует комплексного консервативного лечения, при ТБИ более 20 единиц необходимо определение почасового прироста сывороточного билирубина. На 4-7 сутки аналогичные рекомендации могут быть даны при показаниях прибора более 20 и 25 единиц соответственно,

При ТБИ, превышающем 27-30 единиц, необходимо срочное исследование крови на билирубин (с фракциями).

ВНИМАНИЕ!!! ПОСКОЛЬКУ ПРИ ОТСУТСТВИИ ЖЕЛТУХИ НЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ ВОЗМОЖНЫМ СУДИТЬ ПО ТБИ ОБ УРОВНЕ БИЛИРУБИНА В КРОВИ, ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О ЗАМЕННОМ ПЕРЕЛИВАНИИ КРОВИ В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЖИЗНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НЕОБХОДИМО ОПРЕДЕЛЯТЬ СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО БИЛИРУБИНА В ПУПОВИННОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ.

ПОМНИТЕ, что определить по ТБИ концентрацию билирубина можно только ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО, при подозрении на необходимость заменного переливания крови НЕОБХОДИМО измерение концентрации сывороточного билирубина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод транскутанной билирубинометрии является скрининговым тестом, служащим для выделения группы риска по развитию тяжелой гипербилирубинемии. Он позволяет наблюдать динамику развития желтухи и определить эффективность проведения инфузионной терапии.

Следует помнить, что при фототерапии не отмечается прямого параллелизма между уровнем ТБИ и показателем сывороточного билирубина. Однако контроль ТБИ, наравне с определением сывороточного билирубина, в течение всего периода проведения фототерапии позволяет судить об эффективности лечения конкретного ребенка.

При гемолитической болезни новорожденных рекомендуется контролировать показатель почасового прироста сывороточного билирубина, а не ТБИ, т.к. в этом случае прокрашивание кожи происходит медленнее, чем накопление билирубина в крови.

Таким образом, прибор "Билитест" применим для скрининга уровня гипербилирубинемии, удобен для широкого практического использования и позволяет ограничить круг новорожденных, которым требуются заборы крови для исследования билирубина. Прибор дает возможность детального наблюдения за динамикой желтухи и эффективностью проводимой терапии и рекомендуется для применения в родильных домах, отделениях патологии новорожденных и выхаживания недоношенных детей.