



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЖЕЛТУХ У НОВОРОЖДЁННЫХ

**Кафедра педиатрии и неонатологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Доцент Александрович И.В.**

ЖЕЛТУХА – ВИЗУАЛЬНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Билирубин – конечный продукт катаболизма протопорфиринового кольца гема. Для неонатологов самым существенным является то, что избыток неконъюгированного билирубина (НБ) может откладываться в мозге новорождённого, обуславливая либо **транзиторную билирубиновую неврологическую дисфункцию**, либо (согласно Американской академии педиатрии) **острую билирубиновую энцефалопатию** или перманентное поражение нейронов основания мозга (**ядерную желтуху**).

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ В

НЕОНАТОЛОГИИ - состояния, при которых у доношенных и недоношенных гестационного возраста (ГВ) 35-36 нед отмечается повышение концентрации общего билирубина (ОБ) в сыворотке крови более 256 мкмоль/л, а у детей, родившихся до 35-й недели гестации, - повышение концентрации ОБ более 171 мкмоль/л (уровень доказательности В).

- ◎ **ЖЕЛТУХА** - визуальное проявление повышенного уровня билирубина в крови. У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л; у недоношенных - более 120 мкмоль/л (уровень доказательности C).
- ◎ Повышение концентрации билирубина в крови у новорожденных и развитие желтухи может быть вызвано как физиологическими, так и патологическими причинами. К раннему появлению, прогрессирующему нарастанию и высокой интенсивности желтухи следует относиться как к симптомам потенциально опасного заболевания.

ЧАСТОТА ЖЕЛТУХ У НОВОРОЖДЁННЫХ

По данным исследования, проведенного в США (1959-1966 гг.) и охватившего более 35 000 новорожденных, желтуха развивается в течение первой недели жизни у 65% детей, но уровень билирубина в сыворотке крови превышал 222 мкмоль/л (13 мг%) лишь у 5% доношенных новорожденных и у 1% - 340 мкмоль/л (Hardy et al., 1979).

Однако в конце 20-го века 95% центиль гипербилирубинемии у доношенных колебался от 265 до 308 мкмоль/л и уже у 2% билирубин был более 340 мкмоль/л, но у детей старше 48 часов с уровнем билирубина 308-340 мкмоль/л практически всегда находят причину гипербилирубинемии (Maisels M.J. et al., 2006).

Работ с фиксацией увеличения частоты и/или тяжести гипербилирубинемий в группе детей, привитых в течение первых суток жизни против гепатита В, в литературе не опубликовано.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Основные физиологические причины повышения концентрации билирубина в сыворотке крови у детей в первые дни жизни (уровень доказательности D):

- ■ более высокая скорость образования билирубина, обусловленная физиологической полицитемией и более короткой продолжительностью жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70-90 дней по сравнению со 110-120 днями у взрослых);
- ■ функционирующий венозный проток и уменьшенная перфузия крови в пространства Диссе, препятствующие полноценному захвату билирубина гепатоцитами;
- ■ сниженная активность фермента глюкуронилтрансферазы (ГТФ), обеспечивающей конъюгацию билирубина, и недостаточная концентрация У-протеина, обеспечивающего транспорт билирубина в гепатоцитах;
- ■ исходно низкая экскреторная функция печени (1-2% экскреторной способности печени взрослого);
- ■ усиленная реабсорбция билирубина из тонкого кишечника вследствие высвобождения билирубина из химической связи с глюкуроновой кислотой под влиянием повышенной активности фермента β -глюкуронидазы.

Физиологическая целесообразность транзиторной гипербилирубинемии новорождённых

Билирубин – антиоксидант и способен предотвращать избыточное перекисное окисление липидов, что, конечно, полезно в условиях оксидантного стресса сразу после рождения (Бурмистров С.О. и соавт., 1993).

У взрослых низкий уровень билирубина коррелируется с повышением частоты ишемической болезни сердца и патологии периферической сосудистой системы (Sedlak TW, Snyder SH. Pediatrics, 2003).

Важно помнить!

- ◎ физиологическая желтуха –
диагноз исключения патологических желтух;
- ◎ у детей с патологическими желтухами только по клиничко-анамнестическим данным (т.е. без привлечения дополнительных лабораторных исследований) **поставить правильный диагноз можно лишь не более чем в 10–15% случаев.**

ДЛЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ХАРАКТЕРНО СЛЕДУЮЩЕЕ

- удовлетворительное состояние ребенка;
- нормальные пальпаторные размеры печени и селезенки;
- отсутствие клинико-лабораторных признаков анемии или полицитемии;
- появление желтой окраски кожи в возрасте более 24 ч жизни (почасовой прирост билирубина в 1-е сутки составляет менее 3,4 мкмоль/л, суммарно за 1-е сутки - менее 85,5 мкмоль/л);
- максимальная выраженность желтой окраски лица, туловища и конечностей на 3-4-е сутки жизни; желтуха не распространяется на ладони и стопы;
- не наблюдается патологических оттенков желтой окраски кожи (серого, зеленоватого, лимонного);
- нормальная, соответственно возрасту, окраска стула;
- максимальная концентрация общего билирубина (ОБ) не более 255 мкмоль/л; концентрация прямой фракции билирубина - не выше 34 мкмоль/л;
- быстрое уменьшение интенсивности и распространенности желтухи после 4 сут жизни; угасание желтухи к 8-10-м суткам жизни.

Понятие "физиологическая желтуха" применимо только по отношению к доношенным новорожденным и недоношенным ГВ 35-36 нед.

Это состояние кодированию по МКБ не подлежит и при анализе заболеваемости новорожденных не учитывается.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

- ⦿ Любые отклонения в клинической картине и динамике лабораторных показателей, характеризующих билирубиновый обмен, от физиологических должны рассматриваться как признаки патологической желтухи, причина которой требует дополнительного клинико-лабораторного обследования ребенка.
- ⦿ **NB!** Во всех случаях развития патологической гипербилирубинемии, обусловленной гиперпродукцией билирубина и в части случаев нарушением конъюгации билирубина, возникает риск развития метаболического поражения ЦНС за счет потенциальной нейротоксичности высокой концентрации неконъюгированного билирубина в крови.

ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

- восточно-азиатское или средиземноморское происхождение;
- несовместимость по АВ0- или резус-фактору матери и плода;
- использование окситоцина в родах;
- желтуха, развившаяся в первые сутки жизни;
- кефалогематома/экхимозы, крупные гемангиомы;
- гипогалактия при исключительно грудном вскармливании;
- нарушенное сосание/недостаточное питание;
- эксикоз (патологическая убыль массы тела);
- полицитемия;
- врожденные и перинатальные инфекции;
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ)

Патологическая гипербилирубинемия

- Во всех случаях развития патологической гипербилирубинемии и в части случаев нарушением конъюгации билирубина, возникает риск развития метаболического поражения ЦНС за счет потенциальной нейротоксичности неконъюгированного билирубина в крови

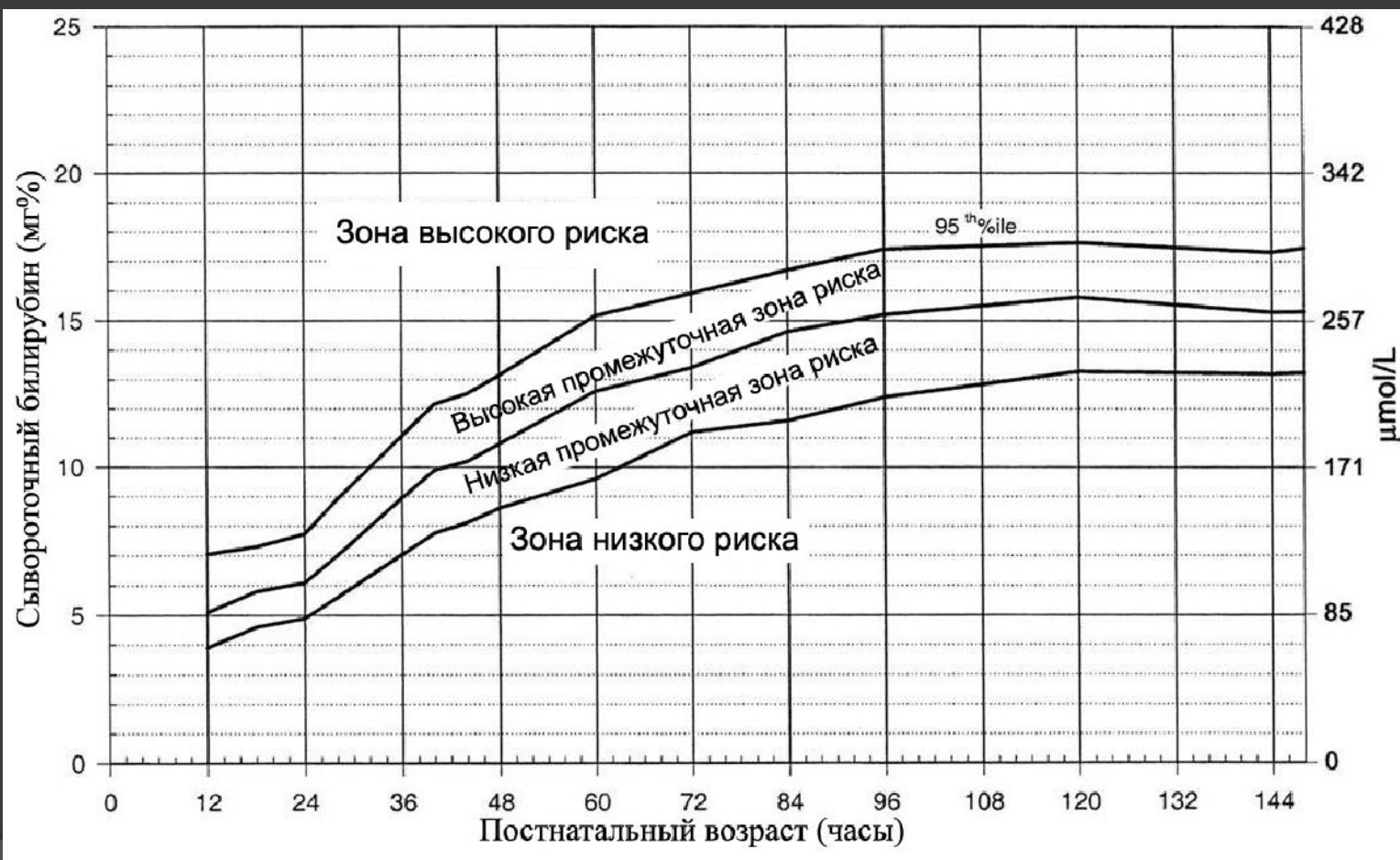
Патологические желтухи

имеют одну или несколько характерных черт

- **имеются при рождении или появляются в первые сутки либо на второй неделе жизни;**
- **сочетаются с признаками гемолиза** (анемия, высокий ретикулоцитоз, в мазке крови – ядерные эритроидные формы, избыток сфероцитов – +++, +++++), бледностью, гепатоспленомегалией;
- **длятся более 1 недели у доношенных и 2 недель – у недоношенных детей;**
- **протекают волнообразно;**
- **уровень НБ** в сыворотке пуповинной крови: >51 мкмоль/л (3,5 мг%), темп прироста (нарастания) неконъюгированного билирубина (НБ, непрямой билирубин) составляет $>5,1$ мкмоль/л/ч (0,3 мг%/ч), максимальные величины НБ на 3-4 сутки в периферической или венозной крови превышают 256 мкмоль/л (15 мг%) у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных с очень низкой массой тела;
- **уровень билирубин-диглюкуронида** (БДГ, прямой билирубин) не должен превышать 20% от уровня общего Б.

Факторы риска выраженной гипербилирубинемии, потребующей активных вмешательств (ФТТ, ЗПК)

(Американская академия педиатрии – ААП; Pediatrics 2004,
114:297-316)



- ⦿ Нарушение структуры и функции головного мозга, обусловленное непрямой гипербилирубинемией, носит название **билирубиновой энцефалопатии (БЭ)** или *ядерной желтухи*.
- ⦿ Ранними предикторами повышенного риска развития БЭ у доношенных новорожденных являются: концентрация ОБ в пуповинной крови более 51 мкмоль/л, почасовой прирост ОБ более 6,8 мкмоль/л в час, появление желтухи в первые 24 ч жизни

Билирубиновая энцефалопатия

- Билирубиновая энцефалопатия является предотвратимым состоянием.
- БЭ у доношенных ОБ сыворотки более 342мкмоль/л с выраженными индивидуальными различиями концентраций (от 342 до 648 мкмоль/л), при которых происходит метаболическое поражение мозга.

Вероятность развития БЭ

- недоношенность или морфофункциональная незрелость
- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция (сепсис, менингит)
- ГБН
- дефицит г-6-фдг
- гипоальбуминемия (ниже 25 г/л)
- выраженный ацидоз (рН менее 7,15 более 1 часа)

Вероятность развития БЭ

- тяжелая асфиксия, Апгар менее 4, артериальная гипотензия, апноэ, потребность в ИВЛ
- гипотермия (ректальная температура менее 35)
- обширная травма мягких тканей в родах, кефалогематомы, перивентрикулярные, ВЖК, и субарахноидальные кровотечения

Вероятность развития БЭ

- ⦿ синдром полицетемии
- ⦿ задержка отхождения мекония
- ⦿ мужской пол
- ⦿ Ряд медикаментозных препаратов конкурирующих за связь с альбумином.
- ⦿ У недоношенных вероятность развития БЭ при более низких цифрах Б и зависит от массы тела

Клиническая картина БЭ

- Четыре фазы
- 1. Асфиктическая
- 2. Спастическая
- 3. Фаза ложного неврологического благополучия
- 4. Фаза формирования клинической картины неврологических осложнений

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии

В течении БЭ можно условно выделить ЧЕТЫРЕ фазы:

- I. *Асфиктическая фаза.* Нарастание признаков билирубиновой интоксикации: угнетение безусловно-рефлекторной деятельности - апноэ, апатия, вялость, сонливость, вялое сосание, монотонный крик, срыгивания, рвота, "блуждающий взгляд". При неблагоприятном течении эти признаки в большинстве случаев появлялись на 4-й день жизни и в случаях экстренного проведения операции заменного переливания крови (ОЗПК) носили обратимый характер (уровень доказательности А).
- II. *Спастическая фаза.* При неэффективном лечении появляются классические признаки ядерной желтухи: спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, "негнуцимся" конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбуждение и резкий мозговой крик, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса; нистагм, апноэ, брадикардия, летаргия, иногда повышение температуры; судороги, симптом "заходящего солнца". Эта фаза длится от нескольких дней до нескольких недель; поражение ЦНС носит необратимый характер.

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии

- III. Фаза ложного неврологического благополучия и полного или частичного исчезновения спастичности (2-3-й месяц жизни).
- IV. Фаза формирования клинической картины неврологических осложнений (после 3-5-го месяца жизни): параличи, парезы, атетоз, хореоатетоз, глухота, детский церебральный паралич (ДЦП), задержка психического развития, дизартрия (уровень доказательности B).

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии

Первые 2 фазы заболевания являются признаком острого метаболического поражения ЦНС и обозначаются термином "острая билирубиновая энцефалопатия" (ОБЭ). Отдаленные неврологические нарушения, вызванные нейротоксическим действием билирубина (IV фаза), обозначаются термином "хроническая билирубиновая энцефалопатия" (ХБЭ).

Таблица 2. Балльная оценка тяжести клинических проявлений билирубиновой энцефалопатии у новорожденных в остром периоде

Клинический симптом	Билирубин-ассоциированная дисфункция ЦНС, баллы	Острая билирубиновая энцефалопатия
<i>Психический статус</i>		
Физиологический	0	Нет
Сонный, требует пробуждения на кормление	1	Минимальная
Летаргия/вялое сосание или раздражительность/возбуждение с повышенным сосательным рефлексом	2	Умеренная
Сопор, апноэ, отказ от еды, судороги, кома	3	Тяжелая
<i>Мышечный тонус</i>		
Физиологический	0	Нет
Гипотония от легкой до умеренной	1	Минимальная
Гипертония от легкой до умеренной, чередующаяся с гипотонией, разгибание шеи и туловища в ответ на стимуляцию	2	Умеренная
Персистирующий шейно-тонический синдром и опистотонус, стереотипные движения в виде педалирования или подергивания в руках и ногах	3	Тяжелая
<i>Характер крика</i>		
Физиологический	0	Нет
Высокотональный при пробуждении	1	Минимальная
Пронзительный, тяжело успокоить	2	Умеренная
Безутешный плач/слабый крик или отсутствует	3	Тяжелая
Суммарная оценка		

Интерпретация результатов: 1–3 балла – минимальная; 4–6 баллов – умеренная; 7–9 баллов – тяжелая.

Предупреждение билирубиновой энцефалопатии

1. Клинико-анамнестический и клинико-лабораторный скрининг новорожденных на возможность развития или наличие патологической гипербилирубинемии (выявление группы риска).
2. Определение степени и выявление ведущего патогенетического механизма развития гипербилирубинемии.
3. Подготовка и проведение лечебных мероприятий, направленных на уменьшение концентрации непрямого билирубина (НБ) в сыворотке крови:
 - создание оптимальных условий медицинского ухода и при необходимости проведение интенсивной терапии основного и сопутствующих заболеваний;
 - фототерапия (использование оптимальных режимов);
 - в случаях недостаточной эффективности фототерапии подготовка и проведение ОЗПК; при необходимости - создание дополнительных условий, повышающих ее эффективность;
 - клинико-лабораторный мониторинг безопасности и эффективности комплекса лечебных мероприятий (до момента полного их завершения).
4. Выявление или подтверждение конкретной причины развития непрямой гипербилирубинемии, потребовавшей медицинского вмешательства; при необходимости (в диагностически сложных случаях) - продолжение дифференциально-диагностических мероприятий и лечения основного и сопутствующего заболеваний.

Для организации 4-го этапа может потребоваться перевод ребенка в учреждение 3-го уровня (в перинатальный центр или детскую многопрофильную/ специализированную больницу).

Желтухи новорожденных

(патогенетическая классификация)

Наследственные

Приобретенные

Повышенная продукция билирубина

Эритроцитарные мембранопатии

(микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.)

Эритроцитарные энзимдефициты

(глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексокиназы и др.)

Гемоглинопатии – дефекты структуры (серповидноклеточная анемия, М-гемоглобинемии и др.) и синтеза гемоглобина (α , β , E- β , γ -талассемии), гема (врожденные эритропорфирии)

Гемолитическая болезнь новорожденных

Секвестрация крови – кровоизлияния

(кефалогематома, под апоневроз, в мозг, внутренние органы, и др.)

Полицитемия

Лекарственный гемолиз (витамин К в больших дозах, сульфаниламиды и др.)

Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, непроходимость кишечника и др.)

Витамин E-дефицитная анемия и неонатальный пикноцитоз

Имунопатологические болезни матери:

аутоиммунная гемолитическая анемия, красная волчанка и др.

Желтухи новорожденных

(патогенетическая классификация)

Наследственные

Приобретенные

Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)

❑ **Дефект захвата билирубина и конъюгации гепатоцитами** (болезнь Жильберта)

❑ **Дефекты конъюгации билирубина** (синдромы Криглера–Наджара I и II типа, Люцей–Дрисколла)

❑ **Дефекты экскреции билирубина из гепатоцита** (синдромы Дубина–Джонса, Ротора)

❑ **Симптоматические** при галактоземии, фруктоземии, гиперметионинемии, гипераммониемии и др.

❑ **Дефициты гормонов** (гипотиреоз, гипопитуитаризм) **или их избыток** (желтуха материнского молока на фоне или без болезни Жильберта)

❑ **Энергетическая и водная депривация** (желтуха грудного вскармливания)

❑ **Инфекционные гепатиты**

❑ **Токсические гепатиты** (сепсис, отравления, лекарственные)

❑ **Полное парентеральное питание** (с избытком липидов)

Желтухи новорожденных

(патогенетическая классификация)

Наследственные

Приобретенные

Обструктивные - механические желтухи

- **Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчевыводящих путей фетального типа** – синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Алажилля, «норвежский холестаз», трисомии по 13й, 18й, 21й парам аутосом, лепречаунизм)
- **Семейные, несиндромальные холестазы** (Байлера, Мак Элфреша, с лимфедемой «североамериканских индейцев»)
- **Симптоматические холестазы при наследственных болезнях** – муковисцидозе, дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина, гемохроматозе, гистиоцитозе X, болезни Ниманна–Пика, гликогенной болезни, печеночно-цереброренальном синдроме (синдром Цельвегера), адреногенитальном синдроме из-за дефицита 3β -гидрооксистероиддегидрогеназы
- **Холестазы с расширением внутрипеченочных желчных путей** (болезнь Кароли, полицистная болезнь, врожденный фиброз печени)

- **Внутрипеченочные атрезии и гипоплазии желчных путей** при перинатальном гепатите разной этиологии, реакции «трансплантат – против хозяина» - отечная форма ГБН
- **Стеноз общего желчного протока** или его киста, холедохолитиаз
- **Сдавление опухолями и другими образованиями (кисты и др.)**
- **Синдром сгущения желчи, синдром «желчной пробки»**
- **Транзиторный холестаз** в структуре токсического гепатита и полиорганной недостаточности при ССВО; иатрогенный при переливании препаратов крови, длительных парентеральном питании и антибактериальной терапии (массивной!), катетеризации пупочной вены

По ведущим патогенетическим механизмам все случаи непрямой гипербилирубинемии у новорожденных можно разделить на четыре группы

Таблица 1. Основные причины непрямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных

<i>Гиперпродукция билирубина</i>
1. Гемолиз эритроцитов <ul style="list-style-type: none">• ГБН (по Rh-фактору, системе ABO, редким факторам).• Структурные нарушения эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз).• Эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, глутатионредуктазы, пируваткиназы, гексокиназы).• Гемоглобинопатии: дефекты структуры (серповидно-клеточная анемия и др.) и синтеза глобина (талассемия) или гема (порфиринемия).• Лекарственный гемолиз (передозировка витамина К и др.)
2. Обширные кровоизлияния (кефалогематомы, субдуральные гематомы и внутримозговые кровоизлияния, кровоизлияния во внутренние органы, кожу).
3. Полицитемия
<i>Нарушение конъюгации билирубина</i>
<ul style="list-style-type: none">• Синдром Жильбера.• Синдромы Криглера-Найяра 1-го и 2-го типа.• Желтуха, обусловленная составом женского молока (синдром Люцея-Дрискола).• Диабетическая фетопатия.• Желтуха, вызванная грудным вскармливанием.• Нарушение конъюгации, связанное с побочным действием лекарственных препаратов.• Гипотиреоз
<i>Повышение кишечной реабсорбции</i>
Обструкция ЖКТ или кишечная непроходимость (при пилоростенозе, атрезиях кишечника, болезни Гиршпрунга, меконииальной илеусе или «меконииальной пробке»), парез кишечника
<i>Смешанного генеза</i>
Ранний и поздний неонатальный сепсис. Внутриутробные инфекции различной этиологии (листериоз, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, гепатит В, герпес, сифилис и др.). Глубокая степень недоношенности (выраженная морфофункциональная незрелость) ребенка

Желтухи новорожденных (патогенетическая классификация)

Желтухи смешанного генеза с доминированием одного из компонентов:

- Транзиторная желтуха новорожденных
- Неонатальная желтуха недоношенных
- Сепсис
- Внутриутробные инфекции (цитомегалия, листериоз и др.)

Желтуха грудного вскармливания (ЖГВ)

- Впервые выделена I.M. Arias (1963) у детей с НБ гипербилирубинемией, находящихся на грудном вскармливании и не имеющих признаков гемолиза, наследственных гипербилирубинемий.

Значит, **ЖГВ – диагноз при исключении других желтух.**

- **Патогенез.** Полагают, что решающее значение имеет недостаточное поступление пищи («желтуха грудного вскармливания без грудного молока»), а также повышенная энтеро-гепатогенная циркуляция билирубина, гормональные факторы.
- **Клиника.** Уровни билирубина, хотя и очень редко, могут достигать до вызывающих энцефалопатию (?).
- **Профилактика и лечение** раннее начало и возможно более частое кормление грудью (каждые 2 часа), фототерапия.

Желтуха материнского молока (ЖММ)

- ⦿ **Непрямая гипербилирубинемия** более 2-3 недель встречается с частотой, достигающей до 10% у находящихся на грудном вскармливании детей и она может персистировать до 2-3 месяцев (Avery Neonatology, 2005).
- ⦿ **Клиника.** Дети в большинстве случаев хорошо развиваются и прибавляют массу тела, не имеют признаков гемолиза и вообще отклонений от нормы. Билирубиновых энцефалопатий не бывает.
- ⦿ **Причина** у разных детей может быть связана с повышенным содержанием в молоке матери β -глюкуронидазы, эстрогенов (прегнан-3- α , 20- β -диола и др.), липазы и отсюда повышенной абсорбцией жиров. Установлено что важнейшим предрасполагающим фактором является мутация промотора гена глюкуронилтрансферазы - UGT1A1 т.е. у них - синдром Жильберта.
- ⦿ **ЖММ – диагноз исключения других желтух** и, прежде всего, гемолитических, а также при гипотиреозе, галактоземии и других наследственных и врожденных заболеваниях.

•Болезнь Жильберта

(Gilbert A.N., 1858-1927, французский терапевт)

(БЖ, частота в популяции – 4–6%)

- ◎ **БЖ** - наиболее распространенная из наследственных конъюгационных желтух форма и примерно половина больных имела выраженную желтуху в неонатальном периоде. Подъем НБ в сыворотке крови у таких больных не высокий и обычно выявляется у подростков при интеркуррентных заболеваниях, приеме лекарств.
- ◎ **Причина** гипербилирубинемии - снижение проникновения НБ в гепатоцит (до 30% от нормального) и одновременное некоторое снижение активности глюкуронилтрансферазы печени, что и определяет положительный эффект терапии фенобарбиталом – интенсивность желтухи уменьшается или она исчезает. **Болезнь обуславливает ген, расположенный на 2-й паре хромосом, состоящий из 5 экзонов, мутация промотора которого (наиболее часто - появляется дополнительный динуклеотид - ТА – тимидин, аденин) и ведет к синдрому.** Дефект может наследоваться по аутосомно-рецессивному или - аутосомно-доминантному типу.
- ◎ **Диагноз** в периоде новорожденности может быть заподозрен лишь при анализе родословных и выявлению умеренной пролонгированной желтухи с НБ и отсутствием у ребенка увеличения печени, селезенки, признаков повышенного гемолиза.
- ◎ **Прогноз** благоприятный. Желтуха интермиттирует, усиливаясь при интеркуррентных заболеваниях или после голодания, назначения парацетамола. У старших детей и взрослых возможны провокационные пробы: увеличение уровня НБ в сыворотке крови после назначения парацетамола, никотиновой кислоты; снижение уровня НБ в сыворотке крови после назначения фенобарбитала.

Синдром Криглера–Наджара.

- Обусловлен отсутствием глюкуронилтрансферазы в печени (**I тип**) или очень низкой ее активностью (**II тип**, активность около 5-10% нормы). **Ген, определяющий активность уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы идентифицирован на 2-й хромосоме** и состоит из 5 экзонов, мутация в каждом из которых может привести к синдрому Криглера–Наджара (обнаружено более 30 различных вариантов, распространение в популяции 1:1000). НБ в сыворотке крови достигает более 428 мкмоль/л, в то время как в стуле уровень билирубина менее 10 мг% (при норме 50–100 мг%). При биопсии печени находят полное отсутствие глюкуронилтрансферазы. Типично развитие ядерной желтухи, отсутствие эффекта от назначения фенобарбитала, но улучшение на фоне фототерапии. По показаниям проводят повторные плазмаферезы и ЗПК.
- **При синдроме Криглера–Наджара II типа** неонатальная гипербилирубинемия не столь тяжелая, и НБ обычно не превышает 428 мкмоль/л. Развитие ядерной желтухи возможно лишь в неонатальном периоде. Дефект конъюгации билирубина обнаруживают обычно и у одного из родителей (уровень НБ – 34–68 мкмоль/л). В ответ на терапию фенобарбиталом гипербилирубинемия, желтуха уменьшаются (вплоть до исчезновения), но после отмены лечения могут рецидивировать.
- **При обоих вариантах желтухи Криглера–Наджара** показано и назначение препаратов, уменьшающих энтеро-гепатогенную циркуляцию билирубина (агар-агар, холестирамин, энтеросорбенты). Разрабатываются новые подходы к лечению желтухи Криглера–Наджара I типа – пересадка печени, назначение оловянного мезопорфирина, а в эксперименте – пересадка дефектного гена.

Наследственный сфероцитоз

(анемия Минковского-Шоффара)

НС – наиболее частый вариант ГА у детей России,

Распространенность 200-300 на 1 млн. населения; примерно 1 : 5000 населения.

Патогенез. В основе НС лежит дефект протеинов мембраны эритроцитов – спектрина (ген локализован на 14-ой хромосоме) или анкрина (ген на 8-ой хромосоме), приводящие к микросфероцитозу и ригидности Э (неспособности изменять свою планицитарную форму при прохождении по капиллярам) и отсюда – гемолизу.

Тип наследования - чаще аутосомно-доминантный

Клиника. В периоде новорожденности желтуха у 25- 50% больных.

Характерны: анемия, гиперретикулоцитоз, неконъюгированная

гипербилирубинемия, увеличение селезенки. **Кризисы могут быть гемолитическими и гипопластическими (парвовирусная инфекция)**

Нередко имеются стигмы дизэмбриогенеза - в основном со стороны черепа, ВПС (обычно ДМЖП).

Диагноз подтверждают обнаружением пика микросфероцитов при анализе периферической крови.

Лечение – симптоматическое, после 5 лет – спленэктомия или эмболизация селезеночной артерии.

Наследственные эритроцитарные энзимопении – дефицит Г-6-ФДГ

- Это самый частый вариант энзимдефицитной ГА – на Земле примерно 130-150 млн. больных среди жителей ближневосточных, южно-восточных азиатских стран, Африки. Ген локализован на X-хромосоме и выявлено несколько сотен его мутаций.
- 31% случаев ядерной желтухи у афроамериканцев США обусловлены дефицитом Г-6-ФДГ (ААП, 2004).
- **Клиника.** В типичных случаях появление гемолитического криза провоцирует прием ряда медикаментов, использование в питании конских бобов, горошка и др. продуктов.
- **Диагноз** возможен лишь при анализе родословной и определении активности Г-6-ФДГ эритроцитов.
- **Лечение** – симптоматическое, исключение провоцирующего фактора, спленэктомия – не эффективна.

Нарушения экскреции билирубина в желчевыводящих путях – обструктивные (механические) желтухи

Согласно Дж.Хиуби и С.Дэухерти (1990), основными причинами стойкого неонатального холестаза являются: идиопатический гепатит в 35–50% случаев, внепеченочная атрезия желчных путей – 25–30%, цитомегаловирусный гепатит – 3,5%, краснушный или герпетический гепатит – 1%, сифилитический гепатит – 6%, токсический септический гепатит – 2%, дефицит α 1-антитрипсина – 7–10%, артериопеченочная дисплазия (синдром Алажилля) – 5–6%, кистофиброз – 1%, галактоземия – 1%.

А.В.Иванова (Дегтярева) (1999), обследовав 114 московских детей с неонатальным холестазом, у 68% диагностировала транзиторный синдром холестаза, у 10,5% – инфекционный гепатит, у 4% – галактоземию, у 9% – атрезию внепеченочных желчных протоков, у 2,6% – синдром Алажилля, по 1,7% – болезнь Бейлера и кисту общего желчного протока.

Синдром «сгущения желчи»

Может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина, а также длительное парентеральное питание, приводящее к нарушению энтеро-гепатогенной циркуляции желчных кислот с последующим уменьшением образования желчи, ее стазу и сладжу с образованием камней. Характерный признак – появление обесцвеченного стула у ребенка с неконъюгированной гипербилирубинемией и повышение уровня БДГ более 25 мкмоль. Провоцирующими факторами могут быть обезвоживание, назначение фуросемида, макролидов, анаболических гормонов. Холестаз редко бывает полным и длительным. Обычно через 1–4 дня он исчезает либо спонтанно, либо под влиянием **терапии** («слепые зондирования», физиотерапия - электрофорез сернокислой магнезии на область печени, холекинетики - 5% растворы сорбита или магнезия сульфата и др., спазмолитики - Но-шпа и др.). **Диагноз** основан на совокупности анамнестических, клинических и лабораторных обследований.

Методы измерения концентрации билирубина в крови у новорождённых



Алгоритм использования чрескожного измерения билирубина при ранней выписке новорожденного из акушерского стационара

Стандартное лабораторное исследование концентрации билирубина в крови показано

- всем недоношенным детям ГВ менее 35 нед с желтухой;
- всем новорожденным, у которых желтуха появилась в первые 24ч;
- новорожденным с признаками гемолитической болезни новорожденных (ГБН) или другими известными факторами риска развития патологической желтухи;
- доношенным новорожденным и недоношенным детям ГВ 35-36 нед, если уровень билирубина, определенный транскутанным методом, составил:
 - более 140 мкмоль/л в возрасте 24-48 ч;
 - более 200 мкмоль/л в возрасте 48-72 ч;
 - более 250 мкмоль/л в возрасте старше 72 ч;
- всем детям, получающим фототерапию (с интервалом 12-24 ч в сутки).

Стандартный план обследования новорождённого с подозрением на патологическую желтуху

- Уточнение срока появления желтухи.
- Физикальный осмотр (степень распространённости желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи).
- Группа крови и Rh-фактор, в случае подозрения на ГБН - проба Кумбса.
- Клинический анализ крови (Hb, ретикулоциты, особенности лейкоцитарной формулы крови и др.).
- Биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, другое - по показаниям).
- УЗИ органов брюшной полости.

Наиболее достоверный индикатор уже состоявшегося поражения мозга – нарушение слуха, которое следует выявлять с помощью аудиологических тестов уже в периоде новорожденности.

Согласно рекомендациям Американской Академии Педиатрии, “точка отсчета” нейротоксичности билирубина - 342 мкмоль/л, гипербилирубинемия высокого риска – билирубин более 405 мкмоль/л, экстремально высокие уровни билирубина – 510 мкмоль/л и более.

Недоношенные младенцы, доношенные дети с гемолитической болезнью (Rh/ABO несовместимость) более чувствительны к токсическому действию билирубина по сравнению со здоровыми новорожденными.

Ключевые элементы профилактики тяжелых неонатальных гипербилирубинемий (Consensus Statement European Society for Pediatric Research and American Academy of Pediatrics «Management of Jaundice and Prevention of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Infants \geq 35 Weeks Gestation», 2008) включают в себя следующие мероприятия

- Проведение раннего, достаточного по объему и энергетической ценности вскармливания. При грудном вскармливании в первые несколько дней жизни число кормлений должно быть не менее 12 в сутки. Доношенные дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать до 150 ккал/кг/сутки.
- Создание протоколов диагностики и ведения неонатальных гипербилирубинемий в родильных домах и стационарах для новорожденных.
- Определение уровня общего сывороточного билирубина у всех новорожденных с желтухой, появившейся в первые 24 часа жизни.

Ключевые элементы профилактики тяжелых неонатальных гипербилирубинемий (Consensus Statement European Society for Pediatric Research and American Academy of Pediatrics « Management of Jaundice and Prevention of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Infants \geq 35 Weeks Gestation», 2008) включают в себя следующие мероприятия

- Визуальная оценка степени тяжести желтухи является неточной, некорректной и может приводить к серьезным диагностическим ошибкам.
- Интерпретация уровней билирубина должна проводиться в соответствии с возрастом ребенка в часах.
- Новорожденные менее 38 недель гестации, особенно находящиеся на грудном вскармливании, составляют группу высокого риска развития тяжелой гипербилирубинемии и нуждаются в пристальном наблюдении.
- Тщательная оценка состояния всех новорожденных детей перед выпиской из родильного дома.
- Предоставление информации о неонатальных желтухах родителям новорожденных детей.

Фармакотерапия гипербилирубинемии новорожденных является сложной проблемой, так как многие препараты повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера для билирубина, увеличивая его нейротоксичность. В последние годы в центре внимания находится исследование ингибиторов оксигеназы гема (метало-, мезо- и протопорфиринов), которые эффективно уменьшают продукцию билирубина, снижают потребность в фототерапии и ЗПК и, соответственно, риск развития билирубиновой энцефалопатии. В настоящее время лечение металлопорфинами находится на стадии клинических испытаний.

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

1) Инфузионная терапия имеет ограниченные показания при гипербилирубинемии, если нет других показаний, так как уровень токсичного непрямого жирорастворимого билирубина не может быть снижен введением дополнительных водных растворов. Дополнительная инфузия водного раствора 5-10% глюкозы новорожденным с гипербилирубинемией показана только при развитии эксикоза на фоне интенсивной фототерапии, парентеральное введение жидкости определяется другими показаниями (рвота, патологическая потеря жидкости, др.)

2) Включение в программу инфузионной терапии СЗП и альбумина при гипербилирубинемии не рекомендуется и не оправдано с позиции доказательной медицины. Данные препараты должны применяться по строгим показаниям.

3) Назначение фенобарбитала. Значимая индукция ферментов печени происходит не ранее 3 дней от момента его применения, чаще к концу первой недели жизни. Кроме того, при лечении желтухи фенобарбиталом возникают нежелательные эффекты в виде вялости, угнетения дыхания и снижения активности сосания. По этим причинам в течение последних 15-20 лет фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии в мире не применяется.

4) Нет убедительных научных доказательств и патогенетического обоснования для лечения не прямой гипербилирубинемии гепатопротективными и желчегонными препаратами (Эссенциале, ЛИВ-52, Хофитол и др.). Препараты урсодезоксихолевой кислоты показаны только при развитии синдрома холестаза.

Фототерапия

Основным методом лечения непрямой гипербилирубинемии является фототерапия.

При неэффективности фототерапии и угрозе

развития БЭ показано проведение ОЗПК.

Выписка из стационара

Показания к выписке доношенных новорожденных, получавших фототерапию по поводу непрямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН:

- удовлетворительное общее состояние;
- снижение интенсивности желтухи в динамике;
- концентрация билирубина сыворотки крови менее той, которая требует лечения спустя 12 ч и более после окончания фототерапии;
- в случае ранней выписки необходимо ориентироваться на центильную кривую Bhutani V.K. и учитывать реальные возможности педиатрической службы региона в обеспечении динамического наблюдения за ребенком после выписки из стационара.

При выписке ребенка из ОПНД следует помнить, что непрямая гипербилирубинемия редко является единственным патологическим состоянием, определяющим длительность стационарного лечения. Сроки выписки ребенка зависят от результатов лечения основного и сопутствующих заболеваний.

Особенности наблюдения на амбулаторном этапе

Наиболее опасный период с точки зрения риска развития БЭ - первые 7 дней жизни, следовательно, тактика наблюдения и лечения ребенка не отличается от таковой в условиях стационара. У детей старше 7 дней жизни риск БЭ уменьшается, однако недостаточно объективных данных

Для изменения показаний к лечению в позднем неонатальном периоде.

Во всех случаях патологической желтухи, генез которой не уточнен, необходимо проведение дополнительного обследования:

- анамнестические данные;
- наличие указаний на патологическую желтуху в неонатальном периоде в семье и/или синдрома Жильбера;
- клинические данные:
 - степень выраженности желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи;
- вид вскармливания, динамика массы тела;
- наличие срыгиваний и/или рвот, кратность стула;
- клинический анализ крови;
- биохимия крови, включающая билирубин и его фракции, печеночные тесты АЛТ, АСТ, ГГТ;
- гормоны крови: T_4 св, ТТГ.

Таким образом, поводом для госпитализации ребенка в ОПННД перинатального центра или детской

больницы является как необходимость дополнительного обследования, которое трудно организовать в условиях детской поликлиники, так и необходимость лечения патологической гипербилирубинемии.

Противопоказания к прививке против гепатита В

ВРЕМЕННЫЕ: сложные инфекционные и вирусные заболевания, а также низкий (менее **2-х кг**) вес новорожденного. В этом случае иммунизация откладывается до тех пор, пока состояние ребенка не улучшится.

ПОСТОЯННЫЕ: аллергия на пекарские дрожжи; Гиперчувствительность или непереносимость отдельных компонентов вакцин; Сильная аллергическая реакция на предыдущие прививки.

Следует отметить, что ни тяжелые роды, ни родовые травмы, ни желтуха новорожденных не являются противопоказаниями к проведению вакцинации, а сама прививка никаким образом не может ухудшить состояние ребенка.

Документы, регламентирующие в России вакцинацию против гепатита В

Приказ Минздравсоцразвития РФ от **31** января **2011** г. **№ 51н** «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

Показания к заменному переливанию крови и фототерапии у новорожденных в возрасте 24-168 часов (2-7^{-е} сутки жизни) в зависимости от уровня непрямого билирубина и массы тела при рождении

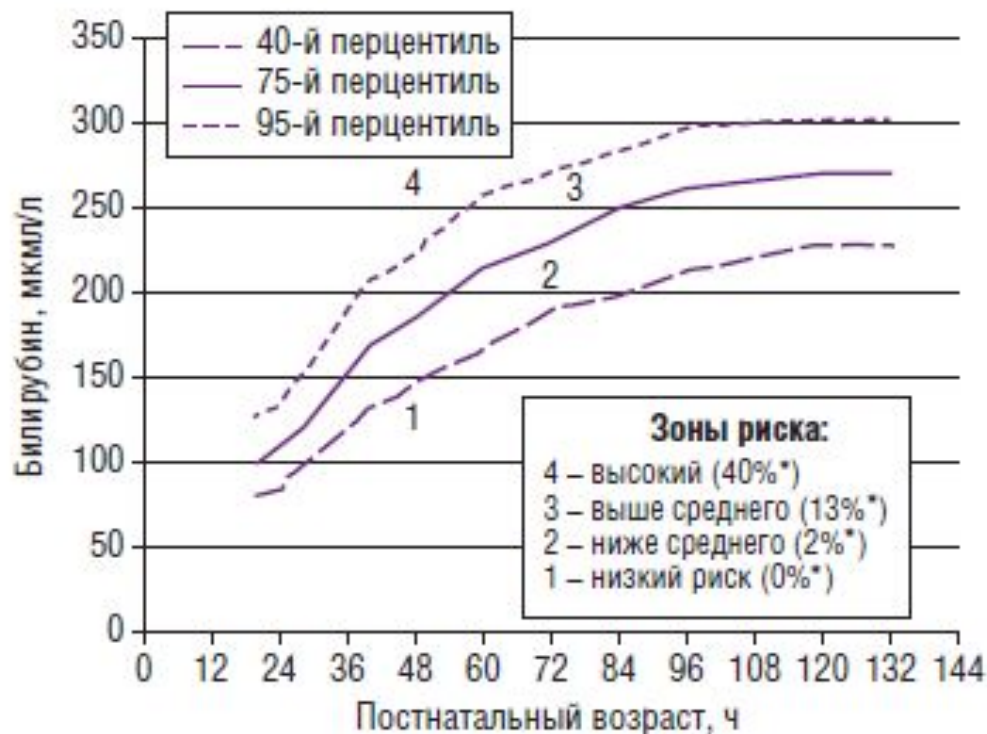
Масса тела при рождении (г)	Общий сывороточный билирубин (мкмоль/л)	
	Фототерапия	ЗПК
< 1500	85 – 140	220 – 275
1500 – 1999	140 – 200	275 – 300
2000 – 2499	190 – 240	300 – 340
≥ 2500	225 - 295	340 – 375

Рекомендации по использованию фототерапии и заменного переливания крови у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, концентрации общего билирубина плазмы крови и наличия факторов риска

Гестационный возраст (недели)	Общий сывороточный билирубин (мкмоль/л)		
	Фототерапия	ЗПК	
		Больные*	Без осложнений
36	250	300	350
32	150	250	300
28	100	200	250
24	80	150	200

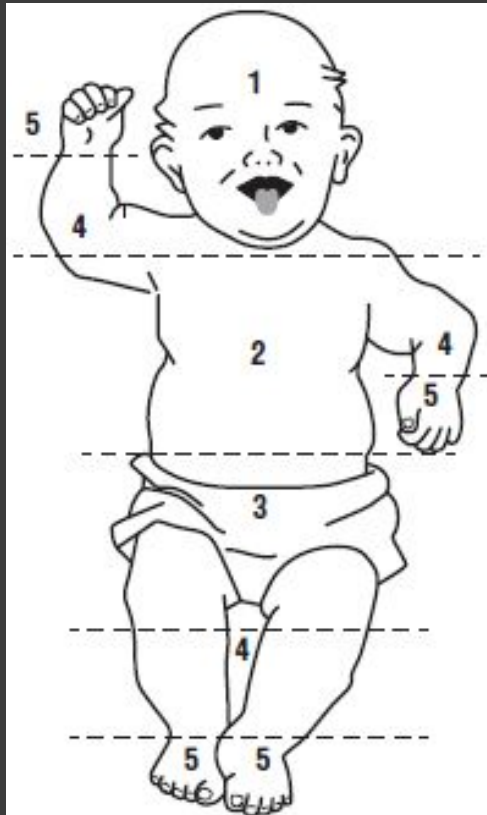
* - ГБН, перинатальная асфиксия, гипоксия, ацидоз, гиперкапния

Процентильные кривые уровня билирубина крови, измеренного чрескожным методом у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35-37 нед (Bhutani V.K. et al., 1999)



* Вероятность отсроченного развития клинически значимой гипербилирубинемии

Клиническая оценка распространенности желтухи у новорожденных по Крамеру (Kramer L.I., 1969).



Зоны по Крамеру	Предполагаемый уровень билирубина, мкмоль/л
1	31,5-136
2	93,5-204
3	136-280
4	187-306
5	>255



Благодарю за внимание!