

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ХЕМОЛИТИЧКА ЖОЛТИЦА ВО НЕОНАТОЛОГИЈАТА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при хемолитичка жолтица во неонатологијата.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при хемолитичка жолтица во неонатологијата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при хемолитичка жолтица во неонатологијата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина заснована на докази во медицинското згрижување на хемолитичка жолтица во неонатологијата („Службен весник на Република Македонија“ бр. 12/13).

Член 5

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2558/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ХЕМОЛИТИЧКА ЖОЛТИЦА¹

24.8.2009

- Резус имунизација
- АБО инкомпатибилитет
- Дефицит на гликоза 6-фосфат дехидрогеназа
- Поврзани извори
- Референци

РЕЗУС (Rh) ИЗОИМУНИЗАЦИЈА

Вовед

Rh-негативните мајки кои станале сензибилизирани на Д-антигенот и кои носат Rh-позитивен фетус, создаваат анти-Д антитела кои можат да ја поминат плацентарната бариера и да ги нападат Rh-позитивните еритроцити од крвта на фетусот. Тоа доведува до состојба која вообичаено се нарекува Rh-изоимунизација (1.2), позната и како хемолитичка болест на новороденото, односно Erythroblastosis fetalis. Оваа состојба примарно подразбира хемолита на еритроцитите, пред и по раѓањето. Во тешките случаи се развива фетална анемија која може да доведе до конгестивна срцева инсуфициенција ("hydrops fetalis"). Друга последица од хемолитата е ослободување на хемоглобинот кој брзо се конвертира во неконјугиран серумски билирубин (SBr). Фетусот е заштитен поради плацентарното отстранување на билирубинот, но по раѓањето доаѓа до брзо зголемување на SBr и постои ризик од појава на керниктерус (kernicterus).

Зачестеност и ризик-фактори

Инциденцата на Rh-изоимунизацијата драматично е намалена со воведувањето на профилаксата (третман на Rh-негативните мајки со анти-Д антитела веднаш по раѓањето на Rh-позитивни деца, или после спонтани и намерни абортуси, ектопски бремености и други инвазивни процедури).

Факторите кои го зголемуваат ризикот за настанување на керниктерус, за одредени вредности на SBr, вклучуваат:

- Прематуритет
- Ацидоза
- Хипоалбуминемија
- Брзо (нагло) зголемување на серумскиот билирубин (СБр)

Последици од состојбата

1. *Керниктерус* (kernicterus) – билирубинска енцефалопатија

- РАНА: Овој клинички синдром ја вклучува појавата на хипертонус кој прогресира кон опистотонус, конвулзии и многу често завршува летално. На аутопсија, кај овие деца се наоѓа депониран билирубин во базалните ганглии;
- ДОЦНА: Преживеаните деца можат да пројават сензонеурални оштетувања на слухот, церебрална парализа, често со атаксија и хореоатетоза.

¹ Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтетизираат препораките базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

2. Анемија

- Хемолитичките антитела ќе предизвикаат прогресирачки еритроцитен распад, сè додека не исчезнат (вообичаено околу 3 месеци). Ова е особено изразено кај децата кај кои немало потреба од ексангвинотрансфузија (ЕТР). Во такви случаи може да има потреба од повторувачки трансфузии.

Широко е прифатено дека оштетувањата на мозокот се должат на "слободниот билирубин" кој не е врзан со албумините (3). Овој процес е овозможен при ацидоза во крвта, која од своја страна ја олеснува дисоцијацијата и преципитацијата на билирубинот во ткива кои се богати со масти како што се клеточните мембрани и мозокот.

Испитувања

1. Кај фетус за кој се знае дека е засегнат:

- Од крв од папочна врвца: SBr, крвна слика, крвна група, директен Coombs-ов тест
- Интерреакција
- SBr на 6 часа
- Крвната слика се повторува секој ден

2. Постнатална дијагноза (многу поретко се случува)

- Новороденото дете: СБр, крвна група и директен Coombs-ов тест, крвна слика
- Мајка: крвна група и антитела (индиректен Coombs-ов тест)
- Се продолжува како под 1.

ПОЗИТИВЕН Coombs-ов тест БЕЗ мајчина сензибилизација

Ваква ситуација се јавува повремено кај Rh-негативните мајки кои во текот на бременоста примиле имуноглобулинска профилакса, во период блиску до породувањето. Кај детето по раѓање се наоѓа позитивен директен Coombs-ов тест, со антитела кои се идентификувани како анти-D. Вакви случаи се среќаваат последниве години поради рутинската профилакса со анти-D, која се спроведува во текот на бременоста. Овие антитела пасивно се трансферираат и кај новороденото дете можат да предизвикаат жолтица. Сепак, во овие случаи ретко кога има потреба од ЕТР.

Терапија

Методи

1. Фототерапија (4):

Деталите за процедурата се опишани во посебно упатство. Се почнува со фототерапија веднаш, со цел да се одложи или избегне потребата од ЕТР. Пожелно е да се употреби двојна или тројна фототерапија (били-кебе оддолу, една или две фотоламби одгоре)

2. Интравенски имуноглобулини комбинирани со фототерапија (5):

Во споредба со изолирана фототерапија, во рандомизирани контролирани студии (РКС) се докажало дека сигнификантно го намалува SBr и потребата од ЕТР кај децата со изоимунa хемолитичка жолтица. Останатите исходи кои сигнификантно се подобрени биле должината на фототерапијата и должината на хоспитализацијата.

Сепак, поради малиот број на испитаници и послабиот дизајн на студиите, авторите од Cochrane Review (5) не препорачуваат рутинска употреба на овој третман и сугерираат спроведување на дополнителни студии (РКС) со подобар квалитет. Сепак, тие сугерираат дека

во состојби каде постои силна причина за избегнување на ЕТР, може да се примени овој третман.

3. Ексангвиотрансфузија (ЕТР):

Деталите за подготовката и изведбата на оваа интервенција се изнесени во посебно упатство. Со ЕТР се отстранува билирубинот, хемолитичките антитела и се корегира анемијата. Поради примена на фетална трансфузија, ретко се добиваат болни деца со изразен хидропс. Но, потребата од рана ЕТР поради изразена жолтица и/или трансфузии поради анемија, често се потребни кај овие деца.

Се применува кога:

- Во папочната врвца $Hb < 12 \text{ mg/dl}$ и /или $SBr > 80 \text{ } \mu\text{mol/l}$.
- Во папочната врвца $Hb > 11 \text{ mg/dl}$: Фототерапија (повеќе ламби).
- ЕТР доколку зголемувањето на SBr има тенденција да достигне $300 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (треба да се одржува до $340 \text{ } \mu\text{mol/l}$).
- Се продолжува со фототерапија додека SBr не падне под $240 \text{ } \mu\text{mol/l}$ и треба да се следи евентуалниот rebound ефект.
- Се продолжува со следење на хемоглобинот до 3-месечна возраст.

Забелешка: Децата кои примиле интраутерина трансфузија, се раѓаат со побројни Rh-негативни еритроцити и кај повеќето нема потреба од ЕТР. Кај овие деца перзистираат анти-Д антителата и често имаат прогресиращка хемолиза во текот на првите 2-3 месеци од животот што резултира со анемија.

Други причини за хемолитичка жолтица

Други хемолитички антитела

Антитела слични на анти-Д антителата, но многу поретко, можат да предизвикаат слична клиничка слика на Rh-изоимунизацијата. Овде се вклучени анти-С, анти-Kell, анти-Duffy и други. Тие се третираат исто како и Rh сензибилизацијата.

АБО ИНКОМПАТИБИЛИЈА

АБО инкомпатибилијата најчесто се среќава во состојби каде мајката е крвна група О (нулта), а детето е А или В. Таа е поблага и поретко го афектира фетусот од Rh сензибилизацијата. Овие деца често имаат жолтица која станува манифестна во текот на 1-от или 2-от ден по раѓањето, која многу добро реагира на спроведената фототерапија. ЕТР поради АБО инкомпатибилија кај добри, доносени новородени деца, ретко е индицирана.

Дијагнозата се поставува по одредување на крвните групи на мајката и детето, а директниот Coombs-ов тест е позитивен. Може да биде отежната дијагнозата кога постои АБО инкомпатибилија, но директниот Coombs-ов тест е негативен. Во овие случаи дијагнозата може да се претпостави доколку мајчината плазма содржи анти-А или анти-Б ИгГ антитела, а истите антитела се детектибилни на еритроцитите кај детето. Со овој тест се исклучува друга етиологија.

ДЕФИЦИТ НА ГЛИКОЗА-6-ФОСФАТ ДЕХИДРОГЕНАЗА (G6PDD)

G6PD е цитоплазматски ензим кој го катализира првиот чекор во хексоза-монофосфатот со продуцирање на NADPH и е одговорна за генерирање и одржување на редуцираниот глутатион. Со ова се заштитува мембраната на еритроцитите од оксидација.

Генот за дефицит на овој ензим G6PD, се наоѓа на X-хромозомот и опишани се повеќе од 300 мутации. Нормалниот вариетет е Gd (8) и тешката форма, првпат опишана во регионот на Медитеранот, а потоа и во Азија, е наречена Gd^{med} . Во оваа форма постои речиси нула

активност во сите клетки. Поради високата генска застапеност во некои региони, хомозиготното афектирање и на женскиот пол не е невообичаено.

Дефицитот на G6PD се карактеризира со интензивна, брзо прогресиращка жолтица, која се јавува по експонираност на некој од бројните документирани тригер-фактори. Најзначаен е, според досегашното искуство, нафталинол (се користи како топчиња против молци), а потоа доаѓа фава гравот. Останатите тригер-фактори вклучуваат инфекција и медикаменти. Потребна е агресивна фототерапија, но често е потребна и ЕТР.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Да се отпочне со агресивна фототерапија на прием (ннд-1) (4).
- Интравенска апликација Иг во комбинација со фототерапија, го редуцираат нивото на SBr и потребата од ЕТР(ннд-1) (5).
- Керниктерусот може да се превенира кај Rh изоимунизацијата ако вкупниот SBr се држи под 340 μ mol/l (ннд-2) (1,2).
- Доцната анемија е честа поради продолжената хемолиза(ннд-4).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Hsia DY-Y, Allen FH, Gelliss SS, Drummond LK. Erythroblastosis fetalis, VIII: studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. N Engl J Med. 1952; 247:668-671
2. Mollison PL, Cutbush M. Haemolytic disease of the newborn. In: Gairdner D, ed. Recent Advances in Pediatrics. New York, NY: P Blakiston & Son; 1954:110
3. Brodersen R, Stern L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system: a hypothesis for the development of kernicterus. Acta Paediatr Scand. 1990; 79:12-19
4. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, Brylaa DA. Efficacy of Phototherapy in Prevention and Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985; 75(Suppl): 393-400
5. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

1. **Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 08.7.2014**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до јули 2018 година.**