

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Отдел педиатрии института неонатологии и педиатрии

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Педиатрический факультет
Кафедра неонатологии

А.В. ДЕГТЯРЕВА, Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, Ю.М. ГОЛУБЦОВА

НЕГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Рекомендовано Ученым советом ФГБУ НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова
Минздрава России по области образования «Здравоохранение и медицинские
науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных
учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные
программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации
в ординатуре, программы повышения квалификации и профессиональной
переподготовки по специальности 31.08.18 «Неонатология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие	6
Введение	9
Термины и определения	11
Обмен билирубина	12
Особенности обмена билирубина у новорожденных	20
Физиологическая желтуха новорожденного	23
Факторы риска	24
Классификация	25
Дифференциальный диагноз	27
Конъюгационные желтухи	28
Клиническое наблюдение	34
Гипербилирубинемия, обусловленная повышением кишечной реабсорбции	38
Диагностика	39
Билирубиновая энцефалопатия	47
Профилактика билирубинового поражения центральной нервной системы	52
Лечение	54
Тестовые задания	67
Ситуационные задачи	72
Вопросы для самоконтроля	76
Список литературы	79

ОБМЕН БИЛИРУБИНА

На рис. 1 представлены основные этапы обмена билирубина: его образование, транспорт, конъюгация и экскреция.

Источники и механизм образования билирубина

Основным источником образования свободного билирубина (СБ), как в организме взрослого человека, так и новорожденного, является гемоглобин (Hb) эритроцитов, разрушающихся в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы, преимущественно в печени и селезенке. Продолжительность жизни эритроцитов у взрослого человека составляет 110–120 дней.

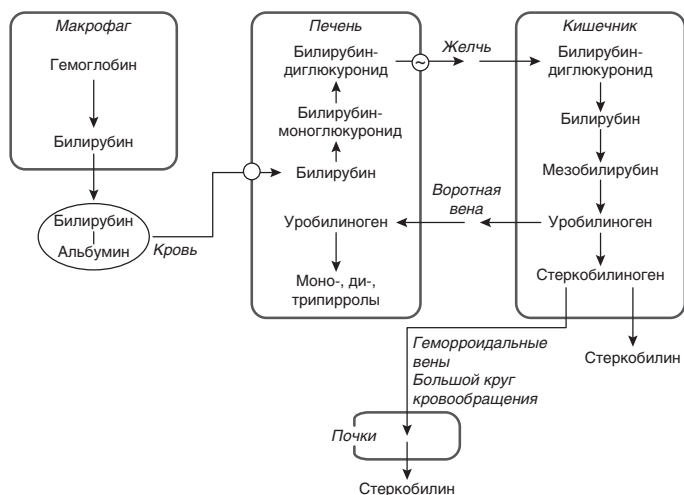


Рис. 1. Обмен билирубина

Гемоглобин входит в состав группы белков **гемопротеинов**, которые сами являются подвидом хромопротеинов и подразделяются на **неферментативные** белки (Hb, миоглобин) и **ферменты** (цитохромы, каталаза, пероксидаза). Небелковой частью их служит гем —

структура, включающая в себя порфириновое кольцо (состоящее из 4 пиррольных колец) и ион Fe^{2+} . Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями.

Существует несколько нормальных вариантов Hb:

- HbP — примитивный Hb, содержит 2 ξ - и 2 ϵ -цепи, встречается в эмбрионе между 7-й и 12-й неделями жизни;
- HbF — фетальный Hb, содержит 2 α - и 2 γ -цепи, появляется через 12 нед внутриутробного развития и является основным после 3 мес;
- HbA — Hb взрослых, доля составляет 98%, содержит 2 α - и 2 β -цепи, у плода появляется через 3 мес жизни и к рождению составляет 80% всего Hb;
- HbA₂ — Hb взрослых, доля составляет 2%, содержит 2 α - и 2 δ -цепи;
- HbO₂ — оксигемоглобин, образуется при связывании кислорода в легких, в легочных венах его 94–98% всего количества Hb;
- HbCO₂ — карбогемоглобин, образуется при связывании углекислого газа в тканях, в венозной крови составляет 15–20% всего количества Hb.

HbA содержит 4 полипептидных цепи (2 α и 2 β), каждая из которых состоит из 146 аминокислотных остатков. Вся молекула белковой части Hb включает 574 аминокислоты. Фетальный Hb состоит также из 4 полипептидных цепей (2 α и 2 γ), но отличается от Hb взрослого человека как составом аминокислот, так и физико-химическими свойствами. Гем одинаков не только у всех видов Hb, но и является простетической группой миоглобина и железосодержащих ферментов.

За счет биохимической трансформации Hb стареющих эритроцитов в организме образуется 75–80% СБ. Остальные 20–25% образуются в результате разрушения незрелых форм эритроцитов непосредственно в костном мозге, а также из гемовой части железосодержащих ферментов (цитохрома P450, каталазы, пероксидазы) и миоглобина.

В одном эритроците содержится примерно 340 млн молекул Hb. В крови взрослого человека в среднем содержится около 750 г Hb. В течение суток у взрослых из 1 г Hb образуется 34 мг билирубина; еще 1 мг билирубина образуется из негемовых источников. Средняя скорость образования билирубина составляет около 4–5 мг/кг в сутки.

Процесс разрушения гема происходит преимущественно по месту α -метиновой связи при участии микросомального фермента — гемоксидазы. В результате последовательных окислительных реакций вначале образуется вердоглобин, а затем биливердин (рис. 2).

На стадии образования биливердина происходит отщепление глобина и атома железа (Fe^{++}), которые используются для ресинтеза нового гема, а биливердин при участии фермента биливердин-редуктазы и аденозинтрифосфорной кислоты превращается в билирубин IX α (рис. 3).

СБ хорошо растворим в липидах, но плохо растворим в воде. Из клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы СБ выделяется в виде дианиона и при физиологических значениях рН крови связывается с альбумином. Каждая молекула альбумина имеет два места связывания с СБ. 1 г альбумина может связать до 17 мг СБ, но только половина этого количества СБ связывается прочно.

СБ может вытесняться из связи с альбумином химически более активными соединениями (лекарственными препаратами, неэстерифованными жирными кислотами). Нарушение билирубин-связывающей способности альбумина при неонатальной гипербилирубинемии — один из основных факторов, способствующих проникновению билирубина в клетки головного мозга. Если количество образующегося в организме ребенка билирубина превышает билирубинсвязывающую способность альбумина плазмы крови, его поступление в ткани резко возрастает.

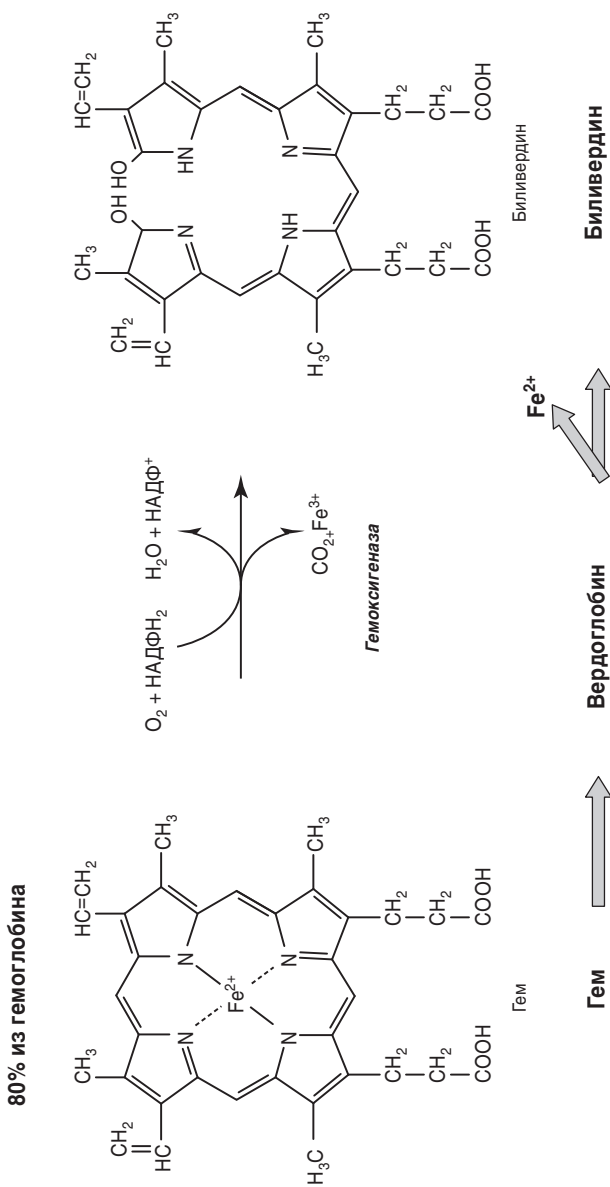


Рис. 2. Образование биливердина из гемоглобина

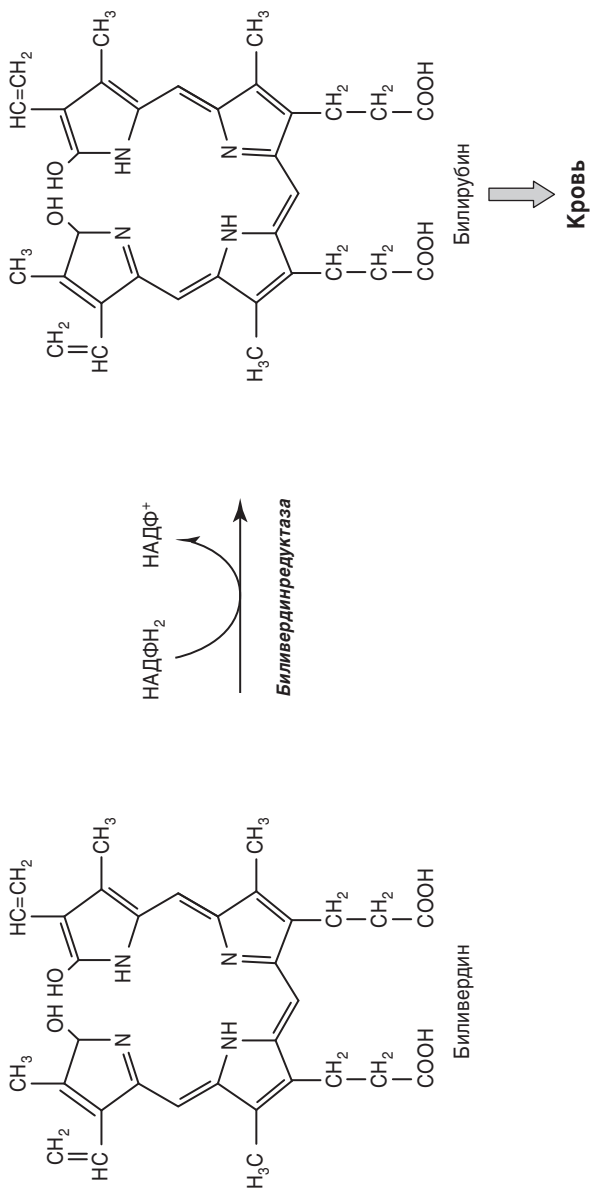


Рис. 3. Образование билирубина из биливердина

Прочность связывания билирубина с альбумином значительно снижается при гипоксемии, гиперкапнии, метаболическом ацидозе. Как было указано выше, при физиологическом рН крови СБ выделяется в кровь в виде дианиона. При развитии декомпенсированного ацидоза одна или обе валентности могут замещаться протонами водорода (H^+). В первом случае образуется моновалентный анион СБ, во втором — билирубиновая кислота. Оба являются высокотоксичными соединениями, которые в случае проникновения в клетки головного мозга блокируют процессы окислительного фосфорилирования и приводят к гибели нейронов.

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при декомпенсированном ацидозе облегчает поступление этих соединений в головной мозг и прежде всего в те его отделы, которые обладают высокой метаболической активностью. Повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера также способствуют гипоксемия, гиперкапния и гиперосмолярность плазмы крови.

Транспорт и конъюгация билирубина

СБ, связанный с альбумином, транспортируется кровью в печень. Мембрана гепатоцита активно захватывает СБ, транспорт СБ через мембрану гепатоцита осуществляется специфическими белками — γ - и Z-протеинами.

В эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита происходит процесс конъюгации (связывания) СБ с двумя молекулами глюкуроновой кислоты, что в конечном итоге приводит к образованию билирубиндиглюкуронида. Этот процесс двухступенчатый: вначале образуется билирубинмоноглюкуронид, а затем билирубиндиглюкуронид (рис. 4, см. цв. вклейку).

Процесс конъюгации катализируется микросомальным ферментом — уридиндифосфатглюкуронилтрансферазой, источником которой является уридин-

дифосфоглюкуроновая кислота, синтезирующаяся в организме из глюкозы при участии уридиндифосфоглюкозодегидрогеназы.

В результате связывания с глюкуроновой кислотой образуется нетоксичный, растворимый в воде, но не растворимый в жирах и липоидах билирубиндиглюкуронид. Для эффективного протекания реакции конъюгации необходимы кислород, аденозинтрифосфорная кислота, никотинамидадениндинуклеотидфосфат и другие высокоэнергетические субстраты.

Экскреция билирубина

Процесс транспорта билирубиндиглюкуронида в желчь через канальцевую мембрану гепатоцита осуществляется при участии транспортных систем и является также энергозависимым.

У взрослого человека образовавшийся в печени билирубиндиглюкуронид выводится с желчью в тонкую кишку. В нормальных условиях конъюгированный билирубин практически лишен возможности обратного всасывания как в желчных путях, так и в желудочно-кишечном тракте.

В двенадцатиперстной кишке билирубиндиглюкуронид подвергается деконъюгации при участии фермента β -глюкуронидазы и восстанавливается с последующим образованием мезобилирубина и мезобилиногена (уробилиногена). Около 10% билирубина восстанавливается до мезобилиногена во внепеченочных желчных ходах и желчном пузыре.

Из тонкой кишки часть образовавшегося мезобилиногена (уробилиногена) резорбируется через кишечную стенку, попадает в воротную вену и током крови переносится в печень, где полностью расщепляется до ди- и трипирролов. Таким образом, в нормальных условиях у здоровых людей мезобилиноген в общий круг кровообращения и мочу не попадает.

Основное количество мезобилиногена из тонкой кишки поступает в толстую, где восстанавливается до стеркобилиногена при участии анаэробной микрофлоры. Образовавшийся стеркобилиноген в нижних отделах толстой кишки (в основном в прямой кишке) окисляется до стеркобилина и выделяется с калом. Только небольшая часть стеркобилиногена всасывается из геморроидальных вен, попадает в систему нижней полой вены и в дальнейшем выделяется с мочой. В норме моча взрослого человека содержит следы стеркобилиногена (за сутки выводится около 4 мг).

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ

1. У новорожденных скорость образования билирубина значительно выше и составляет 8–10 мг/кг в сутки, что обусловлено:
 - большим количеством эритроцитов, циркулирующих в крови;
 - более короткой продолжительностью жизни эритроцитов. У доношенного новорожденного она составляет 80–90 дней, а у недоношенного в зависимости от ГВ колеблется в пределах 40–70 дней, тогда как у взрослых — 100–120 дней;
 - наличием фетального Hb, состоящего так же, как и Hb у взрослого, из четырех полипептидных цепей (2 α и 2 γ), но отличающегося составом аминокислот и физико-химическими свойствами.
2. Функционирующий венозный проток и уменьшенная перфузия крови в пространства Диссе препятствуют полноценному захвату билирубина гепатоцитами.
3. У здорового новорожденного содержание альбумина в плазме крови ниже, чем у взрослых, и составляет около 30–35 г/л. Этого количества, как правило, достаточно для того, чтобы связать весь СБ, образующийся в организме новорожденного. Циркулирующий в крови СБ, прочно связанный с альбумином, не способен выходить за пределы сосудистого русла. Вместе с тем альбумин новорожденного связывает СБ не так эффективно, как альбумин взрослого человека. Билирубин-связывающая способность альбумина постепенно увеличивается после рождения и к 5 мес жизни достигает показателей взрослых.
4. Активность специфических транспортных белков, в частности γ -протеина, к моменту рождения снижена и достигает активности взрослых

только к 7–10-му дню жизни. Низкая активность γ -протеина в первые дни жизни, даже при отсутствии гемолиза и достаточной концентрации альбумина, может способствовать нарастанию СБ в сыворотке крови новорожденного.

5. Активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы у новорожденных детей снижена, в то время как у взрослого человека она в 100 раз выше, чем требуется для конъюгации СБ, образующегося в организме. Кроме того, способность клеток печени новорожденного образовывать билирубинмоноглюкуронид выше, чем билирубиндиглюкуронид.
6. У новорожденных в желчь поступает не только диглюкуронид, но и моноглюкуронид билирубина. При этом до 15–20% конъюгированного билирубина может определяться в крови. Это объясняется как незрелостью экскреторных механизмов, так и повышенной проницаемостью межклеточных соединений, обуславливающих поступление компонентов желчи в кровь. Экскреторная функция гепатобилиарной системы ребенка достигает такой взрослой человека к 4–6-й неделе жизни.
7. Процесс экскреции билирубина в желчь у плода и новорожденного имеет некоторые особенности. У 16-недельного плода в желчи обнаруживаются только неконъюгированные β -изомеры билирубина. К 20–23-й неделе гестации в желчи преобладают изомеры СБ IXa в виде конъюгатов с глюкозой и ксилозой. К моменту рождения СБ экскретируется в желчь исключительно в виде моноглюкуронида. С током желчи билирубин в конечном счете попадает в двенадцатиперстную кишку, где немедленно подвергается деконъюгации. Следовательно, в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки содержится СБ, который подвергается реабсорбции. Высокая скорость реабсорбции СБ у новорожденных обусловлена:

- замедленной перистальтикой кишечника;
- отсутствием в первые дни жизни кишечной флоры, превращающей СБ в мезобилиноген (уробилиноген);
- наличием СБ в меконии (1 г мекония содержит до 1 мг СБ).

Все перечисленные выше особенности обмена билирубина в первые дни жизни способствуют транзитному повышению концентрации СБ в крови новорожденных и возникновению физиологической желтухи.