

# Желтухи у новорожденных






# **Актуальность проблемы**

- **За последние 3 года отмечается увеличение частоты неонатальных желтух в 1,5 раза**
- **Значимость роста частоты желтух возрастает в связи с увеличением в популяции умственной отсталости детей и патологии ЦНС**




# Причины роста частоты желтух

- Увеличение числа недоношенных, детей со ЗВУР, МФН, перенесших гипоксию
- Увеличение числа детей, рожденных от матерей с эндокринной патологией
- Вакцинация от гепатита В
- Рост ВУИ, ГБН
- Медикаменты во время беременности




# **Желтуха – визуальное проявление гипербилирубинемии**

- **Взрослые – 25 мкмоль/л**
- **Доношенные – 68 мкмоль/л**
- **Недоношенные – 120 мкмоль/л**



# **Особенности пигментного обмена у новорожденных**


**1. Повышенное образование билирубина вследствие: а) укороченной продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином; б) неэффективности эритропоэза; в) повышенного образования билирубина из неэритроцитарных источников гема (миоглобин, цитохромы и др.) в условиях катаболической направленности обмена веществ.**



# **Особенности пигментного обмена у новорожденных**

**2. Пониженная функциональная способность печени, проявляющаяся: а) снижением захвата непрямого билирубина гепатоцитами; б) низкой способностью к конъюгации билирубина из-за слабой активности глюкуронилтрансферазы вследствие угнетения ее гормонами матери; в) снижением способности к экскреции билирубина из гепатоцита.**





# **Особенности пигментного обмена у новорожденных**

**3. Повышенное поступление непрямого билирубина из кишечника в кровь в связи с: а) высокой активностью  $\beta$ -глюкуронидазы в стенке кишечника; б) поступлением части крови из кишечника через аранциев проток в нижнюю полую вену, минуя печень, т.е. нарушением энтерогепатогенной циркуляции билирубина; в) стерильностью кишечника и слабой редукцией желчных пигментов.**



# **Патогенетическая классификация неонатальных желтух**

- **Повышенная продукция билирубина**
- **Пониженный клиренс билирубина**
- **Обструктивные (механические)  
желтухи**
- **Желтухи смешанного генеза**





## **Повышенная продукция билирубина- наследственные**

- **Эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.)**
- **Эритроцитарные энзимдефициты (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.)**
- **Гемоглобинопатии - дефекты структуры (серповидноклеточная болезнь, М-гемоглобинемии и др.) и синтеза гемоглобина (врожденные эритропорфирии)**




## **Повышенная продукция билирубина - приобретенные**

- **ГБН как следствие аллоиммунного конфликта плода и матери**
- **Кровоизлияния (кефалогематома, под апоневроз, в мозг, внутренние органы), обильные петехии и экхимозы и др.**
- **Синдром заглоченной крови**
- **Полицитемия**
- **Лекарственный гемолиз (витамин К, сульфаниламиды, окситоцин матери и др.)**
- **Витамин Е-дефицитная анемия и неонатальный пикноцитоз**



# Конъюгационные желтухи

1. Желтуха условно здоровых недоношенных и незрелых новорожденных
2. Дефицит гормонов (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или избыток (от материнского молока)
3. Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, желтуха от материнского молока, высокая непроходимость кишечника и др.)
4. Лекарственные
5. Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильбера) и конъюгации билирубина (синдром Криглера-Наджара I и II типа, Люцея-Дрискола)



## **Печеночные (сочетанное нарушение функции гепатоцитов) - приобретенные**

- **Инфекционные гепатиты: вирусные (ЦМВ, краснуха, герпес), бактериальные (листерии, сифилис, туберкулез), паразитарные (токсоплазмы, микоплазмы)**
- **Токсические гепатиты (сепсис, отравления, ампициллин, клавулановая кислота, левомицетин, гентамицин, цефалоспорины, имипинем, лазикс, индометацин, фурагин, 5-НОК; сульфаниламиды, некоторые антиконвульсанты и нейролептики)**
- **Недоношенность**
- **Полное парентеральное питание**



## **Обструктивные (механические) желтухи - наследственные**

- **Атрезия или гипоплазия внепеченочных ЖВП (ВПР), синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Аллажиля, трисомии по 13, 18, 21 парам аутосом)**
- **Семейные несиндромные холестазаы (Байлера, Мак-Элфреша и др.)**
- **Симптоматические холестазаы при наследственных болезнях (муковисцидоз, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина, адреногенитальный синдром)**





# **Обструктивные (механические) желтухи - приобретенные**


- **Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей из-за перинатального гепатита**
- **Внутрипеченочные атрезии и гипоплазии ЖВП при перинатальном гепатите, первичном билиарном циррозе**
- **Стеноз или киста общего желчного протока**
- **Холелитиаз**
- **Сдавление опухолями и другими образованиями**
- **Синдром сгущения желчи. Транзиторный неонатальный холестазаз**





# **Транзиторный неонатальный холестаз**

- **Причина: острая и/или хроническая перинатальная гипоксия печени на фоне непрямой гипербилирубинемии (чаще при ГБН)**
- **Риск: ГВ менее 35 нед, ЗВУР**
- **Возраст: с 7 суток до 3,5 месяцев**



# **Желтухи смешанного генеза с доминированием одного из КОМПОНЕНТОВ**

- **Транзиторная желтуха новорожденных**
- **Неонатальная желтуха недоношенных**
- **Сепсис**
- **Внутриутробные инфекции (TORCH-синдром)**



# Клинические критерии ФЖ

- появляется спустя 24-36 ч после рождения
- нарастает в течение первых 3-4 дней жизни
- начинает угасать с конца первой недели жизни
- исчезает на второй-третьей неделе жизни
- кожа имеет оранжевый оттенок
- общее состояние ребенка —  
удовлетворительное
- не увеличены размеры печени и селезенки
- обычная окраска кала и мочи



# Лабораторные критерии ФЖ

- брб в пуповинной крови – менее 51 мкмоль
- гемоглобин в пуповинной крови – норма
- почасовой прирост брб в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/час
- **максимальная концентрация общего брб на 3–4-е сут:  $\leq 256$  мкмоль/л у доношенных,  $\leq 171$  мкмоль/л у недоношенных**
- общий брб повышается за счет непрямого
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в ОАК



# **Правило неонатолога**

**Любые отклонения от «нормального течения» физиологической желтухи должны рассматриваться как признаки патологии. Диагноз физиологической желтухи – диагноз исключения патологических желтух.**





# Проблема токсичности билирубина

*Проницаемость ГЭБ зависит от:*

- **уровня непрямого билирубина**
- **длительности воздействия**
- **концентрации альбумина**
- **силы связи альбумина и билирубина**
- **мозгового кровотока (при усилении гемодинамики повышается проницаемость)**
- **pH крови**
- **целостности ГЭБ**
- **зрелости ЦНС**





# Клинические критерии ГБН

- появляется в первые 24 ч после рождения
- нарастает в течение первых 3-5 дней жизни
- начинает угасать с конца первой-начала второй недели жизни
- исчезает к концу третьей недели жизни
- кожа при АВ0-конфликте ярко-желтая, при Rh-конфликте с лимонным оттенком
- общее состояние ребенка от удовлетворительного до тяжелого
- увеличение размеров печени и селезенки
- нормальная окраска кала и мочи



# Лабораторные критерии ГБН

- брб в пуповинной крови – при легких формах конфликта –  $\leq 51$  мкмоль/л; при тяжелых формах – выше 51 мкмоль/л
- гемоглобин в пуповинной крови в легких случаях – нижняя граница нормы, в тяжелых – существенно снижен
- почасовой прирост брб в первые сутки жизни больше 5,1 мкмоль/л/час, в тяжелых случаях – более 8,5 мкмоль/л/час
- максимальная концентрация брб на 3–4-е сут:  $> 256$  мкмоль/л у доношенных,  $> 171$  мкмоль/л у недоношенных
- прямая фракция брб менее 20%
- снижение гемоглобина, эритроцитов и повышение ретикулоцитов на 1-й нед жизни



# Клинические критерии КЖ

- появляется не ранее 24 ч после рождения
- продолжает нарастать после 4-х сут жизни
- не угасает до конца 3-й нед жизни
- кожные покровы имеют оранжевый оттенок
- общее состояние ребенка обычно – удовлетворительное, при выраженной гипербилирубинемии – может ухудшаться
- нет увеличения размеров печени и селезенки
- обычная окраска кала и мочи



# Лабораторные критерии КЖ

- брб в пуповинной крови – менее 51 мкмоль
- гемоглобин в пуповинной крови – норма
- почасовой прирост брб в первые сутки жизни менее 6,8 мкмоль/л/час
- максимальная концентрация брб на 3–4-е сут: > 256 мкмоль/л у доношенных, > 171 мкмоль/л у недоношенных
- общий брб повышен за счет непрямого
- **доля прямой фракции менее 10%**
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов



# Клинические критерии ПЖ

- **раннее появление и волнообразный характер желтухи**
- **желтуха с серым (грязным), зеленоватым оттенком**
- **увеличение размеров печени и селезенки**
- **ранний геморрагический синдром**
- **непостоянный характер ахолии кала**
- **темно-желтая моча**
- **вовлечение в патологический процесс других органов и систем**





# Лабораторные критерии ПЖ

- биохимический синдром холестаза (прямой брб  $> 20\%$ , повышение ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-липопротеидов)
- выраженное повышение трансаминаз (обычно отношение АЛТ/АСТ  $> 1$ )
- нарушение синтетической функции печени (снижение концентрации альбумина, фибриногена, ПТИ  $< 80\%$ )
- визуализация желчного пузыря при УЗИ





# Критерии механических желтух

- желтуха с зеленоватым оттенком
- увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки
- темная моча, обесцвеченный кал
- повышение прямого билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерина
- отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ,  $АЛТ/АСТ \leq 1$
- отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, ПТИ  $> 80\%$ )



# Показания для госпитализации

- более раннее (до 24 ч жизни) появление или более позднее (после 3–4 суток) нарастание
- сохранение более 3-х недель, «волнообразное» течение
- бледность или зеленоватый, сероватый оттенок
- ухудшение общего состояния на фоне нарастания желтухи (неврологическая симптоматика, вялое сосание, отсутствие прибавок массы тела, гипотрофия, гипертермия, геморрагический синдром)
- темный цвет мочи или обесцвеченный кал
- брб более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных, относительное увеличение прямой фракции



## Диагностика

- Анамнез (семейный характер желтухи, группа крови и резус матери и ребенка, ОАГА, прием лекарств, гемотрансфузии)
- Анамнез новорожденного (ГВ, весо-ростовые показатели, оценка по Апгар, характер вскармливания, время появления желтушного прокрашивания кожи)
- Осмотр (оттенок, степень по Крамеру, геморрагии, отеки, гепатоспленомегалия, цвет мочи и кала, неврологический статус)



## Диагностика

- **ОАК + Ht + ретикулоциты**
- **Группа крови и резус, иммунные АТ, проба Кумбса, эритроцитарно-желатиновая проба**
- **Биохимия (о. билирубин и его фракции, АСТ, АЛТ, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, СРБ, тимоловая проба, мочевины, креатинин и т. д.)**
- **ПЦР, ИФА, авидность АТ**
- **ТТГ, Т3, Т4**
- **Осмотическая резистентность эритроцитов**
- **УЗИ органов брюшной полости**



# Методы лечения

- Грудь или смесь?
- Фенобарбитал
- Металлопорфирины
- Фототерапия + дополнительная водная нагрузка
- Коррекция дисфункций ЖКТ
- Желчегонные
- Иммуноглобулины
- ОЗПК





## Показания к фототерапии

<b>Масса тела при рождении</b>	<b>Фототерапия</b>
<b>&lt; 1500 г</b>	<b>85 – 140 мкмоль/л</b>
<b>1500 – 1999 г</b>	<b>140 – 200 мкмоль/л</b>
<b>2000 – 2500 г</b>	<b>190 – 240 мкмоль/л</b>
<b>&gt; 2500 г</b>	<b>255 – 295 мкмоль/л</b>



**Прибор для фототерапии  
новорожденных ОСТОФОТО 006 - OFL**



# Облучатель фототерапевтический на светодиодах КУРС-ФН-01



# Система фототерапии ViliBed



# Фиброоптическая система фототерапии Wellaby (США)





## **Дополнительная гидратация – 10-20% физпотребности**

- **Допаивание**
- **Инфузионная терапия - с позиций доказательной медицины не метод лечения желтух**
- **Она показана, когда показана вообще (обезвоживание, интоксикация, невозможность энтерального введения жидкости)**





# Медикаментозное лечение

- Энтеросорбенты (смекта, полисорб, фильтрум, энтеросгель и др.)
- Коррекция дисфункций ЖКТ (про- и пребиотики, ферменты (креон))
- Прокинетики (мотилиум)
- Желчегонные (урсофальк)
- Своевременное освобождение кишечника (клизмы, слабительные)

# УРСОФАЛЬК



**Суспензия**  
**5 мл суспензии**  
**(1 мерная ложка) –**  
**250 мг;**  
**во флаконах**  
**по 250 мл**

**Срок годности – 4 года**  
**Срок хранения открытого флакона – 4 месяца**  
**Применяется с рождения!!!**

 УРСОФАЛЬК® суспензия – единственная лекарственная форма УДХК для детей



- Большие капсулы трудно проглотить
- Трудно подобрать оптимальную дозу
- Приятная на вкус
- Нет проблем при приеме
- Четкий подбор дозы по массе тела



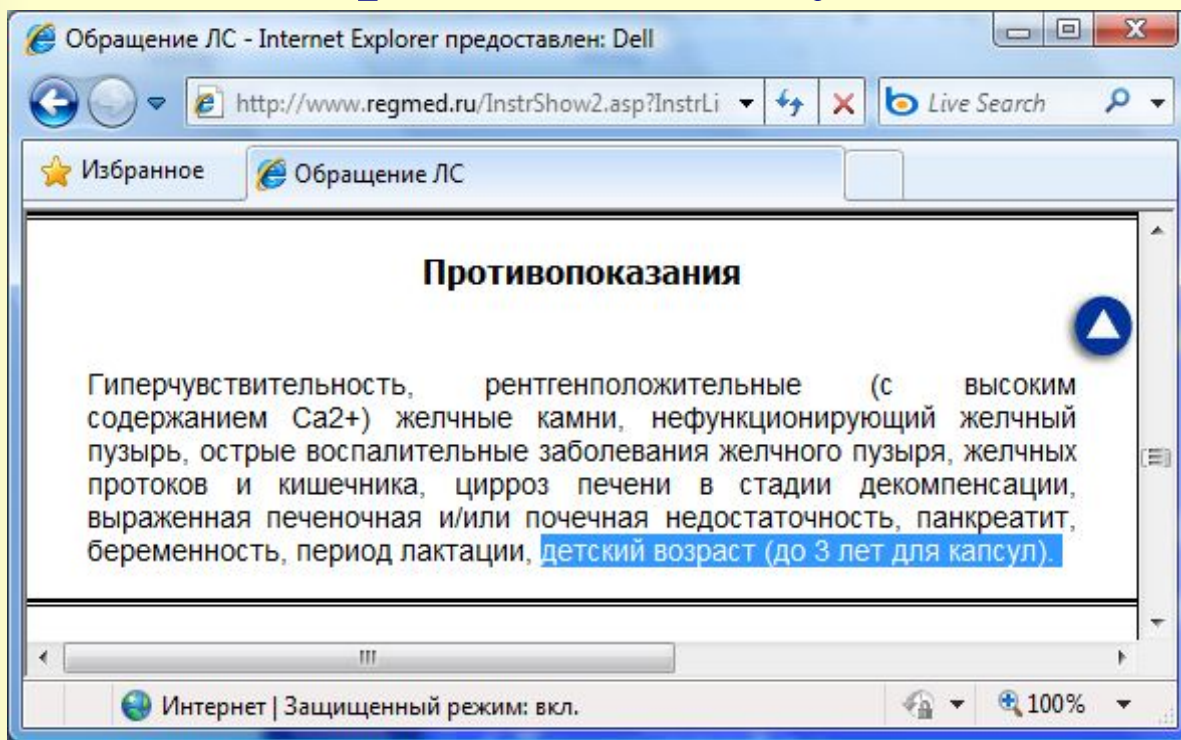
## Почему УРСОФАЛЬК – суспензия?

- Наличие суспензии **Урсофальк** позволяет применять УДХК в детском возрасте, начиная с первых дней жизни и до момента, когда ребенок сможет самостоятельно проглатывать капсулы
- Деление капсул и применение порошка УДХК в детском возрасте нецелесообразно, поскольку высокие абразивные свойства УДХК приводят к разрушению зубной эмали, травматизации слизистой оболочки пищевода и желудка, вплоть до образования эрозий и язв. Риск развития побочных эффектов от приема внутрь **порошка** УДХК превышает его терапевтический эффект



# Рекомендации Росздравнадзора по применению УДХК у детей младше 3 лет

- Применение капсул УДХК противопоказано у детей младше 3 лет
- Должна применяться суспензия!







# Режим дозирования

- Начальная лечебная доза **15-20 мг/кг** в сутки, однократно на ночь
- При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до **30-40 мг/кг** в сутки
- При проведении длительного лечения используют поддерживающую дозу **10 мг/кг** в сутки
- Длительность приема – до разрешения **холестаза**



## Мальчик Л., 9 суток

- **Диагноз:** ГБН по резус-фактору, желтушная форма, тяжелое течение. Синдром «сгущения желчи». Анемия тяжелой степени.
- **При поступлении:** о. брб 269.5 мкмоль/л, прямой – 92.5 мкмоль/л, АСТ 83 ед, АЛТ 58 ед, ЩФ 1088 ед, тимоловая проба 0 ед
- Назначен урсофальк 30 мг/кг/сутки
- **Через 7 дней:** о. брб. 38.5 мкмоль/л, прямой 4.1 мкмоль/л, АСТ 42 ед, АЛТ 38 ед, ЩФ 361 ед, тимоловая проба 0 ед

**Спасибо за внимание!**

