

Гемолітична хвороба новонароджених: сучасні підходи до лікування

Мавропуло Тетяна Карлівна
зав. кафедри педіатрії 3 та неонатології ДЗ
«Дніпропетровська медична академія
МОЗ України», д.мед.н., проф.

**Гіпербілірубінемія, пов'язана з клінічними наслідками,
що включають (та/або) гостру білірубінову
енцефалопатію, індуковану білірубіном хронічну
нерологічну дисфункцію, необхідність обмінного
переливання крові, смерть**

- Африканський регіон - 667,8 на 10000 живонароджених (95% ДІ 603,4-738,5)
- Південно-Східна Азія - 251,3 (132,0 до 473,2)
- Східне Середземномор'я - 165,7 (114,6 - 238,9)
- Західний Тихий океан - 9,4 (0,1 - 755,9)
- Америка - 4,4 (1,8 - 10,5)
- Європа - 3,7 (1,7 - 8,0)

Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):e000105.

Індукована білірубінном неврологічна дисфункція (ІБНД)

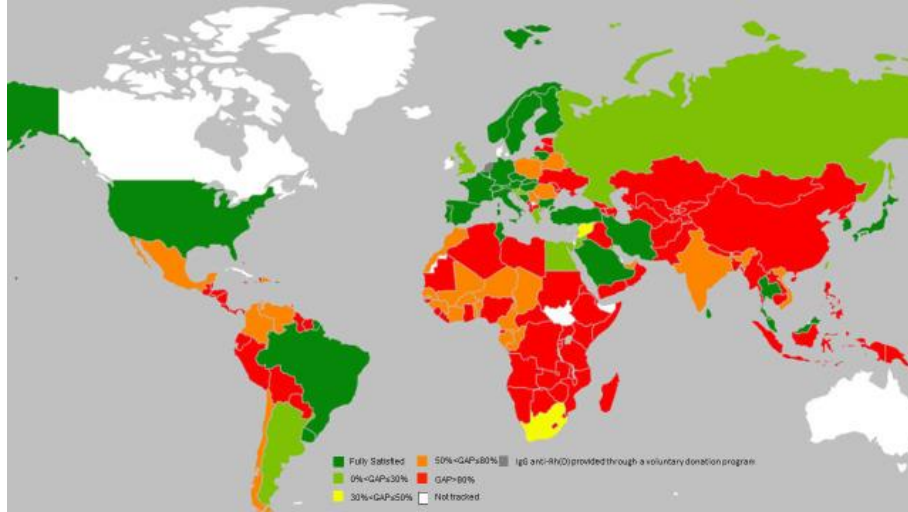
- Ризик – 10-30% для доношених та недоношених новонароджених при ЗБс $\geq 513,1$ мкмоль /л
- Основні причини, що призвели до ІБНД:
 - Ідіопатична жовтяниця – 42,4%
 - Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази- 20,8%
 - **Гемолітична хвороба новонароджених** - 20,0%
 - Пологова травм – 14,4%
 - Інфекція – 14,4% (одночасно з іншими причинами)
 - Синдром Криглера-Найджара або галактоземія – 2,4%
 - Порушення лактації

Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM.
Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). J Perinatol. 2009;29 Suppl 1:S25.

Гемолітична хвороба новонародженого (ГХН)

- ГХН спричинена руйнуванням еритроцитів новонародженого або плода материнськими антитілами (IgG), які виробляються, коли еритроцити плода, які експресують антиген, отримують доступ до материнського кровообігу.
- ГХН може спричинити значну захворюваність та смертність, особливо при обмежених ресурсах охорони здоров'я.
- В середині 20-го століття ГХН, обумовлена несумісністю за резус-фактором, була основною причиною захворюваності
- Впровадження антенатальної профілактики суттєво знизило алоїмунну сенсibiliзацію у вагітних, які мають негативний резус-статус.

Карта забезпечення резус-імунопрофілактики (IgG анти-Rh (D)) після пологів



~ 50% жінок у всьому світі, які потребують резус-імунопрофілактики, не отримують її

Забезпечення резус-імунопрофілактики

Зелений колір - повністю

Світло-зелений – на 70-100%

Жовтий - на 50-70%

Світло-оранжевий - на 20-50%

Червоний - менше 20%

Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. PLoS One. 2020;15(7):e0235807.

ГХН та групи крові

- Міжнародним товариством з переливання крові визнано 33 системи груп крові, які включають понад 300 антигенів.
- Кілька груп крові, крім груп АВО та Rh, пов'язані з середньоважкою і важкою ГХН.
- 1,5–2,5% вагітних жінок вироблять антитіла до інших «мінорних» антигенів. Хоча більшість із цих випадків алоїмунізації не спричиняє значної ГХН, деякі можуть викликати сильну анемію при низьких порогах титру
- Важка гіпербілірубінемія при АВО-несумісності потребує пошуку інших причин гемолітичної хвороби

ГХН та групи крові

Група антигенів	Специфічний антиген	Тяжкість захворювання ГХН
Colton	Co ^a	Середньоважка
<u>Diego</u>	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , ELO	Середньоважка
<u>Duffy</u>	Fy ^a	Середньоважка
Gerbich	Ge ³	Середньоважка
Globoside	PP ₁ P _k	Важка
H	H	Середньоважка
<u>Kell</u>	K, k, Ku, Js ^b	Важка
	Kp ^b	Середньоважка
Kidd	Jk ^a , Jk ^b	Середньоважка (рідко)
Mittenberger	Mi ^a	Важка
<u>MNSs</u>	Vw, Mur, MUT	Важка
	U	Середньоважка
	S, s, Mt ^a , M ^v	Середньоважка
Антигени, які не належать до системи груп крові		
Антигени низької поширеності	HJK	Важка
	Kg, Sara	Середньоважка

ГХН та RhD-несумісність

Хоча RhD-несумісність залишається найчастішою причиною резус-ГХН, понад 44 інших резус-антигенів, зокрема E і C, були пов'язані з ГХН

Група антигенів	Специфічний антиген	Тяжкість захворювання ГХН
Резус	D, c, f, Ce, C ^w , cE	Важка
	E, Hr _o	Середньоважка (рідко - важка)
	E ^w , hr ^s , Tar, Rh32, Hr ^B	Середньоважка
	G	Легка (рідко - важка)
	C	Легка (рідко - середньоважка)
	e, C ^x , VS, CE, Be ^a , JAL	Легка

Два або більше фактори, кожен із незначним впливом на загальний білірубін у сироватці крові, можуть взаємодіяти синергічно, що призводить до надзвичайно високих концентрацій білірубіну та навіть до ІБНД

Постнатальне лікування немовлят з ГХН

Лікування анемії

Лікування гіпербілірубінемії

Queensland Clinical Guidelines

Translating evidence into best clinical practice

Maternity and Neonatal Clinical Guideline

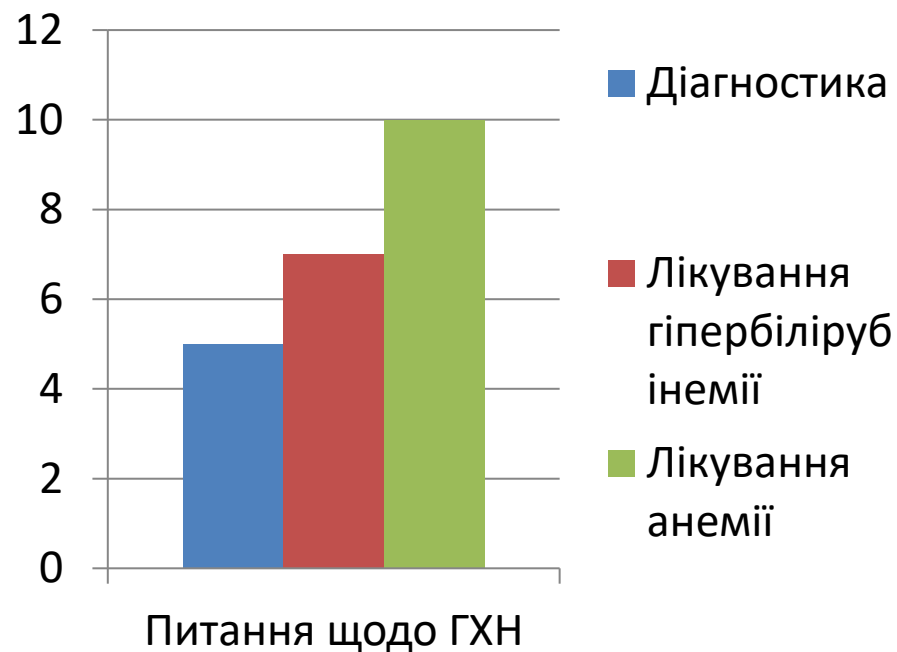
Неонатальна жовтяниця

ЖОВТЯНИЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Неонатальна жовтяниця є одним із найпоширеніших станів, що зумовлюють необхідність медичної допомоги новонародженим. Упродовж першого тижня життя жовтяниця розвивається приблизно у 60 % доношених і 80 % передчасно народжених дітей. Майже в кожного новонародженого відмічається підвищення рівня некон'югованого білірубіну в сироватці крові більш ніж на 30 мкмоль/л протягом першого тижня життя. Неонатальна жовтяниця може бути фізіологічною або є проявом цілого ряду захворювань, тому треба завжди розглядати її як симптом потенційної небезпеки для дитини, який потребує моніторингу й додаткового обстеження для уточнення етіопатогенезу патології, а також проведення відповідного лікування.

20.1. Гемолітична хвороба плода і новонародженого

Гемолітична хвороба плода та новонародженого – природжене захворювання, що виникає внутрішньоутробно або в перші години чи



Ведення в пологовому залі

- Оцінка дихальної та серцево-судинної систем та тяжкості гемолізу (блідість, тахікардія, тахіпное, респіраторний дистрес)
- У всіх випадках, якщо є підозра на ГХН, обстеження пуповинної крові :
 - Аналіз групи крові та антиглобуліновий тест (Кумбса) для підтвердження діагнозу (може тут помилково позитивним)
 - Гематокрит, кількість ретикулоцитів та концентрація білірубіну

Тяжка анемія, що загрожує життю

- Rh-негативна еритроцитарна маса 0 (I) групи для стабілізації серцево-судинної системи. Через можливість перевантаження рідиною, що призведе до подальшого погіршення функції міокарда, початковий введений об'єм становить 10 мл/кг.
- Торацентез або парацентез можуть знадобитися у немовлят із значним дихальним дистресом внаслідок плеврального випоту та / або асцити
- Після стабілізації гемодинаміки раннє обмінне переливання у ВІТН для зменшення гемолізу та корекції анемії
- Немовлята з несумісністю по мінорним групам крові, таким як Kell, також мають ризик розвитку водянки плоду. Статус такого новонародженого стосовно ГХН не можна з певністю передбачити під час пологів. Як наслідок, ведення дитини з водянкою повинно передбачити можливість екстреної переливання еритроцитів при важкій анемії, що загрожує життю.

Симптомна анемія без ознак порушення гемодинаміки

- Трансфузія підібраної еритромаси показана немовлятам із симптоматичною анемією (наприклад, млявістю або тахікардією), які не мають ознак порушення кровообігу
- Вибір між обмінним переливанням та простим переливанням ґрунтується на тяжкості гіпербілірубінемії:
 - При важкій анемії (гематокрит <25%) та важкій гіпербілірубінемії обирається обмінна трансфузія, оскільки вона не тільки коригує анемію, але також зменшує гемоліз.
 - Якщо неможливо провести обмінну трансфузію, може бути використана проста трансфузія еритромаси, визнаючи, що через триваючий гемоліз знадобляться повторні втручання
 - Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIg) зменшує потребу в обмінному переливанні крові, особливо при ГХН по АВО.
 - Пацієнтам з анемією середнього та важкого ступеня (гематокрит від 25-35 %) та неважкою гіпербілірубінемією можливе проведення простого переливання еритроцитарної маси.

Вибір відповідних препаратів крові для переливання еритроцитів

Антитіла, що викликають ГХН	Основні характеристики еритроцитарної маси:
Rh (D)	Rh (D) негативна 0 (I) група або ABO сумісна Сумісність донорських компонентів крові, що містять еритроцити, з кров'ю дитини
ABO несумісність	еритромаса 0 (I) групи Rh (D) негативна або Rh (D) сумісна Сумісність донорських компонентів крові, що містять еритроцити, з кров'ю дитини
Несумісність з іншими групами крові (наприклад, анти-K, анти-E)	Негативні для антигену, що викликає порушення (від індивідуально підібраного донора) 0 (I) група або ABO сумісна Rh (D) негативна або Rh (D) сумісна Сумісність донорських компонентів крові, що містять еритроцити, з кров'ю дитини

Важка гіпербілірубінемія при АБО-несумісності потребує пошуку інших причин гемолітичної хвороби

Вибір між обмінним та простим переливанням (PP)

- Якщо у немовляти є ознаки гострої білірубінової енцефалопатії, рекомендується провести обмінне переливання крові (PP **1B**).
- Якщо у немовляти важка анемія (гематокрит <25%) та гіпербілірубінемія без ознак білірубінової енцефалопатії, слід провести обмінне переливання виходячи з порогових рівнів білірубіну, (PP **2C**).
- Якщо гіпербілірубінемія не важка (ТБ<342 мкмоль/л), симптоми анемії помірні, слід провести просте переливання крові (PP **2C**).
- Просте переливання може бути виконане, якщо проведення обмінного переливання затримується.
- Якщо гіпербілірубінемія не є важкою, і симптоми ранньої анемії слабкі, але у немовляти існує ризик розвитку пізньої анемії, рекомендується вводити еритропоетин та залізо (PP **2C**).
- Для немовлят із пізньою симптомною анемією пропонується просте переливання підібраної еритроцитарної маси (PP **2C**).

Варіанти лікування пізньої анемії

- Безсимптомні немовлята - добавки заліза (3-6 мг/кг/день ентерально), флеботомія мінімізується для зменшення крововтрати .
- Немовлята із симптомною пізньою анемією - проста трансфузія еритроцитарної маси.
- Рекомбінантний еритропоетин людини (rhEPO; епоетин альфа), або його аналог довшої дії дарбепоетин, для зменшення або запобігання необхідності переливання.
 - Немовлятам з несумісністю Kell, Rh або ABO з прогресуючою анемією, але які ще не мають достатньої симптоматики для переливання крові, або дітям сімей, чия релігійна традиція забороняє переливання крові.

Варіанти лікування пізньої анемії

- Немовлят з пізньою анемією, спричиненою резус-хворобою, слід контролювати, поки кількість ретикулоцитів не відновиться, що може зайняти тижні або місяці, залежно від тяжкості анемії та обраного лікування.
- Новонароджених з ГХН, у яких рівень гемоглобіну/гематокриту нижче норми до періоду часу, коли виникає фізіологічна анемія (8-12 тижнів), слід ретельно контролювати.
- Стимулюючі еритропоез засоби (в т.ч. еритропоетин, потребують часу, щоб мати ефект.

Лікування гіпербілірубінемії

- Основні методи лікування:
 - Контроль рівня білірубіну в сироватці крові
 - Пероральна гідратація
 - Фототерапія
- Для немовлят, які не реагують на ці загальноприйняті заходи:
 - Внутрішньовенне (в/в) введення рідини та / або обмінне переливання.
 - Обмінне переливання (також для немовлят, які демонструють ознаки гострої білірубінової енцефалопатії)
 - Внутрішньовенний імуноглобулін може бути корисним для зменшення потреби в обмінному переливанні крові

Відмінності національних рекомендацій

- Розмежування між „безпечного” та „небезпечного” ЗБс (таблиці чи діаграми)
- Рівень загального білірубіну сироватки (ЗБс) для початку фототерапії та обмінного переливання крові
- Ступінь включення глибоко недоношених дітей, оцінка токсичності білірубіну в зв'язку з масою тіла при народженні або гестаційним віком
- Використання внутрішньовенного імуноглобуліну
- Рекомендації щодо використання транскутанного вимірювання білірубіну
- Рекомендації щодо припинення терапії

Огляд використання та характеристик національних рекомендацій щодо лікування новонародженої жовтяниці в деяких країнах

Країна	Таблиця/ діаграма рівня Б (Т / Д)	Рекомендації щодо ТкБ?	Рекомендації припинення терапії?	Рекомендації щодо дальших дій?	Рекомендації щодо пізніх недоношених	Рекомендації щодо недоношених
Австралія, Квісленд	Д	+	+	+	+	+
Канада	Д	+	-	+	+	-
Німеччина	А	+	-	+	+	+
Норвегія	Д	+	+	+	+	+
Україна	Т	+	+	+	+	+
Великобри- танія, NICE	Д + Т	+	+	+	+	+
США	Д	+	+	+	+	-

Перегляди стандартів

Країна	Стандарт представлений	Перегляди	Роки дії останнього стандарту
Австралія, Квісленд	2009	2011, 2012, 2017, 2018, 2019	2019-2022
Канада	2007	2018	
Німеччина	1996	2015	2015-2020
Норвегія	2006		
Україна	2006	2019 (проект)	
Великобританія	2010	2016, 2020	
США, APP +	2004		
https://www.uptodate.com		щорічно	2020

Зміни стандартів, які розглядались останні роки

- Графіки лікування жовтяниці недоношених новонароджених
- Інформація щодо важливості оцінки немовлят з факторами ризику
- Інформація щодо візуальної оцінки жовтяниці (посилання на правило Крамера вилучено з основних положень) та кореляції між рівнем транскутанного білірубіну та білірубіну сироватки крові
- Клінічна оцінка щодо підозри на кон'юговану гіпербілірубінемію
- Коли слід застосовувати посилену фототерапію
- Інформація щодо менш поширених причин гіпербілірубінемії.
- Інформація про нейропатію, спричинену білірубіном
- Детальна інформація про обмінне переливання крові
- Інформація щодо введення внутрішньовенних імуноглобулінів (різна)
- Інформація щодо «профілактичної фототерапії».

Загальний білірубін у сироватці/плазмі

- Є найпоширенішим клінічним лабораторним дослідженням для виявлення гіпербілірубінемії новонароджених, і є нашим найкращим вибором для скринінгу у недоношених дітей
- Однак у глибоко недоношених дітей ЗБС може не точно відображати концентрацію вільного (незв'язаного) білірубіну, тому є доцільним тестування вільного білірубіну або вимірювання співвідношення білірубіну / альбуміну

Використання транскутанного білірубіну (ТкБ)

Слід провести вимірювання ЗБс:

- Коли ТкБ перевищує 75-й процентиль на номограмі для фототерапії
- Якщо ТкБ знаходиться в межах 51 мкмоль/л до порогового рівня фототерапії
- Під час спостереження після виписки, якщо ТкБ > 214 мкмоль /л
- ТкБ може не точно відображати рівень білірубіну у немовлят, які мають темну (завищення) або світлошкіру шкіру (заниження), при високому ЗБс, або у тих, хто проходять або нещодавно припинили фототерапію (протягом 24 годин).
- Кореляція між ТкБ і ЗБс зменшується із зменшенням терміну вагітності. У недоношених дітей <30 тижнів ГВ кореляція вимірювань між ТсВ і ТВ також варіюється залежно від використовуваної ділянки тіла

Фототерапія (Ф)

- Показання до лікування гіпербілірубінемії, включаючи використання фототерапії, майже повністю базуються на емпіричних даних
- Прийнято вважати, що нинішня практика лікування, коли від 5 до 10% усіх новонароджених немовлят отримують фототерапію, призводить до надмірного її використання
- Рекомендується Ф, як початкова терапія лікування важкої гіпербілірубінемії в безсимптомному періоді та у недоношених новонароджених (**PP 1B**)
- Фототерапія є найбільш часто застосовуваним втручанням для профілактики гіпербілірубінемії ($3\text{Бс} > 342 \text{ мкмоль / л}$).
- Стандартне дозування опромінення (довжини хвилі 460-490 нм) для неонатальної Ф становить від 8 до 10 $\text{мкВт} / \text{см}^2 / \text{нм}$

Фототерапія (PP)

- Для Ф доступно кілька джерел світла, пропонують використовувати світлодіодні лампи (LED (**PP 2B**)).
- У районах з обмеженими ресурсами пропонується застосовувати відфільтроване сонячне світло за допомогою тонованих вікон, які видаляють ультрафіолетові (УФ) та інфрачервоні промені світла (для лікування гіпербілірубінемії легкої та середньої тяжкості) (**PP 2B**).
- Короткочасні побічні ефекти фототерапії включають гіпертермію, переривання грудного вигодовування, еритематозні висипання, гіповолемію.
- Через можливість довгострокових несприятливих наслідків (судомні напади та рак) та підвищений ризик смертності у недоношених дітей (ГВ <28 тижнів), Ф слід призначати лише тоді, коли досягається цільовий поріг ЗБс за допомогою відповідних джерел світла, які фільтрують ультрафіолетове світло.

Профілактична фототерапія

- Є дані, що профілактична Ф може запобігти гіпербілірубінемії, але профілактичне використання без потреби призведе до збільшення витрат та потенційних несприятливих наслідків для недоношених дітей
- Не слід застосовувати профілактичну фототерапію («допорогову» терапію) у рутинному догляді за новонародженими, які мають рівні ЗБс під час госпіталізації нижче порогу для Ф (**PP 2B**).

Інтенсивна фототерапія (фототерапія "crash-cart")

- Інтенсивна фототерапія використовує більш високі рівні опромінення (25- 35 мкВт / см²/ нм за допомогою комбінації доступних пристроїв)
- Надається немовлятам з важким гемолізом, поганою реакцією на початкову фототерапію, рівнями ЗБс, близькими до порогу ОПК, або протягом часу, необхідного для налаштування обмінного переливання крові.
- Інтенсивна фототерапія може скасувати ранні ознаки гострої білірубінової енцефалопатії і дозволяє уникнути необхідності ОПК.
- Цей підхід також слід враховувати у немовлят з посиленням гіпербілірубінеміх, коли рівень ЗБс ще невідомий

Обмінне переливання крові (ОПК)

- Рекомендується немовлятам із симптомами гострої білірубінової енцефалопатії, незважаючи на інтенсивну фототерапію і незалежно від рівня ЗБс (**PP 1B**).
- ОПК показано, якщо ЗБс зберігається вище порогових значень після фототерапії, введення IVIG та внутрішньовенної гідратації
- ОПК слід розглянути у немовлят з ЗБс, що значно перевищує порогові значення, які не пройшли початкову інтенсивну фототерапію (**PP 2C**).
- Доношеним дітям з факторами ризику або пізнім недоношеним дітям, у яких повторно підіймається рівень $\text{ЗБс} > 428 \text{ мкмоль/л}$, слід ретельно контролювати ознаки ІБНД. Цим пацієнтам показано ОПК, якщо вони не реагують на інтенсивну фототерапію або мають ознаки ІБНД.

Інфузія альбуміну

- Інфузія (1 г / кг) за одну-дві години до процедури ОПК переводить більшу кількість позасудинного білірубіну в кровообіг, що теоретично повинно дозволити виведення більшої кількості білірубіну
- Не зменшує потреби у повторному обмінному переливанні і не рекомендується

Резус-ізомунна гемолітична хвороба, рефрактерна до фототерапії

- Хоча дані досліджень суперечливі немовлятам із резус-ізомунною ГХН рекомендується введення внутрішньовенного імуноглобуліну (доза від 0,5 до 1 г / кг протягом двох годин), якщо рівень ЗБс зростає, незважаючи на фототерапію, або знаходиться в межах 34-51 мкмоль /л від порогу для обмінної трансфузії
- При необхідності дозу можна повторити через 12 годин

Немовлята віком старше одного тижня з гострим підйомом ЗБс

- -Немовлята старше тижневого віку, у яких спостерігаються гострі темпи зростання загального рівня білірубіну у сироватці, часто мають дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
- Ці немовлята потребують більш термінових та агресивних втручань: оцінка ІБНД, інтенсивна фототерапія та підготовка до обмінного переливання.

Гідратація

- Під час фототерапії важливо підтримувати належну гідратацію та діурез
- Під час фототерапії немовлята повинні продовжувати пероральне годування груддю або з пляшечки.
- Ентеральне харчування за допомогою фототерапії є невід'ємною частиною зменшення навантажень білірубіном через ентерогапатичну циркуляцію
- Немає доказів того, що внутрішньовенне введення рідини забезпечує значну додаткову користь, в порівнянні з адекватною пероральною гідратацією
- Внутрішньовенна гідратація є потенційним варіантом корекції дегідратації, гіповолемії та/або гіпернатріємії у немовлят із значним виснаженням об'єму, пероральне споживання рідини у яких є недостатнім

ГХН та грудне вигодовування

- Хоча материнські антитіла присутні в грудному молоці, всмоктуються вони в дуже малій кількості
- Таким чином, матерів слід заохочувати годувати грудьми без обмежень.

Контроль гіпербілірубінемії

- Тривалість клінічних симптомів є різною у немовлят із ГХН, тому потрібен постійний моніторинг, поки концентрація білірубіну не буде в безпечному діапазоні і не зменшиться, без постійного лікування.
- Оскільки існують значні різниці дії різних антигенів, що беруть участь у ГХН, ступінь початкового гемолізу також є змінною. Рівень антитіл у матері не є корисним для прогнозування гемолітичного процесу, оскільки він погано корелює зі ступенем гемолізу.
- Лікування призводить до змінної тривалості підвищеного рівня білірубіну (що неможливо передбачити).
- Для немовлят, у яких повторно проводиться фототерапія, вимірювання ЗБс слід повторити через дві-три години після початку фототерапії, щоб оцінити її ефективність.

Фармакологічні засоби

- Фенобарбітал, урсодезоксихолієва кислота, металопорфірина та клофібрат використовувались як засоби, які можуть інгібувати гемоліз, збільшувати кон'югацію та екскрецію білірубину, збільшувати відтік жовчі або інгібувати утворення білірубину відповідно.
- Проте є мало доказів того, що ці препарати корисні для лікування некон'югованої гіпербілірубінемії новонароджених

Повторна гіпербілірубінемія

- Клінічно значуща гіпербілірубінемія, що досягає порогів початку фототерапії протягом 72 годин після припинення фототерапії
- Може спостерігатися щонайменше у 5 % немовлят, які отримували фототерапію.
- У немовлят з ГХН може спостерігатися тривалий гемоліз
- Повторні вимірювання ЗБс можна проводити кожні 12-24 години, але рутинні рекомендації відсутні

Необхідність національних рекомендацій/стандартів

- Лікування немовлят із жовтяницею у всьому світі все ще багато в чому базується на емпіричних даних, консенсусних рішеннях

АЛЕ

- Визнано, що запровадження єдиної практики в країні переважає будь-які недоліки стосовно обмеженості доказової бази.

Дякую за увагу

