

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки
Кафедра охорони материнства та дитинства

Методичні рекомендації

Педіатрія

напрямок підготовки : Інтернатура
спеціальність : Лікувальна справа
спеціалізація : Педіатрія

ТЕМА: Гемолітична хвороба новонароджених

Ужгород 2021

Методичні рекомендації з «Педіатрії» для інтернів за напрямом підготовки інтернатура, спеціальністю лікувальна справа

“ _____ ” _____ 20__ року __ с.

Розробник: доцент кафедри ОМД, к.мед.н. доц. Ігнатко Людмила Василівна

Методичні рекомендації затверджена на засіданні кафедри

Протокол від 16 грудня 2020 року № 5

Завідувач кафедри ОМД

(д.мед.н. Бобик Ю.Ю.)

“ _____ ” _____ 20__ року

Схвалено методичною комісією ФПОДП за напрямом підготовки інтернатура спеціальністю лікувальна справа з фаху «Педіатрії»

Протокол від 17 грудня 2020 року № 5

Голова методичної комісії

(д.мед.н., проф. Міщода Р.М.)

“ _____ ” _____ 20__ року

1. Актуальність теми

Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) – захворювання, яке зумовлене імунологічною несумісністю матері та дитини за резус-фактором чи за системою АВО.

- Одна з найбільш поширених нозологій періоду новонародженості
- Одна з причин жовтяниць новонароджених.
- Передбачення виникнення, рання діагностика і своєчасне обґрунтоване лікування дозволяє вчасно надати допомогу дитині і покращити прогноз захворювання.

Фізіологічна конюгаційна жовтяниця виявляється у більшості новонароджених, тому важливе значення при виявленні гіпербілірубінемії у новонародженого має диференціальний діагноз, вибір правильної тактики обстеження і лікування.

За відсутності профілактики геморагічна хвороба новонароджених трапляється у 0,5 % здорових немовлят.

2. Навчальні цілі заняття.

Знати:

- Обмін білірубіну у новонародженого,
- Основні антигени крові (Rh-, АВО-антигени),
- Патогенез фізіологічної жовтяниці новонародженого,
- Особливості жовтяниці, яка вимагає додаткового обстеження,
- Причини та класифікацію жовтяниць,
- Етіологія, патогенез, клінічні форми, діагностику ГХН,
- Діагностичні проби при гіпербілірубінеміях різкого генезу,
- Основні підходи до лікування,
- Операція замінного переливання крові (показання, методика).
- Ускладнення гіпербілірубінемій у новонароджених.
- Клінічні прояви білірубінової енцефалопатії,

Вміти:

- Виявити чинники, що сприяють розвитку жовтяниць
- Інтерпритувати результати лабораторного дослідження у дитини з жовтяницею;
- Скласти план обстеження та лікування;
- Провести диференціальну діагностику жовтяниць,
- Провести та інтерпритувати тест Апта,
- Надати невідкладну допомогу при геморагічному синдромі у новонароджених

3. Перелік основних термінів, що повинен засвоїти інтерн при підготовці до заняття

Термін	Визначення
Анемія	Патологічний стан, який характеризується зниженням вмісту гемоглобіну та еритроцитів в одиниці об'єму крові
Неонатальна жовтяниця (жовтяниця новонароджених)	поява видимого жовтого забарвлення шкіри, склер та/або слизових оболонок дитини внаслідок підвищення рівня білірубину в крові новонародженого.
Гемоліз	Руйнування оболонки еритроцитів, яке супроводжується виходом гемоглобіну в плазму крові
Гемолізини	це антиеритроцитарні антитіла класу IgG, які здатні викликати гемоліз еритроцитів
Ретикулоцити	Попередники зрілих еритроцитів
Гіпербілірубінемія	Підвищення рівні білірубину в крові
Гематемезис	Кривава блювота

Неонатальна жовтяниця (жовтяниця новонароджених) розвивається у 60% у доношених новонароджених і у 80% у недоношених дітей. У переважної більшості новонароджених дітей жовтяниця є фізіологічною і її виникнення пов'язано з накопиченням непрямого білірубину, що утворюється в результаті розпаду фетальних еритроцитів (фетального гемоглобіну). У патогенезі білірубінемії важливу роль також відіграє функціональна незрілість ферментних систем печінки (глюкуронилтрансфераза, уридиндифосфоглюкозодегідрогеназа) і кишково-печінкова циркуляція. Клінічно доцільно класифікувати жовтяницю новонародженого за часом її появи:

- I. Рання жовтяниця, яка з'являється до 36 годин життя дитини. Жовтяниця, що з'явилася в перші 24 години – це завжди ознака патології.

- II. «Фізіологічна» жовтяниця, що проявляється після 36 годин життя дитини та характеризується підвищенням рівня загального білірубіну сироватки крові не вище 205 мкмоль/л. Така жовтяниця найчастіше зумовлена особливостями розвитку та метаболізму но-вонародженого в цей період життя. «Фізіологічна» жовтяниця може мати як неускладнений, так і ускладнений перебіг, тому вимагає ретельного спостереження за станом дитини.
- III. Пролонгована (затяжна) жовтяниця, що визначається після 14 дня життя у доношеного новонародженого та після 21 дня життя у недоношеної дитини.
- IV. Пізня жовтяниця, яка з'являється після 7 дня життя новонародженого. Ця жовтяниця завжди вимагає ретельного обстеження.

Перебіг неонатальної жовтяниці може ускладнитися розвитком гострої білірубінової енцефалопатії, яка проявляється клінічними симптомами ураження ЦНС і може бути причиною смерті новонародженого. У дитини, яка виживає, як правило, виникає незворотне хронічне ураження ЦНС, яке називається ядерна жовтяниця.

Патогенетична класифікація неонатальних жовтяниць

I. Жовтяниця, спричинена підвищенням утворенням білірубіну (непряма гіпербілірубінемія)

A. Гемолітичні причини

1. Гемолітична хвороба плода і новонародженого з ізоімунізацією за: резус-фактором, системою АВО, іншими антигенами
2. Підвищений гемоліз, спричинений медикаментами
3. Спадкові гемолітичні анемії.

B. Негемолітичні причини: крововиливи, поліцитемія

3. Підсилена ентеропечінкова циркуляція білірубіну (атрезія тонкої кишки; пілоростеноз; хвороба Гіршпрунга; жовтяниця, пов'язана з грудним вигодовуванням)

II. Жовтяниця, спричинена зниженою кон'югацією білірубіну (переважно непряма гіпербілірубінемія)

1. Хвороба Криглера-Найяра
2. Синдром Жильбера

3. Гіпотиреоїдизм

4. Жовтяниця від материнського молока (прегнандіолова гіпербілірубінемія)

III. Жовтяниця, спричинена зниженою екскрецією білірубіну (переважно з підвищеною прямою фракцією білірубіну)

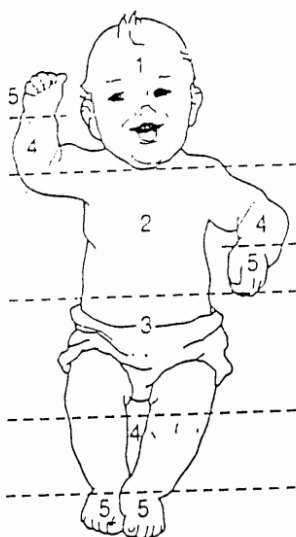
1. Гепатоцелюлярні захворювання: токсичні, інфекційні, метаболічні,

2. Синдром згущення жовчі

3. Обструкція відтоку жовчі (біліарна атрезія): поза печінкова, внутрішньо печінкова

Методика клінічного обстеження й оцінювання жовтяниці

Колір шкіри. Огляд на наявність жовтяничного забарвлення шкіри слід проводити, коли дитина повністю роздягнена, за умови оптимального (денного) освітлення. Поширення жовтяничного забарвлення шкіри. Для оцінки етапності появи жовтяниці та кореляції з рівнем білірубіну в сироватці крові доцільно використовувати модифіковану шкалу Крамера.



Зона	1	2	3	4	5
ЗБС (мкмоль/л)	100	150	200	250	Більше 250

Жовтяниця спочатку з'являється на обличчі, з подальшим поширенням у напрямку до кінцівок дитини, відображаючи ступінь зростання рівня білірубину у сироватці крові. У разі виявлення жовтяниці у зонах 3-5 рекомендується обов'язкове визначення загального білірубину сироватки крові (ЗБС) або ТКБ.

Гемолітична хвороба новонародженого (ГХН) - захворювання, в основі якого лежить руйнування еритроцитів внаслідок імунологічного конфлікту крові матері та плоду.

Етіологія - резус-несумісність крові матері і плоду або невідповідність за групами крові системи АВО, рідше по інших систем крові.

Найчастіше ГХН виникає при несумісності матері та дитини за антигенними системами резус і АВО:

1. Резус-конфлікт виникає при вагітності резус-негативної жінки резус-позитивним плодом.
2. АВО-конфлікт спостерігається при О (I) групі крові у матері і А (II) або В (III) у плода.
3. В разі подвійної несумісності за системами резус та АВО одночасно (тобто мати О(I) Rh-негативна, дитина А (II) чи В (III) Rh-позитивна), ГХН, як правило, виникає за системою АВО.

Встановлено, що антигенна система резус складається із 6 основних антигенів (синтез їх визначає 3 пари генів), які позначають або С,с; D,d; E,e (термінологія Фішера), або Rh', hr', Rho, hro; Rh'', hr'' (термінологія Віннера). Резус - позитивні еритроцити містять D-фактор (Rh-фактор, за термінологією Віннера). А так звані резус-негативні еритроцити його не містять, хоча в них є обов'язково інші антигени системи резус. Існування d-антигену не доведено, антитіла до нього не виявлено і коли кров вважають Rh-негативною, це значить, що відсутній D-антиген.

D-антиген – ліпопротеїн, який розташований на внутрішній поверхні плазматичної мембрани, тоді як АВ-антигени – на зовнішній.

Антиген D є сильним антигеном і проникнення Rh-позитивних еритроцитів у кровоток організму з Rh-негативною кров'ю може призвести до ізоімунізації, тобто утворенню анти-D антитіл. Випадки виникнення ізоімунізації проти іншого неповного антигену резус-системи, наприклад проти С чи Е зустрічаються значно рідше.

ГХН розвивається лише в 3-6 % випадків несумісності крові матері та плоду. До резус-ГХН призводить, як правило, сенсibilізація резус- негативної

матері до резус-D-антигену, що передує вагітності. Сенсibiliзуючими факторами є, перш за все, попередні вагітності (в тому числі і ті, що закінчилися абортами). Тому резус-ГХН, як правило, розвивається у дітей, народжених не від першої вагітності.

При АВО-конфлікті цієї закономірності немає і АВО-ГХН може виникати вже при першій вагітності при порушенні бар'єрної функції плаценти у зв'язку з наявністю у матері соматичної патології, гестозу, які призводять до внутрішньоутробної гіпоксії плода. Вважається, що сенсibiliзація до АВ-антигенів може відбуватися і без гемотрансфузій і вагітності у повсякденному житті з їжею, при деяких інфекціях, щепленнях (наприклад, дифтерійним анатоксином).

Патогенез конфлікту по системі резус.

Еритроцити плода регулярно визначаються у кровотоці матері, починаючи з 16-17 тижнів вагітності. Безпосередньо перед пологамі фетальні еритроцити можна знайти в крові 75% вагітних, але, як правило, їх кількість незначна – 0,1-0,2 мл. Найбільша трансплацентарна трансфузія відбувається під час пологів – це близько 3-4 мл крові плода. Еритроцити плода, що містять D-антиген, проникають у кровоток матері (її еритроцити не містять цього антигену) і викликають спочатку синтез Rh-антитіл, які належать до імуноглобулінів класу М, і не проникають через плаценту. Далі синтезуються імуноглобуліни класу G, які вже можуть проникати через плаценту. Під час вагітності через малу кількість еритроцитів плода та через активність імуносупресивних механізмів первинна імунна відповідь у матері знижена. Але після народження дитини і у зв'язку з великою кількістю еритроцитів дитини у кровотоці матері, які проникли під час пологів, та через припинення імуносупресії, відбувається активний синтез резус-антитіл. Ці антитіла і будуть забезпечувати розвиток конфлікту при наступних вагітностях.

Патогенез конфлікту по АВО-системі

В плазмі крові здорової людини є природні антитіла (ізогемантитіла), які індукуються до неіснуючих в організмі антигенів. Тобто, у людини з 0(I) групою крові – α - та β -ізогемаглютиніни, з А(II) – β -гемаглютиніни, В(III) – α -гемаглютиніни. Ці антитіла індукуються у 2-3-місячного плода в зв'язку із контамінацією кишкового тракту мікрофлорою.

Так, відомо, що *E. coli* містить антигени, подібні до β -антигену, *Shigella* та *Salmonella*, як до антигену α , так і до β -антигену еритроцитів. Але плід не синтезує антитіла проти “власного” антигену.

Починаючи з 9 тижнів внутрішньоутробного розвитку еритроцити плода можуть потрапляти в кровоток матері, та у випадку несумісності за АВО-системою ініціювати продукцію антигрупових антитіл.

Природні антитіла у жінок з О (I) групою крові – α - та β -аглютиніни, належать до імуноглобулінів класу М. Вони через плаценту не проникають. Імунні анти-А та анти-В антитіла, які можуть проникати через плаценту та обумовлювати позитивну пряму пробу Кумбса, належать до Ig G (точніше до Ig G₂). Але вони є аглютинінами і не викликають гемолізу. До гемолізу призводять Ig G₁ та Ig G₃. Достовірно відомо, що наявність та титр анти-А- і анти-В-алоантитіл не визначає ймовірність розвитку та важкості гемолітичної хвороби новонароджених. Антиеритроцитарні алоімунні антитіла проникають до плода тривало і інтенсивно протягом вагітності до початку пологової діяльності, то розвивається внутрішньоутробна мацерація плода чи набрякова форма ГХН. Але у більшості випадків плацента утримує антитіла і запобігає їх проникненню до плода. Під час пологів бар'єрні властивості плаценти різко порушуються і материнські ізоантитіла поступають до плода. Це пояснює відсутність жовтяниці при народженні і появу її в перші години чи дні життя дитини. Досліджується роль гіперчутливості сповільненого типу в патогенезі ГХН. Встановлено, що у дітей з ГХН має місце підвищена кількість аутогемолізуючих клітин в крові, активація Тлімфоцитів. Вважають, що набрякова форма ГХН обумовлена материнськими Т-кіллерами, які проникають до плода і викликають реакцію “трансплантат проти хазяїна”, та материнськими антитілами до тканин плода.

В генезі гіпербілірубінемії важливе значення має не лише активний гемоліз, але й дефект функції печінки (перш за все кон'югаційних систем), типовий для всіх новонароджених цього віку і значніше виражений при ГХН.

Значну роль у розвитку ізоімуного конфлікту відіграє стан здоров'я матері, характер перебігу попередніх вагітностей (якщо вони були), перебіг теперішньої вагітності; за умов її ускладнення збільшується проникність плаценти для плодових еритроцитів, що може призвести до сенсibilізації первинно несенсibilізованої Rh-негативної жінки. Разом з тим, майже 10-15% Rhнегативних жінок не виробляють Ig G-анти-Rh-антитіла навіть при повторному контакті з Rhпозитивними еритроцитами.

До розвитку ГБН за Rh-чинником приводить попередня справжній вагітності сенсibilізація Rh-негативної матері до резус-антигену. До чинників, що сприяють імунізації, відносять:

– медичний аборт;

- мимовільний викидень;
- позаматкову вагітність;
- пологи (передчасні й термінові);
- інвазивні діагностичні методики (амніоцентез, кордоцентез, хоріонбіопсію);
- загроза переривання вагітності.

У патогенезі імунологічного конфлікту між матір'ю і плодом можна виділити 3 етапи:

1. Ізоімунізація матері за ізоантигенної несумісної вагітності, переливанні несумісної крові або пересадці тканин.
2. Утворення ізоантитіл.
3. Ізоімунологічний конфлікт, ушкодження плоду.

Нині відомі 3 види Rh-антитіл, що утворюються в сенсibilізованому організмі людей із Rh-негативною кров'ю:

1. Повні антитіла або аглютиніни – характеризуються здатністю аглютинувати еритроцити, розміщені в сольовому середовищі. Внаслідок своїх розмірів вони не проникають через плацентарний бар'єр.
2. Неповні або блокувальні антитіла реагують з еритроцитами в колоїдному середовищі (у сироватці, альбуміні). Їх відносять до класу Ig G і Ig A. Ці антитіла мають набагато меншу молекулярну масу і легко проникають через плацентарний бар'єр.
3. Приховані – цей вид антитіл відносять до неповних. Трапляється з частотою близько 5 % Rh-сенсibilізованих людей. Усі ці Rh-антитіла є однією з форм сироваткового білка-глобуліну і можуть розміщуватися в сироватці крові як разом, так і окремо. Про кількість антитіл роблять висновок за їх титром. У той самий час рівень титру антитіл у сироватці крові матері має значення для розвитку форми гемолітичної хвороби, але не завжди визначає тяжкість захворювання. Визначення повних і неповних антитіл проводять за допомогою проби Кумбса.

Тяжкість ушкодження плоду залежить від ряду моментів:

- ступеня ушкодженої дії антитіл;

- їх кількості (титр);
- тривалості дії;
- ступеня проникності плаценти;
- компенсаторних можливостей плоду.

Неповні антиеритроцитарні антитіла ушкоджують мембрану еритроцитів, сприяючи підвищенню її проникності та порушенню обміну речовин. Змінені під дією антитіл еритроцити активно захоплюються макрофагами і передчасно гинуть. Утворена під час лізису еритроцитів велика кількість непрямого білірубину призводить до гіпербілірубінемії.

Головним пошкоджуючим фактором при ГХН є ускладнення підвищеного гемолізу – гіпербілірубінемія з некон'югованим білірубином.

Гемоліз еритроцитів при ГХН відбувається у макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку. А при важких формах захворювання гемоліз може бути і внутрішньосудинним. Неповні антиеритроцитарні антитіла, які належать до Ig G, пошкоджують мембрану еритроцита, підвищують її проникливість і порушують обмін речовин в еритроциті. Ці змінені під дією антитіл еритроцити активно захоплюються макрофагами вище названих органів і передчасно гинуть. При цьому утворюється велика кількість непрямого білірубину, розвивається гіпербілірубінемія. Якщо гемоліз не дуже інтенсивний при невеликій кількості материнських антитіл, які проникають до плода, то печінка досить активно знешкоджує непрямий білірубін, і у дитини в клінічній картині ГХН домінує анемія при відсутності чи мінімальній вираженості жовтяниці.

Гіпербілірубінемія з підвищенням рівню непрямого білірубину призводить до ураження різних органів і систем (головного мозку, печінки, нирок, легень, серця і т.п.). При цьому провідне клінічне значення має ураження ядер основи мозку. Максимально вираженим є профарбування базальних гангліїв, блідої кулі, каудальних ядер, шкаралупи чечевидного ядра. Рідше спостерігаються зміни звивин гіпокампу, мигдаликів мозочку, деяких ядер зорового бугра.

Виникнення ядерної жовтяниці залежить від рівня непрямого білірубину в крові. Критичним вважається рівень білірубину вище 342 мкмоль/л. Але білірубінова енцефалопатія може виникати і при меншому рівні непрямого білірубину. Наприклад, у недоношених з гестаційним віком менше 28 тижнів навіть при гіпербілірубінемії 171-205 мкмоль/л.

Встановлено, що практично весь непрямий білірубін крові є зв'язаним з альбуміном. Кожна молекула альбуміну може зв'язувати 2 молекули непрямого білірубину, але одну з них міцно, а другу – нестійко. 1 г альбуміну міцним зв'язком захоплює 14,4 мкмоль непрямого білірубину та таку ж кількість – неміцно. Непрямий білірубін в плазмі крові може проявляти лужні властивості за рахунок карбоксилазних груп дисоційованої пропіонової кислоти, а при приєднанні двох атомів водню – як кислота. Якщо непрямий білірубін має лінійну структуру, то непрямий білірубінкислота – вузлову. Остання сполука є нерозчинною у воді, але може адгезуватися до мембран клітин внаслідок утворення конгломерату з фосфоліпідами та проникнення в цитоплазму шляхом аутолізу. Це і є токсичний білірубін, який і викликає ураження мозку, ядерну жовтяницю. У мозку непрямий білірубін втрачає зв'язок з альбуміном і під впливом кислої внутрішньоклітинної рН утворює агрегати, які обумовлюють пошкодження нейронів.

Клінічна картина

Розрізняють 3 форми захворювання: набрякову (2%), жовтяничну (88%) і анемічну (10%).

Ступінь тяжкості при жовтяничній та анемічній формах: легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

Ускладнення: без ускладнень, з ускладненнями (білірубінова енцефалопатія, токсичний гепатит, геморагічний синдром, ураження нирок, серця, синдром згущення жовчі тощо.)

Легкий перебіг ГХН діагностують за наявності в дитини помірних клініко-лабораторних або лише лабораторних даних.

1. Рівень гемоглобіну у пуповинній крові в перші години життя більше ніж 140 г/л, НБ у пуповинній крові – менше за 60 мкмоль/л.
2. За відсутності тяжких фонових станів і супутніх захворювань достатньо провести лише консервативну терапію.

Про середньотяжкий перебіг ГХН свідчать концентрація білірубину в пуповинній крові до 85 мкмоль/л, гемоглобін у перший час життя менше ніж 140 г/л, наявність у дитини з жовтяницею трьох та більше факторів ризику білірубінової інтоксикації мозку.

Перебіг середньої тяжкості характеризується ГБ, за якої може виникнути потреба (ЗПК) або гемосорбції, яка не супроводжується білірубіновою інтоксикацією чи розвитком ускладнень.

Про тяжкий перебіг ГХН свідчать рівень білірубіну при народженні понад 85 мкмоль/л, гемоглобін 34 до 100 г/л, наявність симптомів білірубінової інтоксикації (ураження мозку, розлади дихання та серцевої діяльності, не пов'язані з супутніми захворюваннями), необхідність виконання більше від двох ЗПК.

Набрякова форма – найважча.

1. Плід гине внутрішньоутробно або дитина народжується недоношеною.
2. Діти маложиттєздатні.
3. Відзначаються виражені набряки всіх тканин, блідість шкірних покривів і слизових оболонок.
4. У серозних порожнинах виявляють накопичення трансудату.
5. Швидко приєднуються ознаки серцево-легеневої недостатності.
6. Печінка і селезінка різко збільшені, щільні.
7. В аналізі крові значне зниження гемоглобіну та еритроцитів.
8. Плацента зазвичай збільшена, набрякла.

Жовтянична форма захворювання зустрічається найчастіше. Основними її симптомами є рання жовтяниця, анемія, збільшення печінки та селезінки, у важких випадках - геморагічний синдром і ураження ЦНС. Жовтяниця з'являється відразу після народження або до кінця першої доби. Вона досягає максимуму на 2-3-й день життя. Наростання вмісту білірубіну призводить до розвитку симптомів білірубінової інтоксикації:

1. млявість,
2. сонливість,
3. пригнічення фізіологічних рефлексів,
4. зниження тону м'язів.
5. На 3-4 -у добу після народження рівень білірубіну може досягти критичних цифр.

З'являються симптоми ядерної жовтяниці:

1. ригідність потиличних м'язів,
2. тонічні судоми,
3. напруження великого тім'ячка
4. пронизливий крик,
5. симптом «призахідного сонця».
6. Іноді розвиваються лихоманка центрального генезу, розлади дихання і порушення серцевої діяльності.

7. Сеча дитини забарвлюється в інтенсивний темний колір, забарвлення калу не змінюється.

Анемічна форма за перебігом найбільш доброякісна.

1. Клінічно проявляється відразу після народження або протягом 1-3-го тижня життя.
2. Відзначаються блідість шкірних покривів, іноді з легкою іктеричністю, невелике збільшення печінки, рідше селезінки.
3. Діти мляві, погано смокчуть груди.
4. У крові виявляється зниження гемоглобіну та еритроцитів із збільшенням незрілих форм.
5. Рівень білірубіну підвищений незначно.

Ядерна жовтяниця.

1. Розвивається переважно за критичних показників білірубіну.
2. У недоношених дітей ризик розвитку ядерної жовтяниці набагато вищий і за нижчих показників білірубіну, за рахунок гіпоальбумінемії і низькій здатності зв'язувати непрямий білірубін, підвищеній проникності судинної стінки, відсутності підшкірно-жирової клітковини, поліцитемії, незрілості ферментів печінки.
3. Ризик збільшують нерідко антибіотикотерапія, гормонотерапія, що проводяться.
4. *Перші ознаки білірубінової інтоксикації* –
 - a) млявість,
 - b) зниження апетиту,
 - c) відрижки,
 - d) патологічне позіхання,
 - e) м'язова гіпотонія,
 - f) зникнення II фази рефлексу Моро,
 - g) а потім за неадекватної терапії – білірубінова енцефалопатія (вимушене положення тіла з опістотонусом, «мозковий» крик, вибухання великого джерельця, зникнення рефлексу Моро, судоми, патологічна окорохова симптоматика – (симптом «сонця, що заходить», ністагм та ін.).
5. Період неправдивого благополуччя і зникнення спастичної симптоматики розпочинається з 2-го тижня, якщо створюється враження про нормалізацію стану дитини.

6. У кінці періоду новонародженості або на 3-му–5-му місяцях життя відзначається період формування клінічної картини, коли розвивається дитячий церебральний параліч.

Діагностика.

Обов'язкові обстеження:

- визначення групи крові дитини та її резусналежності (якщо це не було визначено раніше);
- визначення рівня загального білірубіну в сироватці крові;
- визначення погодинного приросту рівня білірубіну;
- визначення прямої проби Кумбса;
- загальний аналіз крові з підрахунком еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, частини ретикулоцитів

Критерії діагнозу:

1. народження дитини з генералізованими набряками та анемією (гемоглобін < 120 г/л та гематокрит < 40 %);
2. поява жовтяничного забарвлення шкіри дитини в 1-шу добу після народження та позитивна проба Кумбса. Рівень загального білірубіну сироватки відповідає рівню проведення обмінного переливання крові;
3. поява блілого забарвлення шкіри в 1-шу добу та лабораторне підтвердження анемії (гемоглобін < 135 г/л та гематокрит < 40 %), а також підвищення рівня ретикулоцитів
4. Нормальний показник рівня білірубіну в пуповинній крові – до 50 мкмоль/л
!

Лікування гіпербілірубінемій

Як мінімум 50 % новонароджених із групи ризику щодо розвитку гемолітичної хвороби не мають клінічних проявів цієї патології після народження і не потребують терапії. У дітей із клінічними проявами гемолітичної хвороби новонароджених основними цілями терапії є такі: –

попередження розвитку ураження центральної нервової системи внаслідок токсичного впливу білірубіну; – попередження розвитку тяжкої гемолітичної анемії.

Найчастішим проявом гемолітичної хвороби новонароджених є жовтянична форма, за якої стартовим методом лікування є фототерапія.

За неефективності фототерапії з урахуванням динаміки показників погодинного приросту рівня білірубіну необхідно розглянути питання про проведення заміної трансфузії.

Лікування дітей із жовтяницями залежить від причин гіпербілірубінемії, гестаційного віку дитини, наявності супутньої патології. Більшість жовтяниць новонароджених обумовлені підвищенням рівня непрямого білірубіну.

В неонатальній практиці при жовтяницях застосовують оперативні і консервативні методи лікування. Але незалежно від обраного методу лікування важливим є дотримання таких правил:

- 1) організація оптимального догляду за дитиною;
- 2) попередження переохолодження дитини, особливо - недоношеної;
- 3) диференційований підхід до методу лікування по величинам гіпербілірубінемії та аналізу факторів ризику розвитку білірубінової енцефалопатії;
- 4) організація адекватного харчування (неадекватне харчування може призвести до підвищення рівня жирних кислот в крові);
- 5) своєчасна корекція дихального ацидозу з гіперкапнією;
- 6) розумне обмеження фармакотерапії, оскільки для більшості медикаментів не досліджена здатність витіснити непрямий білірубін із зв'язку з альбуміном;
- 7) при лікуванні дітей з гіпербілірубінеміями недопустимо використання гіперосмолярних розчинів при проведенні інфузійної терапії (в тому числі, небажано вживання і 10% розчину глюкози);
- 8) системна неврологічна реабілітація дітей, які перенесли неонатальну гіпербілірубінемію.

Консервативне лікування застосовується для зниження утворення білірубіну, прискорення метаболізму і виведення непрямого білірубіну, зниження токсичності непрямого білірубіну.

До консервативних заходів належить фототерапія, інфузійна терапія, застосування окремих медикаментів.

Фототерапія. Це метод, який найбільш широко використовується для лікування жовтяниць у новонароджених при перевазі непрямого білірубіну. Цей метод був

запропонований Дж. Кремером та співавт. у 1958 році і довів абсолютну безпечність і високу ефективність. Встановлено, що найбільш ефективно знижує рівень білірубіну крові лампа монохромного світла з довжиною хвилі близько 450 нм, далі – лампи, які дають промені блакитного, потім – синього, і нарешті – білого флюорисцюючого світла.

Механізм дії фототерапії полягає в утворенні водорозчинних ізомерів непрямого білірубіну, які називають циклобілірубін-люмірубін. Тривалість напівжиття люмірубіну 120 ± 25 хвилин (непрямого білірубіну – 15 годин), і виводиться він із організму з сечею і фекаліями. Доведено, що чим більшою є площа та інтенсивність опромінення, тим більше утворюється ізомерів непрямого білірубіну, і тим ефективнішою є фототерапія.

Тривалість фототерапії визначається її ефективністю - темпами зниження рівня непрямого білірубіну в крові. Як правило, вона триває 72-96 годин.

Правилами проведення фототерапії є:

- 1) оптимальним вважається знаходження дитини в кювезі;
- 2) світло на поверхню шкіри направляється перпендикулярно;
- 3) відстань від джерела світла до дитини повинна бути якомога меншою;
- 4) очі дитини мають бути захищені темними окулярами, статеві органи закривають світлонепроникною тканиною;
- 5) після включення лампи одразу почати лікування;
- 6) загальна тривалість фототерапії і її тривалість протягом дня визначається індивідуально;
- 7) рекомендуються курси по 6 годин на день з двогодинними перервами, чи по 2 години з 1-2 годинними перервами.

Фототерапія протипоказана при:

- 1) важкому ступені серцевої недостатності;
- 2) змішаних гіпербілірубінеміях, коли рівень прямого білірубіну перевищує $34,2$ мкмоль/л при будь-якому вмісті непрямого білірубіну;
- 3) вродженій еритроцитарній порфірії, основним синдромом якої є рожева сеча.

Ефективність фототерапії підвищується при поєднанні її з інфузійною терапією, оскільки стимуляція діурезу прискорює виведення з організму водорозчинних ізомерів білірубину.

Основним інфузійним розчином є 5% розчин глюкози. Використання гіперосмолярних розчинів (в тому числі і 10% глюкози) є недопустимим при лікуванні дітей з гіпербілірубінемією.

В перший день життя, як правило, призначають об'єм рідини з розрахунку 50-60 мл/кг у доношених дітей, 40-50 мл/кг у недоношених з масою тіла більше 1,5 кг та 30-40 мл/кг у недоношених з масою тіла менше 1,5 кг. Далі щоденно збільшують об'єм на 20 мл/кг. З 4 дня життя при розрахунку об'єму інфузійної терапії враховують об'єм ентерального харчування та динаміку маси тіла за попередню добу.

З 2-ї доби на кожні 100 мл 5% розчину глюкози додають 3 мл 10% розчину кальцію глюконату, по 2 ммоль натрію і хлору (13 мл ізотонічного розчину хлориду натрію), та 1 ммоль калію (1 мл 7,5% розчину калію хлориду). Швидкість інфузії 3-4 краплі за хвилину. До 5-ї доби життя дитини об'єм рідини становить 150 мл/кг/добу. Одночасно призначають сечогінні засоби.

Включення розчину альбуміну є обгрунтованим лише при лабораторному підтвердженні гіпопротеїнемії.

Медикаментозна терапія гіпербілірубінемії проводиться з метою зменшення утворення непрямого білірубину, прискорення його метаболізму та виведення, зниження токсичності. З цією метою, орієнтуючись на клініку та рівень непрямого білірубину рекомендується призначати такі препарати.

Фенобарбітал належить до медикаментів, які здатні активізувати моноаміноксидазу та глюкуронідазну систему печінки. Цим він прискорює процеси метаболізму різних екзогенних і ендогенних речовин, в тому числі і білірубину. Під його впливом активізується синтез ферментативних білків в ендоплазматичному ретикулюмі, підвищується вміст цитохромів P-450.

Внаслідок цього печінка активно захоплює білірубін із крові та екскретує його із жовчю у вигляді глюкуронідів.

При призначенні фенобарбіталу новонародженому необхідно враховувати, що із шлунковокишкового тракту дитини цей препарат всмоктується повільно і нестабільно забезпечуючи терапевтичний ефект на 4-5-й день терапії (терапевтичний рівень 15 мг/л і вище). Прискорити і підсилити дію може призначення фенобарбіталу парентерально чи внутрішньо в навантажувально-

підтримуючому режимі. Для цього в перший день терапії фенобарбітал призначають в дозі 20 мг/кг /добу (розділити на 3 прийоми) і далі по 3,5-4 мг/кг/добу в наступні дні.

Із крові в спинномозкову рідину препарат проникає задовільно. Тому при виникненні високої концентрації в плазмі крові (30 мг/л і вище) може виникнути пригнічення ЦНС, що є небажаним при відсутності судом у дитини. Фенобарбітал елімінується з організму дитини шляхом метаболізму в печінці (50-70%) та екскреції з сечею в незмінному вигляді (20-30%).

Процес цей відбувається повільно і період напіввиведення становить в середньому 97 годин. Це є причиною кумуляції фенобарбіталу в крові новонародженого при повторному введенні препарату.

Рекомендується поєднання застосування фенобарбіталу і фототерапії при гіпербілірубінемії. Призначають фенобарбітал дитині по 5-8 мг через кожні 8 годин, а фототерапію протягом 6 годин через кожні 2 години з 1-го по 8-й день життя. При такому лікуванні ефект є значно кращим, ніж при окремому призначенні. Побічними ефектами дії фенобарбіталу на організм дитини є пригнічення ЦНС. Це проявляється кволістю, порушенням дихання, смоктання, можливі геморагії. Активація метаболічних процесів у печінці прискорює метаболізм не лише білірубіну, а й інших ендогенних речовин, в тому числі, вітаміну Д, фолієвої кислоти, тиролксину, стероїдних гормонів та ін. Тому обгрунтованим є додаткове введення вітаміну Д новонародженим, яким призначено фенобарбітал.

В меконії новонародженого міститься 100-200 мкг білірубіну, тоді як при народженні в крові його всього 10-15 мкг. Вважається, що очисна клізма в перші 2 години життя дитини з високим ризиком наявності жовтяниці сприяє ранньому відходженню меконію і достовірно зменшує виразність максимального рівня білірубіну в крові. Після 12 годин життя таке лікування ефекту не дає. Ентеросорбція є найменш травматичним, патогенетично обгрунтованим методом лікування жовтяниці будь-якого генезу та використовується з метою зменшення інтоксикації. З метою проведення ентеросорбції призначають: карболен – 1/4 таблетки кожні 8 годин; ентерогель від 1 до 2-5 г/кг/добу.

Додаткове призначення немовлятам із гіпербілірубінемією (рівень загального білірубіну сироватки крові > 225 мкмоль/л) наприкінці першого тижня життя Укрлів® суспензії в дозі 5 мг/кг кожні 6 год упродовж 14 днів забезпечує інтенсивніше зменшення концентрацій загального і прямого білірубіну в

сироватці крові, скорочення загальної тривалості жовтяниці, а також позитивну динаміку сироваткової активності трансаміназ і лужної фосфатази.

Операція замінного переливання крові (ОЗПК). ОЗПК є складним втручанням і належить до операцій трансплантації, тому повинна проводитися лише за виключними показаннями.

Мета ОЗПК:

- вивести еритроцити з фіксованими до них антитілами;
- вивести з плазми циркулюючі антитіла;
- знизити рівень гіпербілірубінемії на 40-50% від попередньої концентрації;
- зменшити ступінь анемії.

Показання до ОЗПК:

- набрякова форма ГХН;
- вміст непрямого білірубину в крові доношеної дитини вище 68,4 мкмоль/л при народженні;
- критичний рівень непрямого білірубину за кривою Полачека в подальшому (див. додатки);
- поява жовтяниці в перші 6 годин після народження;
- зниження рівня гемоглобіну при народженні нижче 100 г/л, Ht – нижче 0,35-0,45.

Крім того, враховується клінічна картина хвороби, наявність факторів ризику, щодо розвитку ядерної жовтяниці, анемічні дані.

Критерії ефективності терапії оцінюють кожні 12 годин по рівню білірубину, Hb, Ht, еритроцитів.

Ризик енцефалопатії підвищується за наявності таких чинників:

- маса тіла при народженні менше 1000 г;
- наявність хронічної гіпоксії плода або асфіксії новонародженого;
- повторні напади апное;
- Pa O₂ нижче 40 мм.рт.ст. більше 2 годин;
- рН крові < 7,15 більше, ніж 1 годину;

- гіпопротеїнемія;
- гіпоглікемія;
- гіпотермія (ректально температура $< 35^{\circ}\text{C}$ протягом 4 годин);
- сепсис;
- застосування медикаментозних засобів, конкуруючих з білірубеном.

Види ОЗПК;

1. Проста ОЗПК – при неускладненій гіпербілірубінемії в об'ємі 2 об'єм циркулюючої крові (ОЦК).
2. Ізоволемічна ОЗПК – 2 ОЦК, введення крові через пупочну вену, виведення – через артерію (при серцевій недостатності, наприклад, при набряковій формі ГХН);
3. Часткове ЗПК – як просте, так і ізоволемічне проводиться в об'ємі менше 2 ОЦК.

Техніка проведення ОЗПК

Ізоволемічна ОЗПК (2 ОЦК). Операцію слід виконувати у палаті інтенсивної терапії.

Обладнання для проведення ОЗПК:

- джерело променевого тепла;
- обладнання для респіраторної терапії та реанімації;
- монітори для контролю ЧСС, АТ, температури тіла, pO_2 , pCO_2 ;
- набір інструментів для катетеризації пупочної вени;
- операційний інструментарій;
- орогастральний зонд для аспірації шлункового вмісту;
- “водяна баня” для підігріву крові до температури 37°C ;
- шприци ємкістю 5 мл, 10 мл, 20 мл, голки;
- стерильний перев'язочний матеріал, шовк;
- стерильні пелюшки;
- стерильні рукавички, халати, шапочки, маски.

Підбір крові і плазми для ОЗПК.

Термін зберігання трансфузатів не більше 2 діб, обов'язковою є наявність сертифікатів перевірки на відсутність маркерів сифілісу, цитомегаловірусу, ВІЛ, гепатиту.

Дітям з ГХН за АВО-несумісністю слід переливати відмиті еритроцити О (І) групи, сумісні за Rh – фактором дитини, суспензовані в плазмі АВ (IV) групи у співвідношенні 2:1.

У виключних випадках можливе використання плазми крові групи дитини.

Об'єм трансфузатів - 2 ОЦК дитини, що забезпечує при правильному проведенні ЗПК заміну 85% циркулюючої крові. ОЦК у новонародженого доношеного 80 мл/кг, передчасно народженого - 90-95 мл/кг

Якщо наявна Rh–несумісність, потрібне переливання резус-негативної крові групи дитини

При подвійній несумісності використовують відмиті еритроцити О (І) групи Rh – негативні та плазму АВ (IV) групи.

Підготовка дитини до ОЗПК.

Операційне поле – пуповину та прилеглу до неї шкіру живота – оброблюють 96% розчином етилового спирту та 2% розчином йодної настоянки. Обкладають стерильними пелюшками.

Залишок пуповинного канатика відрізають на відстані 1-1,5 см від пуповинного кільця. Іноді з вени може бути кровотеча. Якщо у вені є згустки крові, їх вилучають, а потім вводять у вену катетер, який попередньо промитий теплим ізотонічним розчином натрію хлориду та 5% розчином натрію цитрату. Під час проходження катетера через пупочне кільце відчувається незначний опір, який усувається легким обертанням катетера.

Катетер вводять на глибину 6-10 см (до 1-ї, 2-ї, чи 3-ї позначки) в напрямку до нижньої порожнинної вени. Кінчик правильно встановленого пупочного катетеру повинен знаходитись в порожнинній вені між діафрагмою і лівим передсердям.

Довжину катетера від його кінця до позначки на рівні пупочного кільця дорівнює відстані від плеча до пупка мінус 5 см. Для більш точного визначення необхідної довжини катетера користуються номограмою Після введення катетера з нього повільно витікає кров. Іноді в катетер потрапляє тромб, який перешкоджає крові

витікати. В такому разі катетер виймають і замінюють іншим. Катетер закріплюють до передньої черевної стінки. Перед початком ОЗПК відсмоктують вміст шлунку.

Вважається, що донорська кров повинна бути підігрітою до 35-37⁰ С (в той же час, перегрівання крові дуже небезпечне).

Методика проведення ОЗПК (ізоволемічне, просте)

Операцію починають забором крові в кількості 10-15 мл першу порцію направляють для біохімічних досліджень. Далі дитині вводять 10-12 мл донорської крові. Забір і введення крові проводять різними шприцями, ємкістю 10 мл.

Забір та введення крові необхідно робити повільно, зі швидкістю 3-4 мл за хвилину для запобігання раптовому підвищенню чи різкому зниженню артеріального тиску. Після кожного забору крові шприц промивають ізотонічним розчином натрію хлориду. Кількість введеної крові повинна бути на 50 мл більше, ніж виведеної.

Після введення кожних 100 мл крові необхідно ввести 1-2 мл 10% розчину кальцію глюконату, 10 мл 15% розчину глюкози. Періодично проводять інгаляції зволеним киснем. Наприкінці ОЗПК вводять 5 % розчин альбуміну (до 10 мл на кг маси тіла). Остання порція вилученої крові направляється на біохімічне дослідження. Перед вилученням катетера вводять антибіотик. На пуповинний залишок накладають давлячу асептичну пов'язку. Тривалість операції не менше 2 годин.

Після операції необхідно зробити аналіз сечі, через 1-2 години визначають рівень глюкози крові. Забезпечують моніторинг рівня білірубіну, білка, Нв, Нт, еритроцитів крові. Через 24 години після ОЗПК необхідними є нейросонографія, оцінка неврологічного статусу. Залишки трансфузійних розщинів необхідно зберігати протягом доби після ОЗПК. Після завершення ОЗПК дитині призначаються антибіотики терміном на 3 дні, проводиться інфузійна та фототерапія. Необхідно відмітити, що після ОЗПК часто спостерігається “синдром рикошету” – підвищення рівня білірубіну до 50-60% у порівнянні з даними безпосередньо по закінченні ОЗПК через 2-3 години. Це не повинно бути єдиним показанням для проведення повторної ОЗПК.

Профілактика ГХН

Специфічна - анти-резусімуноглобулінопрофілактика. Резус-негативним первинно сенсibilізованим жінкам вводиться анти-резус (D)-імуноглобулін

протягом перших 72 годин після народження Rh-позитивної дитини, аборт, самовільного викидня.

Неспецифічна - покращенні стану здоров'я жінок репродуктивного віку та плануванні родини (медико-генетичне, імунологічне обстеження, попередження абортів тощо).

Література

Основна:

1. Неонатологія: національний підручник: у 2 томах. / за ред. професора Є.Є. Шунько. – К. «Київ», 2015.- Т.2. – 640 с.
2. Неонатологія. / Аряєв М.Л. - Київ: «АДЕФ - Україна.», 2006. - 754 с.
4. Неонатологія з позиції сімейного лікаря (третє оновлене видання): навчально-методичний посібник / Знаменська Т.К., Толстанов О.К., Похилько В.І., Ковальова О.М., Слабкий Г.О., Куріліна Т.В., Знаменська М.А. – Київ, 2015. – 432 с.
6. Неонатологія: навчальний посібник. / П.С.Мощич, О.Г.Суліма, Ю.Г.Антипкін та ін.; за ред, П.С.Мощича, О.Г.Суліми. - К: Вища школа., 2004. - 407 с.
7. Неонатологія з позиції сімейного лікаря: навчально-методичний посібник для студентів медичних вузів III–IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, неонатологів і лікарів сімейної медицини за спеціальностями «неонатологія», «загальна практика та сімейна медицина». / Слабкий Г.О., Знаменська Т.К., Бідний В.Г., Жилка Н.Я., Ковальова О.М., Похилько В.І. — Київ.- 2009 – 436с.
2. Неонатологія: навчальний посібник / за редакцією Т.К.Знаменської (у співавторах Похилько В.І., Ковальова О.М.). – Київ. Софія. – 2012. – 980с.
3. Неонатологія. / Безруков Л.О., Волосовець О.П., Шунько Є.Є., Кривоустов С.П., Годованець Ю.Д., Мигаль В.Г. Чернівці, 2000. – 235 с.
4. Крок 2. Загальна лікарська підготовка. Частина 2. Педіатрія, акушерство та гінекологія, гігієна. / Москаленко В.Ф., Волосовець О.П., Яворівський О.П., Булах І.Є., Остапик Л.І., Палієнко І.А., Мруга М.Р. (ред.) -Київ: Nova Knyha Publ.,2005.- 404с.
5. Наказ МОЗ України: Наказ № 152 від 4.04.2005 «Про затвердження Протоколу по догляду за здоровою новонародженою дитиною»

6. Наказ № 255 від 27.04.2006 «Про затвердження клінічного Протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених»
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0255282-06#Text>
7. Наказ № 584 від 29.08.2006 «Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні»
8. Оновлений клінічний протокол «Неонатальна жовтяниця» На підставі вимог наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751»
<https://neonatology.org.ua/news/docs/2019/04/142-onovleniy-klinichniy-protokol-neonatalna-zhovtyanitsya>
9. Наказ МОЗ України від 15.11.2018 № 2096 "Про Розподіл лікарського засобу «РЕЗОНАТИВ» для запобігання гемолітичної хвороби новонароджених, закупленого за кошти Державного бюджету України на 2018 рік"