ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ
ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ПОЧЕМУ НАС БЕСПОКОИТ ЖЕЛТУХА ?

- Неонатолога: может привести к поражению головного мозга – ядерной желтухе
- Участкового педиатра: нет ли здесь гепатита?

Причины транзиторного повышения концентрации билирубина после рождения

- повышенная скорость образования билирубина за счет: физиологической полицитемии, короткой жизни эритроцитов, катаболическая направленность обмена веществ
- Снижена функциональная способность печени: захват билирубина, активность ГТФ и УДФ ГТФ, экскреция билирубина
- Повышена энтерогепатогенная рециркуляция НБ в связи: с высокой активности β-глюкуронидазы в кишечнике, поступлением части крови из кишечника через аранцев проток, транзиторным дисбиоценозом кишечника

Физиологическая желтуха

- Появляется спустя 24 – 36 ч после рождения, нарастает в течение 3 – 4 дней, полностью исчезает к концу 2-ой началу 3-й недели жизни
- Максимальная концентрация общего билирубина на 3-4 сутки: <256 мкмоль/л у доношенных, <171мкмоль/л у недоношенных
- Относительная доля прямой фракции составляет менее 20%
- Нормальное значение гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов

Основные причины патологической гипербилирубинемии

- гиперпродукция билирубина за счет гемолиза
- нарушение коньюгации билирубина в гепатоцитах
- нарушение экскреции билирубина в кишечнике
- сочетанное нарушение коньюгации и экскреции

Причины нарушения коньюгации билирубина

- Поступление в кровь ребенка (от матери или при лечении ребенка) лекарственных препаратов, конкурирующих с билирубином за ГТФ (окситоцина, оксациллина, цефалоспоринов и др.)
- Замедленное «созревание» фермента УДФ ГТФ у недоношенных и незрелых новорожденных(в т.ч. при вр.гипотиреозе, сахарном диабете у матери)
- Поступление при ГВ в кровь ребенка субстратов, ингибирующих ГТФ печени (желтуха от материнского молока –ЖММ)
- Наследственно обусловленные дефекты синтеза фермента УДФ ГТФ (синдромы Жильбера и Криглера-Найяра типов 1, 2)

Патологические желтухи

- Появление до 24 часов жизни
- Нарастание после 3-4 суток
- Сохраняется более 3-х недель
- Имеет волнообразное течение
- Наличие бледности кожных покровов
- Зеленоватый оттенок желтухи
- Ухудшение состояния на фоне нарастания желтухи
- Темный цвет мочи или обесцвеченный стул
- Увеличение общего билирубина более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных
- Относительное увеличение прямой фракции билирубина

Гемолитические желтухи

- Гемолитическая болезнь новорожденного
- Структурные и ферментные аномалии мембран эритроцитов (анемия Минковского-Шоффара, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)
- Дефекты строения и синтеза гемоглобина (альфа- и бета-талассемии
- Лекарственные препараты (высокие дозы викасола)
- Инфекционные заболевания (ЦМВ. Герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис, неонатальный сепсис)

Наследственные гемолитические анемии

Подозревают у детей с наличием четких признаков повышенного гемолиза:

- анемия
- ретикулоцитоз
- непрямая гипербилирубинемия
- умеренно увеличенная селезенка
- отсутствие лабораторных данных, свидетельствующих об иммунологическом конфликте

Наследственные гемолитические анемии

- Микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз и др.
- Эритроцитарные энзимопатии (дефект Г-6-ФД и др.)
- Гемоглобинопатии (дефекты структуры и синтеза глобина или гема)

Гемолитические анемии у детей
Энзимопатии
Дефицит Г-6-ФД

- Ген картирован на Х-хромосоме, наследование Х-сцепленно, болеют мальчики, редко девочки (гомозиготы)
- Около 300 млн. человек в мире с патологическим геном.
- Частая патология среди народов Закавказья, Средиземноморья, Азии, Африки, Славяне – 0,5 на 100

Дефицит Г-6-ФД

Клиника:

- Острая гемолитическая анемия
- Гемолиз внутрисосудистый: резкая анемия, желтуха, нет спленомегалии, темная (черная) моча
- В анализах: Нв снижен, ретикулоциты – норма (затем повышаются), тельца Гейнца, свободный гемоглобин в моче, проба Кумбса отрицательная
- Вне криза ребенок практически здоров

Коньюгационные желтухи

- Возникновение желтухи в возрасте более 24 часов
- Повышение общего билирубина за счет НБ
- Отсутствие гепатоспленомегалии, анемии и ретикулоцитоза
- Обычная окраска кала и мочи

Желтуха от материнского молока (ЖММ)

- Впервые выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 1963 г. И.М Ариасом (I.M.Arias) и соавт., но до сих пор многие аспекты патогенеза, клиники и частоты возникновения ее остаются неясными
- Частота встречаемости: от 10 – 30% детей, находящихся на грудном вскармливании

Желтуха от материнского молока (ЖММ)

Причины:

- Повышенное содержание метаболитов прогестерона (5-β-прегнан-3α, 20-β-диола)
- Высокая активность липопротеинлипазы в молозиве и грудном молоке
- Высокий уровень НЭЖК
- Усиленная реабсорбция НБ в кишечнике

Желтуха от материнского молока

- Максимальное повышение содержания билирубина в крови отмечается на 10-15 сутки за счет НБ
- Концентрация НБ не превышает 360 мкмоль/л
- Случаев ядерной желтухи не описано
- Достоверным диф.признаком является снижение ОБ на 85 мкмоль/л и более при прекращении кормления грудью на 2-3 дня
- Желтуха может сохраняться до 4-6 недель
- Полная нормализация билирубина в крови наступает к 12-16-й неделе жизни
- Дети имеют хороший аппетит, прибавка в массе доходит до 1,0-1,5 кг
- Решающим моментом в патогенезе ЖММ является снижение экскреции и/или повышение энтеропатогенной циркуляции билирубина

Желтуха грудного вскармливания (ЖГВ)

Большее значение имеют :

- Голодание
- Частота кормлений
- Дефицит жидкости
- Отхождение мекония позднее 12 час.
- Задержка пережатия пуповины
- Назначение матери в родах окситоцина
- Более высокий уровень холевой и дезоксихолевой кислоты

ЖММ ЖГВ

- ***Следует подчеркнуть:*** ЖММ и ЖГВ – диагнозы, выставляются только после исключения патологических желтух новорожденных

Типы наиболее частых желтух у новорожденных
(Gourley G., 1992)

Параметры	**Параметры**	**Параметры**	**Параметры**
Параметры	**Параметры**	**Параметры**	**Параметры**
Параметры	**Параметры**	**Параметры**	**Параметры**
Параметры	**Параметры**	**Параметры**	**Параметры**
Параметры	**Параметры**	**Параметры**	**Параметры**
Параметры	**Параметры**	**Параметры**	**Параметры**

Терапевтическая коррекция ЖММ и ЖГВ

- Коррекция проблем вскармливания: дефицита молока, частоты кормлений (8-12 раз), транзиторной лактазной недостаточности, метеоризма, запоров, дисбиоценоза кишечника и др.
- Фототерапия с использованием ламп с мощностью до 30 мкВт/см2/нм (фотоодеяла, люминесцентных ламп синего свечения)
- Желчегонные препараты (сернокислая магнезия 12,5% ½ - 1 ч.л. 3 раза в день)
- Хофитол 3-5 капель 3 раза в день 5-7 дней за 15-20 мин до еды
- Лактулоза (дюфалак) ½ ч.л. в день как пробиотик, профилактика запоров для ускорения фекальной экскреции НБ из кишечника
- Сорбенты (спорно)
- Фенобарбитал (спорно)

ФОТОТЕРАПИЯ

Основная цель фототерапии:

- Предотвратить операцию ЗПК
- Положительный эффект: увеличивает экскрецию билирубина из организма с калом и мочой, уменьшает токсичность НБ
- Эффективность фототерапии определяется спектром излучения, мощностью излучения и площадью облучаемой поверхности
- Оптимальная длина волны 425-475 нм
- Мощность не менее 6-12 мкВт/см^2/нм

ФОТОТЕРАПИЯ

- Хорошо зарекомендовали себя комбинации: 4 лампы синего света и 2 лампы дневного света
- В настоящее время используется фиброоптическая фототерапия – использование специальных «светящихся» матрацев и одеял
- Так как фотоизомеризация билирубина происходит в коже, то, чем большая поверхность тела подвергается воздействию света, тем эффективнее фототерапия
- Максимальный перерыв между сеансами фототерапии составляет не более 2-4 часов

ФОТОТЕРАПИЯ

- Суточный объем вводимой ребенку жидкости необходимо увеличить на 10-20% (у детей с КНМТ – на 40%) по сравнению с физиологической потребностью ребенка
- Проведение инфузионной терапии показано только в случае, если дополнительную гидратацию невозможно осуществить путем выпаивания ребенка
- В процессе проведения фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов как показатель интенсивности гипербилирубинемии, только анализ крови может быть критерием эффективности фототерапии

Транскутанное измерение билирубина

При выявлении коэффициентов прокрашивания кожи, соответст-вующих гипербилирубинемии 256 мкмоль/л и более показано опре-деление концентрации билирубина в периферической и венозной крови стандартным методом

Облучатель фототерапевтический неонатальный ОФН-02, «УОМЗ»

Мощность - 40 мкВт/см^2
Высота – 460 мм

TO PT.

СИСТЕМА BILIBLANKET

- Галлогеновая лампа находится в основном модуле
- Свет передается по оптоволокну к подушке
- Маленькая площать поверхности
- Мощность до 50 мкВт/см^2/нм
- Может использоваться для домашней фототерапии

СИСТЕМА NEOBLUE

- Источник света - светодиоды на основе нитрита галлия
- Источник «холодного» света
- Мощность излучения до 200 мкВт/см^2/нм
- Показана высокая степень фотодегенерации билирубина in vitro (Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Light-emitting diodes:a novel light source for phototherapy. Pediatr Res 1998;44:804-809)

Фотосистема
Baby-Therm 8004

(6 ламп белого света)

Фенобарбитал
(Протокол Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины)

- В настоящее время большинство авторов считают, что лечение фенобарбиталом желтух у новорожденных не эффективно
- Нежелательные эффекты в виде вялости и снижения активности сосания
- В течение последних 15 лет в Европе фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии не применяется
- Нет ни доказательств, ни патогенетического обоснования для лечения непрямой ГБ-немии такими препаратами, как эссенциале, ЛИВ-52 и др. «гепатопротекторами»

Эффективность препарата ***хофитол*** в терапии желтух у новорожденных (Г.В.Яцык с соавт. 2007г.)

- препарат растительного происхождения - экстракт из зеленых листьев ***артишока полевого***
- оказывает желчегонное, гепатопротекторное действие, улучшает фильтрационную способность почек, способствует нормализации обменных процессов
- Назначают per os по 3-5 капель 3 раза в день курсом 5-7 дней
- Ни у одного ребенка не выявлено побочных эффектов
- Использование ***хофитола*** в комплексной терапии желтух у новорожденных, приводило к более быстрой ее (желтухи) регрессии и уменьшению числа детей, требующих длительной терапии в условиях 2–го этапа выхаживания

Неэффективные и потенциально опасные методы лечения, которые следует исключить из клинической практики

(Протокол Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, 2006г.)

- ***Инфузионная терапия*** излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии
- Непрямой билирубин –жирорастворимый и не может быть выведен путем введения раствора глюкозы
- Плазма и альбумин не играют существенной роли в снижении риска билирубиновой энцефалопатии, кроме того, имеется риск от введения этих препаратов

Показания к *инфузионной терапии* при гипербилирубинемии:

- Наличие рвоты и срыгиваний
- Потери жидкости при проведении фототерапии и невозможности восполнения их энтеральным путем
- Наличие других состояний, требующих проведения инфузионной терапии

Синдром Криглера-Найяра

- Наследственное заболевание
- 1тип характеризуется отсутствием глюкуронилтрансферазы, желтуха появляется в возрасте 2-3 дня, неуклонно нарастает, уровень НБ более 340 мкмоль/л, как правило заканчивается ядерной желтухой
- При 2-ом типе активность фермента около 5%, отмечается положительный эффект от фенобарбитала

Синдром Жильбера

- Наследственное заболевание, связанное с нарушением *захвата билирубина гепатоцитом* и нерезким *снижением активности глюкуронилтрансферазы* печени
- Желтуха выражена умеренно (80-120 мкмоль/л),за счет НБ, «затянувшаяся» в неонатальном периоде
- Случаев ядерной желтухи не описано
- Желтуха интермиттирует, усиливаясь при интеркуррентных заболеваниях или после голодания, назначения парацетамола

Прямая гипербилирубинемия Неонатальный холестаз

- Желтуха с зеленоватым оттенком
- Увеличение печени
- Ахолия стула и темный цвет мочи
- Повышение в крови ПБ более чем на 15-20% от уровня общего
- Увеличение концентрации холестерина, β-липопротеидов, желчных кислот, ферментов щелочной фосфатазы

Неонатальный холестаз
Внепеченочные причины

- Гипоксия или ишимия гепатобилиарной системы
- Гипоперфузия желудочно-кишечного тракта
- Стойкая гипогликемия
- Метаболический ацидоз
- Застойная сердечно-сосудистая недостаточность
- Гемолитическая болезнь новорожденного
- Системные и локализованные бактериальные инфекции
- Гепатотоксичные лекарства
- Полное парентеральное питание

Неонатальный холестаз

- Характерной особенностью неонатального холестаза, обусловленного внепеченочными причинами, является его зависимость от тяжести и длительности патологических состояний перинатального периода и действий ятрогенных факторов. По мере улучшения общего состояния ребенка отмечается обратное развитие холестаза. Однако остаточные его явления могут сохраняться в течение длительного времени – до 6-8 мес. жизни
- Диагноз неонатального холестаза является правомочным только при исключении патологии гепатобилиарной системы

Поражение гепатоцитов инфекционного, токсического и метаболического генеза

- Раннее появление желтухи с волнообразным характером
- Увеличение печени и селезенки
- Раннее появление геморрагического синдрома
- Непостоянная ахолия стула
- Темно-желтый цвет мочи
- Биохимический синдром холестаза (повышение ПБ более 20%, ЩФ.ГГТ,холестерина,бета-ЛП,желчных кислот);
- Повышенное содержание АЛТ, АСТ (отношение АЛТ/АСТ>1); нарушение синтетической функции печени (снижение альбумина, фибриногена, ПТИ<80%)
- Визуализация желчного пузыря при УЗИ
- Вовлечение в патологический процесс других органов и систем

Гепатиты

- ***Этиология:*** вирусы (ЦМВ, краснуха, герпес, Коксаки, гепатит В,С, редко А), бактерии (листерии, сифилис, туберкулез), паразиты (токсоплазмы, микоплазмы), неспецифические бактерии
- ***Клиника:*** признаки инфекционного процесса (срыгивания, снижение аппетита, низкая прибавка в массе, вздутие живота, вялость, геморрагический синдром, субфебрилитет)
- ***Параклиника:*** анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличение СОЭ, биохимический синдром холестаза

Наличие антител при ИФА к вышеперечисленным возбудителям, ***тестирование генома*** методом ПЦР

Токсический гепатит

- Может развиться при любом *тяжелом инфекционном процессе* в структуре полиорганной недостаточности при ССВО
- Может иметь *лекарственный генез* (эритромицин, меронем,клавулоновая кислота, левомицитин, гентамицин, цефалоспорины 1 пок.,фурагин, лазикс, индометацин, антиконвульсанты и др.)

Метаболические расстройства

- Манифестирующие в неонатальном периоде и проявляющиеся синдромом холестаза: галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, митохондриальная недостаточность
- В клинике чаще поражается ЦНС, почки, глаза
- Может появиться неприятный запах от ребенка, срыгивания и рвота, частый жидкий стул, раздражительность, дефицит массы тела, гипокликемия, галактозурия
- Учитывая высокую эффективность диетотерапии при галактоземии, фруктоземии – обследование на эти болезни следует проводить всем новорожденным с синдромом затянувшегося холестаза

Внутрипеченочный холестаз

- Синдром Алажиля
- Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков
- Склерозирующий холангит
- Муковисцидоз
- Пороки развития при трисомии хромосом 13, 18, 21

Внепеченочный холестаз
Атрезия желчных протоков

- В 60% отмечается светлый промежуток
- Нарастание желтухи к концу месяца
- Постепенное увеличение печени с изменением ее консистенции
- Ахолия стула после отхождения мекония
- Повышение биохимических маркеров холестаза
- Отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ
- Отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ или в виде тяжа
- Удовлетворительное состояние при рождении и отсутствие признаков внепеченочной перинатальной патологии

Спасибо за внимание!