

Врз основа на член 114-а од Законот за здравствената заштита ("Службен весник на Република Македонија", бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09 и 88/10), министерот за здравство донесе

## **Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на хемолитичката жолтица кај новородено дете**

### **Член 1**

Со ова упатство се пропишува начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на хемолитичката жолтица кај новородено дете.

### **Член 2**

Начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на Третманот на хемолитичката жолтица кај новородено дете е даден во Прилог 1, кој е составен дел на ова упатство.

### **Член 3**

За секој поединечен случај, по сопствена оценка, докторот може да отстапи од одредбите на ова упатство во секоја фаза од третманот на пациентот, со соодветно образложение за потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот.

Потребата за отстапување и оценката од став 1 на овој член од страна на докторот соодветно се документира во медицинското досие на пациентот.

### **Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“, а ќе се применува две години од денот на неговото влегување во сила.

**МИНИСТЕР**  
**д-р Бујар ОСМАНИ**

### Rh ИЗОИМУНИЗАЦИЈА

#### ВОВЕД

Rh-негативните мајки кои станале сензибилизирани на D-антигенот кои носат Rh-позитивен фетус, создаваат антиD-антитела кои можат да ја поминат плаценталната бариера и да ги нападат Rh-позитивните еритроцити во крвта на фетусот. Тоа доведува до состојба која вообичаено се нарекува Rh-изоимунизација (1.2), позната и како Хемолитичка болест на новороденото и Erythroblastosis fetalis. Оваа состојба примарно подразбира хемолиза 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 хемолизата е ослободување на хемоглобинот кој брзо се конвертира во неконјугиран билирубин (СБр). Фетусот е заштитен поради плацентарното отстранување на билирубинот, но по раѓањето доаѓа до брзо зголемување на СБр и постои ризик од настанување на керниктерус (kernicterus).

#### ИНЦИДЕНЦА И РИЗИК ФАКТОРИ

Инциденцата на Rh-изоимунизацијата драматично се намали со воведувањето на профилаксата (третман на Rh-негативните мајки со антиD-антитела веднаш по раѓањето на Rh-позитивни деца, или после спонтани и артифицијални абортуси, ектописки бремености и други инвазивни процедури).

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

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

#### ПОСЛЕДИЦИ ОД СОСТОЈБАТА

##### 1. Керниктерус (kernicterus) –билирубинска енцефалопатија

- *РАНА*: Овој клинички синдром вклучува појава на хипертонус кој прогредира 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.

## 2. Анемија

- Хемолитичките антитела ќе предизвикаат прогресивен еритроцитен распад, сè додека не исчезнат (вообичаено околу 3 месеци). Ова е особено изразено кај децата кај кои немало потреба од 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.<sup>3</sup> 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 афектиран:

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

### 2. Постнатална дијагноза (многу поретко се случува)

- 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

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

## ТРЕТМАН

### Методи

#### 1. Фототерапија<sup>4</sup>:

Деталите за процедурата се опишани во посебен протокол. Се почнува со фототерапија веднаш, со цел да се одложи или избегне потребата од ЕТР.

Двојна или тројна фототерапија се употребува (били-кебе оддолу, една или две фото-ламби одгоре)

## 2. Интравенски имуноглобулини комбинирани со фототерапија:<sup>5</sup>

Во споредба со изолирана фототерапија, се докажало во рандомизирани контролирани студии (РКС) дека сигнификантно го намалува СБр и потребата од ЕТР кај децата со изоимуна хемолитичка жолтица. Останатите резултати кои сигнификантно се редуцираа беше должината од потребна фототерапија 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. Тие сепак сугерираат дека во ситуации 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 посебен протокол. Со ЕТР се отстранува билирубинот, хемолитичките антитела и се корегира анемијата. Поради применување на фетална трансфузија, болни деца со изразен хидропс ретко се добиваат. Но, потреба од рана ЕТР поради изразена жолтица и/или трансфузии поради анемија, често се потребни кај овие деца.

### **ТРЕТМАН кога:**

- Папочна врвца  $Xb < 12 \text{ mg/dl}$  и /или  $СБр > 80$ : ЕТР
- Папочна врвца  $Xb > 11 \text{ mg/dl}$ : Фототерапија (повеќе ламби!)
- ЕТР доколку зголемувањето на СБр има тенденција да достигне  $300 \text{ } \mu\text{mol/L}$  (треба да се држи до  $340 \text{ } \mu\text{mol/L}$ )
- Се продолжува со фототерапија додека СБр не падне под  $240 \text{ } \mu\text{mol/L}$  и следете го ребоунд ефектот
- 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 антиД-антителата и често имаат прогресирачка хемолита во текот на првите 2-3 месеци од животот што резултира со анемија.

## **ДРУГИ ПРИЧИНИ ЗА ХЕМОЛИТИЧКА ЖОЛТИЦА**

### **Други хемолитички антитела**

Антитела слични на антиД-антителата, но многу поретко, можат да предизвикаат слична клиничка слика на Rh-изоимунизацијата. Овие вклучуваат анти-Ц, анти-Kelli, анти-Duffy и др. Тие се третираат исто како и Rh сензибилизацијата.

## АБО ИНКОПАТИБИЛИЈА

АБО инкопатибилијата најчесто се среќава во ситуации каде мајката е крвна група О, а детето е А или Б. Таа е поблага и поретко го афектира фетусот од Rh сензибилизацијата. Овие деца често имаат жолтица која станува манифестна во тек на 1-от или 2-от ден по раѓањето, која многу добро реагира на спроведена фототерапија. ЕТР поради АБО инкопатибилија 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 инкопатибилија, но директниот Coombs-овиот тест е негативен. Во овие случаи дијагнозата може да се претпостави доколку мајчината плазма содржи анти-А или анти-Б IgG антитела, а истите антитела се детектибилни на еритроцитите кај детето. Со овој тест, се исклучува друга етиологија.

## Гликоза-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD) ДЕФИЦИТ

G6PD е цитоплазматски ензим кој го катализира првиот чекор во хексозамонофосфатот 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<sup>8</sup> и тешката форма, прв пат 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.

G6PD дефицит се карактеризира со интензивна, брзо прогредирачка жолтица, која се јавува по експонираност на некој од бројните документираны тригер фактори. Најзначаен е, според досегашното искуство, *нафталино* (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.

## КЛУЧНИ ТОЧКИ

Клучни точки	Ниво на докази
Спроведување на агресивна фототерапија на прием	★★★★ <sup>4</sup>
Интравенска апликација Ig во комбинација на фототерапија, го редуцираат нивото на СБр и потребата од ЕТР	★★★★★ <sup>5</sup>
Керниктерусот може да се превенира кај Rh изоимунизацијата ако вкупниот СБр се држи под 340 $\mu$ mol/L	★★★★ <sup>1,2</sup>
Доцната анемија е честа поради продолжената хемолиза	★★