

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №3

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА

**«ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ.
ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО»**

г. Владикавказ, 2020 г.

Составители:

Зав. кафедрой детских болезней №3, д.м.н., профессор Касохов Т.Б.

Доцент кафедры детских болезней №, к.м.н. Туриева С.В.

Рецензенты:

Калоева З.Д. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №2

Одобрено на заседании ЦКУМС от 28 августа 2020 г., протокол №1.

1. **Код темы: ОД.И.01.2.6**
2. **Тема семинара:** « Дифференциальная диагностика желтухи новорожденных и детей раннего возраста. ГБН».
3. **Контингент обучающихся курсантов:** аспиранты
4. **Продолжительность семинара**
5. **Место проведения семинара:** учебная комната или лекционный зал, палаты неонатальных отделений РДКБ
6. **Цель семинара:** рассмотреть и обсудить особенности метаболизма билирубина, понятие «критического уровня» билирубина и осложнения гипербилирубинемии. Разобрать различные виды желтух: гемолитическая, конъюгационная, механическая, печеночная. Провести дифференциальную диагностику различных нозологических форм желтухи новорожденных и детей раннего возраста. Рассмотреть основные принципы лечения неконъюгированной и конъюгированной желтухи.
7. **Задачи семинара. Обсуждаются следующие вопросы:**
 - Основные этапы метаболизма билирубина.
 - Особенности гепатобилиарной системы и обмена билирубина у новорожденных детей.
 - Основные лабораторные показатели, используемые для дифференциальной диагностики желтухи.
 - Методы определения уровня билирубина – инвазивные и неинвазивные методики.
 - Понятие «критический уровень» билирубина.
 - Осложнения гипербилирубинемии.
 - Признаки патологической желтухи.
 - Классификация желтухи.
 - Клинико-лабораторная характеристика гемолитической желтухи.
 - Конъюгационные желтухи: причины, клинические проявления.
 - Механические желтухи: причины, патогенез, клинические формы.
 - Печеночные желтухи: причины, клинические проявления, методы диагностики.
 - Принципы лечения желтухи с непрямой и прямой гипербилирубинемией.
 - Характеристика ГБН, желтухи от грудного вскармливания
 - Принципы контроля билирубина и лечения гипербилирубинемии у недоношенных детей.
8. **Подготовить доклады/сообщения ординаторами:**

1. Гипербилирубинемии у новорожденных. Осложнения.
2. Критерии дифференциальной диагностики.
3. Общая характеристика желтух с непрямой билирубинемией – гемолитические и конъюгационные. Принципы терапии.
4. Общая характеристика желтух с прямой билирубинемией – механическая и печеночная. Принципы терапии.
5. ГБН – этиопатогенез, клиника, профилактика, лечение.

9. План семинара (хронокарта).

Семинарское занятие рассчитано на 3 часа (135 мин).

Перерыв после каждого академического часа работы - 10 мин (20 мин)

1. Вводный этап – 10 мин.
 - Проверка присутствующих, организационные вопросы.
 - Постановка цели семинара
 - Предъявление информационного блока
2. Контроль исходного уровня знаний (тестовый контроль) – 20 мин.
3. Основной этап – 105 мин.
 - Курация больных по теме семинара и демонстрация больного (или анализ выписки из истории болезни) – 20 мин.
 - Разбор тематического больного – 20 мин.
 - Обсуждение проблемы гипербилирубинемии. Сообщения слушателей по основным разделам темы семинара – 40 мин.
4. Контроль конечного уровня знаний по теме семинара – 15 мин.
5. Подведение итогов занятия, ответы на вопросы – 10 мин.

Рекомендации к проведению семинара

1. Подготовительный этап.

Накануне занятия преподаватель подбирает 2-3-х больных с различными видами желтухи новорожденных и распределяет между слушателями. Преподаватель осуществляет контроль готовности к занятию: наличие методического и материального оснащения к занятию, подготовка больных и выписок и др.

2. Основной этап.

А) Слушатели готовят больных к разбору (собирают жалобы и анамнез, проводят объективное обследование больного, выделяют ведущий синдром, проводят дифференциальный диагноз) - проводится в отделении недоношенных и патологии новорожденных РДКБ

Б). Докладывают больного с интерпретацией данных дополнительного обследования, обосновывают нозологический диагноз и определяют план лечения больного. Данный этап проводится в учебной комнате.

В) Заслушиваются самостоятельно подготовленные сообщения слушателей по основным разделам темы семинара. Обсуждаются вопросы актуальности темы, современные данные по диагностике, лечению и профилактике определенной формы патологии, приводятся схемы лечения.

3. *Заключительный этап.*

Контроль конечного уровня знаний – решение ситуационных задач.

Преподаватель дает ответы на вопросы, рекомендует литературу для более детального знакомства с темой. Подводит итог занятия.

10. Методическое оснащение:

- Иллюстративный материал: мультимедийные слайды, микротаблицы и таблицы. Демонстрация иллюстративного материала в процессе изложения текста (около 3-5 мин);
- Методическое обеспечение: 2-3 больных с желтухой, 2-3 выписки из историй болезни детей с разными нозологиями, набор соответствующих анализов (гемограммы, данные биохимических и серологических исследований и др.)
- методические пособия, протоколы лечения желтухи;
- информационный блок по теме; вопросы для программированного контроля (№20), ситуационные задачи (№5), тесты.

11. Материальное обеспечение семинара:

- оверхед, диапроектор, доска, мультимедийный проектор, ноутбук.
- техническое обеспечение семинара: оборудование для определения уровня билирубина - «билитест», «билимет», клиническая, биохимическая и иммунологическая лаборатории, кабинет УЗИ; набор инструментов для проведения операции ЗПК.

13. Перечень учебных знаний и практических умений.

Ординатор должен уметь:

1. Собрать анамнез у матери.
2. Провести клиническое обследование новорожденного с желтухой.
3. Выделить характерные симптомы различных форм желтухи.
4. Оценить состояние ребенка, цвет кожи, мочи, стула, наличие других патологических симптомов.
5. Оценить состояние ЦНС: поза новорожденного, крик, наличие патологических глазных симптомов, оценить мышечный тонус и рефлексы новорожденных, выявить симптомы нарушения витальных функций (расстройство дыхания, кровообращения, АД и др.).

6. Составить программу дополнительного обследования для уточнения диагноза.
7. Уметь интерпретировать полученные данные.
8. Провести дифференциальный диагноз между различными видами желтухи.
9. Поставить окончательный клинический диагноз согласно общепринятой классификации и МКБ X.
10. Назначить лечение при различных видах желтухи.
11. Провести операцию заменного переливания крови: подготовить набор инструментов для проведения ОЗПК, определить пробы на совместимость, произвести забор крови для определения уровня билирубина, пробы Кумбса, ввести внутривенный катетер, поэтапно провести операцию.
12. Назначить фототерапию, медикаментозную и инфузионную терапию.
13. Осуществить уход за новорожденным до и после гемотрансфузии.
14. Оформить медицинскую документацию (историю развития, протокол ЗПК и гемотрансфузии, выписной эпикриз).

Ординатор должен владеть:

1. Техникou забора крови для определения группы крови и резус-фактора, гемоглобина, билирубина, печеночных ферментов.
2. Техникou проведения фототерапии.
3. Техникou частичной и обменной гемотрансфузии.
4. Техникou внутривенного капельного введения жидкостей.
5. Техникou стерилизации женского молока и кормления из бутылочки и через зонд.

Список рекомендуемой литературы

Основной:

1. Неонатология: национальное руководство /под ред. Н.Н.Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Володин Н.К., Чернышев В.Н., Дегтярев Д.Н. – Неонатология – М.: АСАДЕМА, 2005.
3. Неонатология /под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Канигали – М.: Медицина, 1995 – 636с.
4. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – ГЭОТАР-Медиа. 2006. – 448 с.

Дополнительной:

1. Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии. Лекции для практикующих врачей – М., 2004.
2. Володин Н.К., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. и др. – Проект протокола диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей –

- Материалы V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М. - 2002. – 100с.
3. Гипербилирубинемии у новорожденных детей. Пособие для врачей. СПб. – 2006. – 36 с.
 4. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. Лекция для врачей. М., 2003. – 75 с.
 5. Кулаков В.И., Вихляева Е.П., Байбарина Е.Н. и др. – Перинатальный аудит при преждевременных родах. – М.: Водолей Publishers, 2005. - 224 с.
 6. Неонатальные желтухи (Пособие для врачей) – М.: ИД «Медпрактика-М» - 2004. – 52 с.
 7. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Триада – X, 2004. – 191с.
 8. Современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсibilизации/Под ред. Г.М.Савельевой. – М.: МЗ РФ, РГМУ, 2004.
 9. Современная терапия в неонатологии /под ред. Н.П. Шабалова – М.: Медпресс, 2000 – 261с.
 - 10.Хазанов А.И. Недоношенные дети. Л., Медицина. – 1977 – 207 с.
 - 11.Шабалов Н.П. Неонатология. - М.: МЕДпресс – информ, 2004.

**Тесты контроля уровня знаний по теме
«Гипербилирубинемии новорожденных»**

Назовите один правильный ответ:

1. Токсическим действием на ЦНС обладает:

- а) прямой билирубин;
- б) непрямой билирубин.

2. Темный цвет мочи появляется при высоком уровне в крови:

- а) прямого билирубина;

б) непрямого билирубина.

3. При атрезии желчевыводящих путей желтуха связана с повышением содержания:

- а) непрямого билирубина;
- б) прямого билирубина.

4. Физиологическая желтуха чаще появляется на:

- а) 1-2-е сутки;
- б) 2-3-е сутки;
- в) 3-4-е сутки;
- г) 4-5-е сутки.

5. Желтуха при ГБН чаще появляется на:

- а) 1-2-е сутки;
- б) 2-3-е сутки;
- в) 3-4-е сутки.
- г) 4-5-е сутки.

6. Физиологическая желтуха у доношенных новорожденных исчезает к:

- а) 5-6-му дню;
- б) 7-10-му дню;
- в) 10-14-му дню;
- г) 20-му дню.

7. Физиологическая желтуха у недоношенных новорожденных исчезает к:

- а) 5-6-му дню;
- б) 7-10-му дню;
- в) 10-14-му дню;
- г) 14-30-му дню.

8. Наиболее тяжелая форма ГБН:

- а) анемическая;
- б) желтушная;
- в) отечная.

9. Характерным осложнением желтушной формы ГБН является:

- а) пневмония;
- б) ядерная желтуха;
- в) сепсис;

г) геморрагический синдром.

10. Наиболее эффективным методом лечения желтушной формы ГБН является:

- а) внутривенное введение альбуминв;
- б) внутривенное введение гемодеза;
- в) вливание одногруппной крови 30-50 мл;
- г) заменное переливание крови.

11. При ГБН в анализе периферической крови выявляются:

- а) анемия, ретикулоцитоз;
- б) анемия, лейкоцитоз;
- в) анемия, тромбоцитопения.

12. Симптомы ядерной желтухи могут появляться:

- а) на первой недели жизни;
- б) на первом месяце жизни;
- в) на 2-м месяце жизни.

13. Желтуха от материнского молока появляется:

- а) в 1-е сутки;
- б) на 2-3-е сутки;
- в) в конце первой-начале второй недели;
- г) через две недели.

14. При желтухе от материнского молока появление ядерной желтухи:

- а) возможно;
- б) обязательно;
- в) не бывает.

15. Темный цвет мочи и ахоличный стул бывают при желтухе:

- а) гемолитической;
- б) печеночной;
- в) конъюгационной.

16. При конъюгационной желтухе повышение активности трансаминаз:

- а) характерно;
- б) нехарактерно.

17. Для ускорения созревания глюкуронилтрансферазы печени у недоношенных используется:

- а) аскорбиновая кислота;
- б) люминал;
- в) викасол;
- г) гормоны.

18. К осложнениям, возможным при проведении фототерапии относятся:

- а) развитие бактериальных инфекций;
- б) развитие синдрома «бронзовой кожи»;
- в) развитие анемии;
- г) развитие гипертромбоцитоза.

19. Заменное переливание крови проводят в объеме:

- а) 50 мл/кг;
- б) 100 мл/кг;
- в) 150-180 мл/кг.

20. Для проведения ОЗПК при ГБН по АВО используется:

- а) эритроцитарная масса с группой крови ребенка;
- б) эритроцитарная масса О (I) группы крови.

Ответы на вопросы тестов

1 – б, 2 – а, 3 – б, 4 – б, 5 – а, 6 – б, 7 – г, 8 – а, 9 – б, 10 – г, 11 – а,
12 – а, 13 – в, 14 – в, 15 – б, 16 – б, 17 – б, 18 – б, 19 – в, 20 – б.

**Вопросы контроля текущего/конечного уровня знаний
по теме «Гипербилирубинемии новорожденных»**

1. Назовите механизмы появления физиологической желтухи.
2. Назовите основные клинические проявления физиологической желтухи.
3. Назовите основные признаки патологической желтухи.
4. Методы контроля билирубинемии.
5. Понятие «критический» уровень билирубина.
6. Проявления «билирубиновой энцефалопатии».
7. Назовите общие симптомы, характерные для гемолитических желтух.
8. Назовите симптомы, характерные для конъюгационных желтух.
9. Перечислите симптомы, характерные для механических желтух.
10. Назовите основные методы лечения неконъюгированной билирубинемии

Эталоны ответов на вопросы контроля исходного уровня знаний

1. Появление физиологической или транзиторной желтухи связано с:
 - а) повышенным образованием билирубина вследствие укорочения продолжительности жизни эритроцитов из-за преобладания эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин и незрелости системы образования и созревания эритроцитов в костном мозге, поэтому в кровь поступают менее стойкие, молодые формы эритроцитов, подверженные распаду;
 - б) сниженной функциональной способностью печени, обусловленной недостаточной активностью ферментных систем печени, в том числе глюкуронилтрансферазы;
 - в) повышенным поступлением НБ из кишечника в кровь.
2. Основные проявления физиологической желтухи:
 - Появляется спустя 48 часов после рождения, иногда на 2 сутки жизни;
 - Характерна этапность распространения желтухи – сверху вниз и этапность исчезновения – снизу вверх;

- Желтушность достигает максимума на 2-3 день после появления, затем ослабевает и проходит к 10 дню у доношенных и 14-30 дню у недоношенных (в зависимости от степени недоношенности);
- Состояние ребенка остается удовлетворительным; отсутствуют патологические клинические симптомы (увеличение печени и селезенки, изменения окраски мочи и стула и др.);
- Подъем билирубина не достигает «критического» уровня;

3. Признаки патологической желтухи:

- Ранее появление желтухи (с рождения или в 1 сутки жизни) или позднее нарастание – на 2-й – 3-й недель жизни;
- Длительное сохранение желтушности кожи – более 2-3 недель.
- Волнообразное течение желтухи;
- Наличие бледности кожных покровов (при гемолизе), серого колорита кожи (при инфекционных заболеваниях), зеленоватого оттенка (при холестазае);
- Ухудшение общего состояния, увеличение печени/селезенки;
- Возможен синдром холестаза – ахолия (обесцвеченный стул) и холурия (темная моча).
- Наличие других патологических клинических симптомов (рвота, лихорадка, апноэ и др.);
- Концентрация непрямого билирубина на 1 неделе жизни:
 - У доношенного $> 205,2$ мкмоль/л
 - У недоношенного $> 256,2$ мкмоль/л
- Увеличение прямой фракции билирубина $> 15 - 20$ % от общего билирубина.

4. Объективные методы контроля уровня билирубина и степень желтухи:

- Неинвазивные методы: "Билитест" – чрезкожное определение индекса и пересчет на уровень билирубина; при уровне > 205 мкмоль/л обязательно определение сывороточного билирубина.
- Инвазивные методы: определение сывороточного билирубина и определение билирубина в капиллярной крови аппаратом "Билимет" (точный и надежный метод, практически совпадает со стандартным сывороточным методом).

5. «Критический» уровень билирубина - конъюгация НБ в крови, когда проявляется нейротоксичность и развивается «ядерная желтуха».

По отечественным рекомендациям «критическим» считается уровень билирубина у доношенных доношенных 306–340 мкмоль/л; у недоношенных $> 171 - 205$ мкмоль/л.

Американские данные: у доношенных > 342 мкмоль/л; у недоношенных:
при м.т. < 1200гр > 170 мкмоль/л.
при м.т. > 1200гр > 205 - 256 мкмоль/л.

6. Острые клинические проявления билирубиновой энцефалопатии или ядерной желтухи: плохой аппетит, летаргия, громкий, пронзительный крик, опистотонус, судороги, симптом Грефе, выбухание большого родничка, нарушение витальных функций (апноэ, бра- или тахикардия, гипертермия).
7. Основные симптомы, характерные для гемолитических желтух:
 - Желтуха появляется в первые 12 -24 час жизни, интенсивно нарастает в течение первых 3-5 дней.
 - Фон желтухи – бледный (при АВО – конфликте кожные покровы ярко-желтые);
 - Продолжительность: начинает угасать с конца первой – начала второй недели жизни, исчезает к концу третьей недели.
 - Общее состояние зависит от степени гипербилирубинемии, характерно увеличение размеров печени и селезенки;
 - Билирубин повышен за счет непрямой фракции; относительная доля прямой фракции составляет < 20 – 15%.
 - В гемограмме: снижение уровня гемоглобина, эритроцитов; увеличение количества ретикулоцитов в течение первой недели жизни, увеличение эритробластов, нормобластов.
 - Активность печеночных ферментов в норме.
8. Симптомы, характерные для конъюгационной желтухи:
 - Появляется не ранее 24час после рождения; продолжает нарастать после 4-х суток жизни;
 - Постоянное, поэтапное нарастание; продолжает нарастать после 4-х суток жизни; не угасает до конца 3 нед жизни;
 - Кожные покровы имеют оранжевый оттенок (желтуха на ярком фоне);
 - Общее состояние обычно – удовлетворительное (при высокой гипербилирубинемии ухудшается), отсутствие увеличения паренхиматозных органов, нормальная окраска мочи и кала;
 - Максимальная концентрация ОБ на 3-4 сутки жизни > 256 мкмоль/л у доношенных и >> 171 мкмоль/л – у недоношенных за счет непрямой фракции; относительная доля прямой фракции составляет < 10%.

- Нормальные значения Hb, эритроцитов, ретикулоцитов; печеночные ферменты в норме.
9. Основные симптомы, характерные для механических желтух:
- время появления – чаще после 5-7 дня, от 1-3 недель жизни;
 - желтуха с зеленоватым оттенком;
 - течение пролонгированное, длительное;
 - стойкий характер желтухи, но интенсивность её различная;
 - увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки;
 - стойкий синдром холестаза: холурия (темная моча) появляется рано, с 4-5 дня; ахолия (обесцвеченный стул) – появляется позже, с 3-4 недели;
 - высокий уровень прямого билирубина (> 15 – 20 % от нормы);
 - повышение маркеров биохимического холестаза: ГГТ (гаммаглутаминтрансферазы), щелочной фосфатазы, холестерина, холестерина, желчных кислот, нуклеотидаза, βЛП;
 - отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ; АЛТ/АСТ < 1.
 - В моче определяется конъюгированный билирубин
10. Лечебные мероприятия направлены на снижение уровня билирубина, выведение антител из организма ребенка. Консервативное лечение – проведение фототерапии на фоне проведения инфузионной терапии; оперативное лечение – заменное переливание крови дробным методом с заменой 2 ОЦК ребенка.

Ситуационные задачи по теме «Гипербилирубинемии новорожденных»

Задача № 1

Ребенок от 1-х срочных родов, массой тела 3100 г. Матери 25 лет, здорова, имеет резус-отрицательную принадлежность крови. В анамнезе 2 медаборта. Во время беременности определялся титр антирезусных антител 1:64-1:128.

Ребенок родился в умеренной асфиксии. Желтуха с первых часов жизни, печень выступает на 3 см, селезенка на 1 см. Анализ пуповинной крови: группа 0(!), резус-положительная; общий билирубин 60 мкмоль/л, гемоглобин 140 г/л.

Вопросы:

1. Поставьте диагноз

- 2. Основные направления лечения*
- 3. Какие критерии используют для определения тяжести ГБН*

Задача № 2

Ребенку К., массой 3500 г, имеющему резус-положительную кровь А (II) группы от матери О (I) резус-положительной кровью на 2-е сутки был выставлен диагноз «ГБН по АВО-системе легкой степени». Проводилась инфузионная и фототерапия. Несмотря на проводимое лечение, на 3-и сутки жизни уровень билирубина в сыворотке крови достиг 360 мкмоль/л.

Вопросы:

- 1. Определите тактику ведения, обоснуйте необходимость ОЗПК.*
- 2. Какие препараты, и в каком количестве потребуются для ОЗПК.*
- 3. Какие осложнения могут возникнуть у ребенка?*

Задача № 3

Ребенок родился от матери, являющейся носителем австралийского антигена. Родился в срок, с массой 2600 г. Ребенок сосет вяло, срыгивает, субфебрильная температура, кожные покровы иктеричные с землистым оттенком, живот вздут, печень увеличена, плотная, моча «цвета пива», стул ахоличный.

Вопросы:

- 1. Ваш предположительный диагноз?*
- 2. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальный диагноз?*
- 3. Какие лабораторные данные подтвердят диагноз?*

Задача № 4.

Ребенок родился от здоровой матери, беременность и роды физиологические, находится на грудном вскармливании, сосет активно, не срыгивает, в весе прибавляет. На 6 сутки появилась желтушность кожи и склер, которая сохраняется около 3-х недель при хорошем самочувствии ребенка. Общее состояние не нарушено, не выявляются патологические симптомы, печень и селезенка не увеличены, моча и стул обычной окраски.

Вопросы:

- 1. Ваш предположительный диагноз?*
- 2. Чем подтвердите диагноз?*
- 3. Возможно ли развитие ядерной желтухи?*

Задача № 5

У новорожденного с ГБН на 4-е сутки отмечается ухудшение общего состояния: находится в «позе боксера», появилась ригидность затылочных

мышц, взбухание родничка, резкий монотонный плач, дает приступы апное и брадикардии.

Вопросы:

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Тактика ведения?
3. Вероятный исход заболевания и отдаленный прогноз.

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Задача № 1

1. Гемолитическая болезнь новорожденного по резус-конфликту, желтушная форма, средней степени тяжести. Фон – умеренная асфиксия.
2. Фототерапия; при нарастании ППБ более 6,8 мкмоль/л – заменное переливание крови.
3. Степень выраженности непрямого гипербилирубинемии, анемия с эритробластозом и ретикулоцитозом, отеки.

Задача № 2

1. Необходимо проведение операции ЗПК. Обоснованием к ОЗПК является то, что, несмотря на проводимое лечение, уровень билирубина превысил критический.
2. Расчет количества препаратов крови: $2 \times \text{ОЦК} \times \text{массу тела} = 2 \times 85 \times 3,5 = 595 \text{ мл} \sim 560 \text{ мл}$. Потребуется:
 - эритроцитарной массы О (I) резус-положительной – 370 мл;
 - плазмы АВ (IV) – 190 мл.
3. Ребенок угрожаем по развитию билирубиновой энцефалопатии.

Задача № 3

1. Врожденный гепатит.
2. Механической желтухой, транзиторным неонатальным холестаазом, поражением печени при сепсисе.
3. Характерно повышение уровня прямого билирубина, повышение активности печеночных ферментов – АЛТ, АСТ, снижение ПТИ, фибриногена, альбумина.

Задача № 4

1. Желтуха от материнского молока.
2. Необходимо снять с грудного молока на 48 час и при выраженном снижении уровня билирубина и уменьшении желтухи диагноз подтверждается.
3. Развитие ядерной желтухи не бывает даже при высоком уровне НБ.

Задача № 5

1. ГБН, осложнившаяся ядерной желтухой.
2. Экстренная операция заменного переливания крови по жизненным показаниям.
3. Ребенок может погибнуть вследствие нарушения витальных функции; у выживших в последующем развиваются тяжелые неврологические расстройства (ДЦП, эпилепсия, умственная отсталость и др.)

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Блок информации

Введение

Гипербилирубинемия и её визуальное проявление в виде желтухи относится к частой патологии неонатального и грудного возраста.

Клинически желтуха проявляется при уровне билирубина в крови $\approx 68 - 120$ мкмоль/л.

- У доношенных новорожденных – $68 - 85$ мкмоль/л;
- У недоношенных - $> 80 - 120$ мкмоль/л;
- У взрослых - > 34 мкмоль/л.

В большинстве случаев желтуха у новорожденных детей носит физиологический характер (2/3 желтухи!), не требует какой-либо терапии.

Физиологическая желтуха проявляется на 1 неделе жизни у 60% доношенных и до 80% недоношенных новорожденных. Однако гипербилирубинемия может служить проявлением тяжелых заболеваний, требует динамического контроля за уровнем билирубина с индивидуальной оценкой его «безопасного» уровня и специального лечения. Недооценка динамики развития патологического процесса и запоздание терапевтического вмешательства могут привести к катастрофическим последствиям – гибели ребенка или его тяжелой инвалидности. С другой стороны желтухи неонатального периода являются частой причиной необоснованного и длительного лечения с использованием инвазивных методов и большого числа лекарственных препаратов, небезразличных для ребенка.

Патологическая желтуха любого происхождения опасна развитием осложнений. Желтухи протекающие с *избыточным количеством прямого билирубина* опасны развитием *хронического гепатита и билиарного цирроза* печени. *Непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия* опасна развитием нейротоксического эффекта, особенно в первые трое суток жизни, с развитием билирубиновой энцефалопатии или «ядерной желтухи».

«Критический» уровень билирубина - конъюгация НБ в крови, когда проявляется нейротоксичность и развивается «ядерная желтуха».

Отечественные рекомендации (Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев, 2003):

У доношенных > 306 мкмоль/л;

У недоношенных > 171 мкмоль/л.

Американские данные:

У доношенных > 342 мкмоль/л;

У недоношенных:

при м.т. < 1200гр > 170 мкмоль/л.

При м.т. > 1200гр > 205 – 256 мкмоль/л.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

Этапы образования билирубина

- I. Продукция билирубина;
- II. Захват билирубина гепатоцитами из синусоидов и передвижение его к микросомом;
- III. Конъюгация в микросомах;
- IV. Экскреция конъюгированного билирубина в желчные капилляры;
- V. Выведение конъюгированного билирубина из тонкого и толстого кишечника.

I этап. Источником билирубина в организме человека является гемоглобин распадающихся эритроцитов. Расщепление гемоглобина на емм и глобин происходит в РЭС – макрофагах печени, селезенки, костного мозга. Гемм через промежуточные продукты (холеглобин, биливердин) превращается в непрямой билирубин (НБ), или свободный, или неконъюгированный билирубин.

II этап. Непрямой билирубин поступает в кровь, связывается с транспортными белками плазмы и переносится в печень, где происходит захват гепатоцитами.

III этап. В печеночной клетке билирубин связывается (конъюгирует) с глюкуроновой кислотой: а) с 1-й молекулой внутри печеночной клетки и образуется моноглюкуронидбилирубин, который выделяется в желчь; б) в стенке желчных капилляров соединяется еще с 1-й молекулой и образуется диглюкуронидбилирубин или связанный, или конъюгированный, или прямой

билирубин (ПБ). Реакция конъюгации (связывания) происходит с участием фермента глюкуронилтрансферазы.

IV этап. Прямой билирубин экскретируется в желчные протоки, где соединяется с холестерином, желчными кислотами и фосфолипидами. В таком соединении переносится в пищеварительный тракт.

V этап. В просвете тонкого кишечника под влиянием кишечной флоры прямой билирубин восстанавливается до уробилиногена. Часть уробилиногена в кишечнике всасывается в кровь, а большая его часть вновь попадает в печень, небольшое количество выводится через почки, что придает желтое окрашивание мочи. Невсосавшийся уробилиноген в толстом кишечнике превращается в стеркобилиноген, затем в стеркобилин и выводится с калом, окрашивая его.

При нарушении I- II- III этапов обмена билирубина развивается желтуха с непрямой гипербилирубинемией; при нарушении IV – V этапов обмена развивается желтуха с прямой гипербилирубинемией.

Характеристика конъюгированного и неконъюгированного билирубина

Свойства	Неконъюгированный билирубин	Конъюгированный билирубин
В воде	Не растворим	Растворим
В липидах	Хорошо растворим	Не растворим
Белок	Не содержит (свободный)	Содержит (связанный)
Реакция с диазо-реактивом	Непрямая	Прямая
Содержание в плазме	17 – 24 мкмоль/л	0,7 – 1,7 мкмоль/л
В моче	Не появляется	Появляется
С глюкуроновой кислотой	Не соединяется	Соединяется
Токсичность	Токсичен, нейротоксичность	Не токсичен

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛТУХ

В клинической практике наиболее распространенными являются классификация желтух:

- по содержанию фракций сывороточного билирубина: **непрямая (неконъюгированная) и прямая (конъюгированная) гипербилирубинемия;**

- по механизму нарушения обмена билирубина – **гемолитическая, конъюгационная, механическая, печеночная.**

В соответствии с этапами обмена билирубина выделяют четыре основных механизмов развития гипербилирубинемии и соответственно этому целесообразно выделять четыре типа желтухи:

1. Гиперпродукция билирубина за счет гемолиза – гемолитические желтухи;
2. Нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах – конъюгационные желтухи;
3. Нарушение экскреции прямого билирубина в кишечнике – механические желтухи;
4. Сочетанное нарушение конъюгации и экскреции – печеночные желтухи.

ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЖЕЛТУХОЙ

У детей с патологической желтухой поставить диагноз только по клинико-анамнестическим данным, без дополнительного лабораторного обследования, можно только в 10 – 15 % случаев.

1. Индикаторы холестатического синдрома: щелочная фосфатаза, 5-нуклеотидаза, γ -глутаминтрансфераза, желчные кислоты, холестерин, β -липопротеиды, прямой билирубин.
2. Индикаторы цитолитического синдрома (повреждение гепатоцитов) – АЛТ, АСТ – более характерно повышение при гепатитах, соотношение АЛТ/АСТ > 1.
3. Индикаторы мезенхимально-воспалительного синдрома – тимоловая проба.

Таблица 1

Основные биохимические показатели, необходимые для дифференциального диагноза желтухи

ПОКАЗАТЕЛИ	НОРМА
Билирубин общий	5 – 17 мкмоль/л
Билирубин связанный (прямой)	< 10 – 15 % от общего
Щелочная фосфатаза	35 – 130 МЕ/л
АсАТ	5 – 40 МЕ/л
АлАТ	5 – 35 МЕ/л
ГГТ (γ-глутаминтрансфераза)	10 – 48 МЕ/л
Холестерин	1,8 – 4,9 ммоль/л
Альбумин	35 – 50 г/л
γ-глобулин	5 -15 г/л
Протромбиновая время	12 -16 сек
ПТИ	> 80%

Контроль уровня билирубина

Все методы определения уровня билирубина делят на две группы:

1. *Неинвазивные методы:* определение концентрации билирубина чрезкожным – транскутантным методом с помощью портативного аппарата "Билитест". Если уровень билирубина > 205 мкмоль/л, обязательно определение сывороточного билирубина.

2. *Инвазивные методы:* определение концентрации билирубинв в биологических жидкостях биологическими методами – стандартная методика определения сывороточного билирубина и определение билирубина в капиллярной крови аппаратом "Билимет" (точный и надежный метод, практически совпадает со стандартным сывороточным методом).

Признаки патологических желтух

Клинические критерии:

1. Ранее появление желтухи (с рождения или в 1 сутки жизни) или позднее нарастание – на 2-й – 3-й неделе жизни.
2. Длительное сохранение желтушности кожи – более 2-3 недель.
3. Волнообразное течение желтухи, т.е. нарастание интенсивности желтухи после её угасания или исчезновения.

4. Наличие бледности кожных покровов (при гемолизе), серого колорита кожи (при инфекционных заболеваниях), зеленоватого оттенка (при обструкции, холестазае).
5. Увеличение печени/селезенки.
6. Возможен синдром холестаза – ахолия (обесцвеченный стул) и холурия (темная моча).
7. Ухудшение общего состояния на фоне прогрессирующего нарастания желтухи.
8. Наличие других патологических клинических симптомов (рвота, лихорадка, апноэ и др.).

Лабораторные критерии:

- Концентрация непрямого билирубина на 1 неделе жизни:
 - у доношенного > 205,2 мкмоль/л
 - у недоношенного > 256,2 мкмоль/л
- Темпы прироста билирубина > 6 мкмоль/л / час или > 137 мкмоль/л/сутки
 - ППБ > 5,1 – у доношенных
 - > 4,0 – недоношенных
- Максимальный уровень прямого билирубина > 25 мкмоль/л или относительное увеличение прямой фракции билирубина > 15 – 20 % от общего билирубина.

Основные признаки физиологической желтухи

- Появляется спустя 48час после рождения, иногда на 2 сутки жизни;
- Характерна этапность распространения желтушности: лицо, туловище, конечности, конъюнктивы, слизистые; исчезает в обратном порядке.
- Максимум желтуха достигает на 2-3-й день после появления (т.е. на 4-5 сутки жизни), затем ослабевает.
- Желтуха исчезает к 7-10 дню у доношенных детей и к 14-30 дню у недоношенных (в зависимости от степени недоношенности);
- Подъем билирубина не достигает «критического» уровня;
- Состояние ребенка остается удовлетворительным, отсутствуют патологические клинические симптомы (печень и селезенка не увеличиваются, цвет мочи и кала обычный);
- Уровень билирубина в среднем 117-171 мкмоль/л (не более 205)

- При физиологической желтухе нет необходимости в широком обследовании и лечении. ФТ назначают при высоком уровне билирубина > 300 мкмоль/л.

Степень распространенности желтухи

Оценка по шкале Крамер используется для физиологической желтухи:

I ст. – прокрашены лицо и шея (билирубин крови предположительно равен 68 – 136 мкмоль/л);

II ст. – желтуха распространяется до уровня пупка;

III ст. – желтуха от пупка до коленных суставов;

IV ст. – желтуха ниже колен и в области верхних конечностей, кроме ладоней;

V ст. – желтуха ладоней и стоп (уровень билирубина крови – 256 и более мкмоль/л).

ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Патологическая желтуха любого происхождения опасна развитием осложнений.

- Желтухи протекающие с *избыточным количеством прямого билирубина* опасны развитием *хронического гепатита и билиарного цирроза* печени. Причем, прямая билирубинемия сопровождается, как правило, неострые заболевания и в течение 2-3 мес могут отсутствовать другие жалобы, кроме желтухи. Однако, изменения, которые происходят при этом в печени, необратимы!
- *Непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия* опасна развитием нейротоксического эффекта, особенно в первые трое суток жизни, с развитием билирубиновой энцефалопатии или «ядерной желтухи» (БЭ или ЯЖ).

Осложнения гипербилирубинемии:

- Гипогликемия;
- Отечный синдром;
- Геморрагический;
- Кардиопатический;
- Синдром «сгущения желчи»;
- Билирубиновая энцефалопатия.

Билирубиновая энцефалопатия

- Основная роль в возникновении ЯЖ принадлежит ГБН и только 20% - другим заболеваниям, протекающим с непрямой билирубинемией (чаще всего приобретенные гемолитические анемии – инфекционные или лекарственные), полицитемия, рассасывающиеся гематомы, конъюгационные желтухи недоношенных и незрелых детей.
- Проникновение непрямого (жирорастворимого) билирубина в ткань мозга приводит к накоплению его в базальных ганглиях и развитию билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи) у новорожденных.
- Ядерная желтуха развивается в том случае, если уровень НБ (свободного, жирорастворимого) достигает величины, при котором он может проникать через ГЭБ и откладываться в клетках ЦНС, оказывая токсическое воздействие – т.н. «критический уровень» НБ.
- Не существует единого для всех «критического» или безопасного уровня билирубина.
- **«Критический» уровень билирубина** - конъюгация НБ в крови, когда проявляется нейротоксичность и развивается «ядерная желтуха».

Отечественные рекомендации:

- У доношенных > 306 мкмоль/л;
У недоношенных > 171 мкмоль/л.
- **Билирубиновая энцефалопатия развивается при уровне НБ:**
У взрослых 680 – 770 мкмоль/л;
У доношенного новорожденного – при НБ 296 - 428 -мкмоль/л – БЭ развивается у 30% детей; при НБ 513 – 648мкмоль/л – у 70%.
У недоношенных развивается при более низких цифрах и зависит от степени зрелости (при м.т. < 1200гр при НБ более 171 – 205 мкмоль/л при м.т. > 1200гр более 205 - 256 мкмоль/л.).
- Нет прямой корреляции между уровнем билирубина в крови и развитием БЭ. Степень токсического влияния билирубина зависит от его концентрации в ткани мозга. Проницаемость ГЭБ индивидуальна у разных детей и варьирует в зависимости от различных факторов перинатального периода, повышающих нейротоксичность билирубина.
- *Подавляющее большинство новорожденных с ГБН благополучно мнут угрозу развития билирубиновой энцефалопатии.*

Клиника билирубиновой энцефалопатии (БЭ или ЯЖ)

Манифестные признаки ЯЖ обычно появляются на 3-6 сутки жизни, причем у детей на фоне тяжелой гемолитической болезни по резус-фактору - на 2-3 день; при конъюгационной желтухе или АВО – конфликте на 5-6 день (т.н. «болезнь 6 дня» - когда у недоношенных детей развивается ЯЖ).

Факторы риска поражения ЦНС при гипербилирубинемии:

- Масса тела при рождении < 1500гр;
- Оценка по шкале Апгар на 5' < 3 балла;
- рН < 7,15 на протяжении 1 часа;
- ректальная $t^0 < 35^0\text{C}$ в течении 4-х часов;
- концентрация белка < 40г/л
- гипогликемия (иногда < 1,67ммоль/л)
- анемия при рождении (Hb < 160г/л)
- появление желтухи в первые 12 часов жизни, наличие гемолиза и появление неврологической симптоматики в первые дни жизни;
- врожденные и приобретенные инфекции.

Факторы, способствующие развитию БЭ у новорожденных:

- гипоальбуминемия, гипоксия, ацидоз, гипогликемия;
- быстрое увеличение уровня билирубина в крови;
- гипоксически-ишемическое поражение ЦНС;
- перинатальные инфекции, особенно сепсис и менингит;
- недоношенность и незрелость;
- инфузия жировых эмульсий; накопление органических анионов в крови (свободные желчные кислоты, гематин, салицилаты, сульфаниламиды);

Выделяют **острую и хроническую** форму ЯЖ.

Острая форма:

1 фаза (первые два дня) – доминирование признаков билирубиновой интоксикации – нарастающий синдром угнетения ЦНС, снижение двигательной активности, мышечная гипотония, ослабление сосательного рефлекса, «блуждающий взгляд». В этой фазе поражения мозга в принципе обратимы.

2 фаза (середина первой недели жизни) – появление классических признаков БЭ: гипертонус, ригидность затылочных мышц, опистотонус, пронзительный, «мозговой» крик, спазм взора, симптом Грефе и «заходящего солнца», выбухание родничка, повышение температуры, могут быть остановка дыхания и нарушения сердечного ритма. В этой фазе в 50% случаев может наступить смерть ребенка!

3 фаза (после первой недели жизни): спастический парез, глазодвигательные и вестибулярные расстройства, потеря слуха, задержка психомоторного развития и формирование двигательных расстройств.

4 фаза – относительного благополучия (в течение первых месяцев жизни): уменьшение спастичности, обратная динамика неврологических симптомов, когда создается впечатление о возможности полной реабилитации.

Хроническая форма:

В течение первого года жизни, обычно к 3-5 мес жизни формируется картина неврологических осложнений. У детей отмечаются гипотония, повышение сухожильных рефлексов, гипертонус шейных мышц, задержка психомоторного развития, формируется ДЦП, могут быть судороги.

После первого года жизни характерны атетоз, хореоатетоз, сенсорно-неврологическая потеря слуха, развивается умственная отсталость

Летальный исход чаще всего наступает во 2-й фазе и возникает на фоне появления расстройств дыхания и сердечной деятельности («стволовая симптоматика»). У выживших детей формируется тяжелые, чаще всего необратимые неврологические осложнения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Критерии дифференциальной диагностики

Не существует универсального клинического или лабораторного симптома, который бы позволил сразу определять причину появления желтухи.

При интерпретации гипербилирубинемии следует учитывать следующие факторы:

1. Тип билирубинемии (непрямая/прямая);
2. Время появления желтухи и скорость нарастания (ППБ);
3. Характер желтухи (оттенок кожи);
4. Продолжительность течения, волнообразное течение желтухи;
5. Изменение размеров печени и селезенки;
6. Цвет мочи и кала;
7. Наличие других патологических клинических симптомов (рвота, лихорадка, апноэ, геморрагические проявления и др.).

Дифференциальный диагноз патологической гипербилирубинемии и зависимость от времени возникновения

При решении вопроса о причине патологической желтухи необходимо учитывать время её появления.

- *Желтуха обнаруженная при рождении или в 1 сутки жизни, при быстром нарастании уровня билирубина (ППБ > 9 мкмоль/л/час) обусловлена гемолитическим процессом – чаще всего ГБН по Rh, или АВО, но при отсутствии конфликта и титра антител по этим факторам нельзя исключить ГБН по редким антигенным факторам. Иногда гемолиз может быть следствием приема лекарственных препаратов матерью во время беременности в больших количествах (витамин К, нитрофураны, салицилаты, сульфониламиды и др.).*
- *Появление желтухи на 3 – 4 день жизни при удовлетворительном состоянии – чаще всего свидетельствует о физиологической желтухе.*
- *Появление желтухи в течение первой недели жизни на фоне быстрого нарастания билирубина указывает на бактериальный сепсис или галактоземию (если ребенок переведен на молочное вскармливание).*
- *Длительное более 1 недели сохранение выраженной неконъюгированной билирубинемии указывает на «молочную» желтуху, гормональные нарушения (гипотиреоз, диабетическая фетопатия), может быть обусловлена наследственными формами гемолитической анемии.*
- *Возникновение желтухи после 3 -4 дня жизни или затянувшееся её течение может быть обусловлено резорбцией обширных кровоизлияний, обменными нарушениями (галактоземия, муковисцидоз), врожденными и приобретенными инфекциями (гепатит, пиелонефрит); ятрогенными причинами (недостаточное питание, недостаточная гидратация, лекарственные препараты, нарушение проходимости ЖКТ, ППП).*
- *Желтуха, сохраняющаяся в течение 3 и > недель при высоком уровне ПБ встречается при механической желтухе, синдроме холестаза (синдром сгущения желчи), дефиците α_1 -антитрипсина.*

Причины неконъюгированной гипербилирубинемии у новорожденных в зависимости от времени возникновения:

- С рождения до 2 суток жизни - ГБН (Rh, АВО, редкие факторы);
- 3-7 день жизни - физиологическая билирубинемия.
- 1 – 8 недель жизни:
 - Наследственные гемолитические анемии;
 - Инфекции (врожденные и приобретенные);
 - Метаболические нарушения (галактоземия, диабетическая фетопатия, гипотиреоз);
 - Другие причины: пилоростеноз, высокая кишечная непроходимость, кровоизлияния, полицитемия;

- Желтуха грудного вскармливания.

Дифференциальный диагноз неконъюгированной гипербилирубинемии

1. Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН)
2. Наследственные гемолитические анемии
3. Инфекции (врожденные и приобретенные)
4. Метаболические нарушения (галактоземия, гипотериоз, диабетическая фетопатия)
5. Другие причины (высокая кишечная непроходимость, кровоизлияния, полицитемия, синдром заглоченной крови, передозировка вит.К).
6. Желтуха грудного вскармливания.

Дифференциальный диагноз конъюгированной гипербилирубинемии

1. Гепатиты (различной этиологии);
2. Наследственные аномалии обмена веществ (галактоземия, муковисцидоз, болезни накопления, синдром Дубин-Джонсона).
3. Вне- и внутрипеченочная атрезия желчных ходов.
4. Киста холедоха.
5. Врожденный дефект выделения желчи.
6. Дефицит α_1 –антитрипсина.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТУХ

I. ЖЕЛТУХИ С ПОВЫШЕНИЕМ НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА

1. **Гемолитические желтухи** – обусловлены повышенным гемолизом эритроцитов или укорочением их жизни.

Причины: наследственные гемолитические анемии (эритроцитарные энзимопатии и дефект строения и синтеза Hb); гемолитическая болезнь новорожденного; лекарственный и токсический гемолиз; гемолиз при

инфекционных заболеваниях (ЦМВ, герпес, краснуха, сифилис, сепсис); кровоизлияния, полицитемия.

Общие клинические симптомы, характерные для гемолитических желтух:

- Желтуха появляется в первые 12 -24 час жизни, нарастает в течение первых 3-5 дней.
- Фон желтухи – бледный (при АВО – конфликте кожные покровы ярко-желтые);
- Интенсивное нарастание, высокий ППБ;
- Продолжительность: начинает угасать с конца первой – начала второй недели жизни, исчезает к концу третьей недели.
- Увеличение размеров печени и селезенки;
- Обычно нормальная окраска кала и мочи (возможно потемнение мочи на 3-5 день – развитие холестаза);
- Общее состояние зависит от степени гипербилирубинемии (от удовлетворительного до тяжелого).

Лабораторные критерии:

- Повышение общего билирубина за счет непрямой фракции;
- Относительная доля прямой фракции составляет < 15–20 %.
- ППБ в первые сутки > 5,1 мкмоль/л/час, в тяжелых случаях – более 8,5 мкмоль/л/час.
- Снижение уровня гемоглобина, эритроцитов; увеличение количества молодых форм эритроцитов в крови – ретикулоцитов, эритробластов, нормобластов.
- Активность печеночных ферментов в норме.

Для наследственных гемолитических желтух характерно отсроченное (после 24 час жизни) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости в динамике.

2. Конъюгационные желтухи – обусловлены нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах. *Причины:* желтуха условно здоровых

недоношенных и незрелых новорожденных, токсические и метаболические гепатозы (желтуха при диабетической фетопатии и врожденном гипотиреозе), желтуха при высокой кишечной непроходимости; наследственные заболевания: с-м Криглера – Найяра, с-м Жильбера, семейная транзиторная гипербилирубинемия типа Ариаса – Люцея – Дрисколя.

Клинические критерии:

- Появляется не ранее 24час после рождения;
- Продолжает нарастать после 4-х суток жизни;
- Кожные покровы имеют оранжевый оттенок (желтуха на ярком фоне);
- Постоянное, поэтапное нарастание; продолжает нарастать после 4-х суток жизни;
- Продолжительность – не угасает до конца 3 нед жизни;
- Увеличение паренхиматозных органов не характерно (печень умеренно увеличена, селезенка не увеличена);
- Нормальная окраска мочи и кала;
- Общее состояние обычно – удовлетворительное, при высокой гипербилирубинемии – ухудшается.

Лабораторные критерии:

- Повышен уровень билирубина за счет непрямой фракции;
- Невысокий уровень ППБ;
- Относительная доля прямой фракции составляет < 10%;
- Нормальные значения гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов;
- Печеночные ферменты в норме.

Таблица 2

**Дифференциальный диагноз
гемолитической и конъюгационной желтух**

Признаки	Конъюгационная	Гемолитическая
Время появления	Конец 2-3 суток	Сразу после рождения или на 1 сутки
Интенсивность нарастания	Медленное	Интенсивное
Этапность	Поэтапно, сверху вниз	Сразу, одномоментное
Фон кожи	Обычный	Бледный
Увеличение печени, селезенки	Нет	Выражено
Отеки	Нет	От пастозности до выраженных отеков
Геморрагический с-м	Нет	Может быть
Анемия	Нет	Разной степени выраженности
Ретикулоцитоз, эритробластоз	Нет	Выражены
Непрямой билирубин	117-171 мкмоль/л	Высокий уровень

Таблица 3

**Желтухи новорожденных, связанные со вскармливанием
(цит. по Н.Н. Шабалову, 2004)**

Параметры	Физиологическая желтуха	Желтуха при грудном вскармливании	Желтуха, связанная с вскармливанием грудным молоком
Время появления (НБ > мкмоль/л)	После 36 час	2-4 дни	2-3 неделя
Обычное время	3-4 дни	3-6 дни	8- 15 дни

пика НБ в крови			
Максимальный уровень НБ в крови	85 – 205 мкмоль/л	> 205 мкмоль/л	> 171 мкмоль/л (до 290 мкмоль/л)
Возраст ребенка, когда ОБ снижается < 51 мкмоль/л	1-2 нед.	> 3 нед.	9 нед.
Частота недоношенных детей	56 %	12-13 %	2-4 %

II. ЖЕЛТУХИ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРЯМОГО БИЛИРУБИНА

3. Механические желтухи – гипербилирубинемия обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина.

Причины: аномалии желчных путей (атрезия внепеченочных желчных протоков, реже – киста или желчные пробки общего желчного протока), транзиторный неонатальный холестаз, наследственные семейные холестаза; обструкция желчных путей при их воспалении или врожденном гепатите, сдавление желчных путей извне; муковисцидоз; непроходимость кишечника при атрезиях, меконеальной пробке.

Внутрипеченочный холестаз отмечается при синдроме Алажиля и несиндромальных формах гипоплазии внутрипеченочных желчных протоках, муковисцидозе. Аномалии развития желчных путей могут наблюдаться при хромосомных заболеваниях (трисомия 13, 18, 21).

Клинические критерии:

- время появления – чаще после 5-7 дня, от 1-3 недель жизни;
- желтуха с зеленоватым или зеленовато-сероватым оттенком;
- течение пролонгированное, длительное;
- стойкий характер желтухи, но интенсивность её различная;
- увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки;
- стойкий синдром холестаза: холурия (темная моча) появляется рано, с 4-5 дня; ахолия (обесцвеченный стул) – появляется позже, с 3-4 недели;

Лабораторные критерии:

- высокий уровень прямого билирубина (> 20 % от нормы);
- повышение маркеров холестаза - ГГТ (гаммаглутаминтрансферазы), щелочной фосфатазы, холестерина, холестерина, желчных кислот, нуклеотидазы, β-ЛП;

- отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ; АЛТ/АСТ < 1.
- отсутствие нарушений синтетической функции печени;
- в моче определяется конъюгированный билирубин;

При длительности холестаза более 1,5 – 2 недель отмечается последствия нарушений всасывания в ЖКТ жиров и жирорастворимых витаминов в виде плохой прибавки массы, синдрома мальабсорбции, кровотечений ЖКТ, нейро-мышечных расстройств.

Внепеченочный холестаз (наиболее часто – атрезия внепеченочных желчных протоков). Характерно: постоянный характер ахолии стула, повышение ГГТ и холестерина, отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ.

Внутриклеточный холестаз – наиболее частая причина – гепатита. Характерная особенность: непостоянный характер ахолии, умеренное повышение ГГТ и холестерина, желчный пузырь визуализируется в типичном месте.

III. Гипербилирубинемия смешанного генеза – повышение НБ и ПБ.

4. Печеночные желтухи – гипербилирубинемия, обусловленная сочетанным нарушением функции гепатоцитов с нарушением всех этапов внутриклеточного обмена билирубина.

Причины: врожденные гепатиты, инфекционные поражения печени при сепсисе, инфекции мочевых путей; токсические поражения печени.

Токсический гепатит могут вызвать АБ (ампициллин, клавулиновая кислота, левомицетин, гентамицин, ц/ф 1 поколения, имипенем), мочегонные (лазикс), нитрофураны, сульфаниламиды, антиконвульсанты и нейролептики.

Клинические критерии:

1. ранее появление желтухи;
2. волнообразный характер желтухи;
3. желтуха на бледном фоне, с серым колоритом;
4. увеличение печени и селезенки;
5. непостоянный характер ахолии стула;
6. темно- желтая моча – нестойкий характер холурии;
7. ранее появление геморрагического синдрома (кровотечения спонтанные и после венепункции, геморрагическая сыпь на коже);
8. общее состояние нарушено, признаки интоксикации (вялость, плохой аппетит, срыгивания, низкая прибавка массы тела, вздутие

живота, субфебрильная температура), задержка жидкости (увеличение массы тела, появление отеков, асцита).

Лабораторные критерии:

- уровень билирубина повышен за счет ПБ и НБ;
- биохимический синдром холестаза: повышение ПБ > 20% от общего, повышение ЩФ, ГГТ, холестерина, желчных кислот, β-ЛПД;
- выраженное повышение индикаторов цитолитического синдрома (повреждение гепатоцитов) – повышение АЛТ, АСТ, АЛТ/АСТ > 1.
- нарушение синтетической функции печени: снижение альбуминов, фибриногена, ПТИ < 80%;
- наличие австралийского антигена и других специфических антител;
- визуализация желчного пузыря при УЗИ.

Таблица 4

**Дифференциально-диагностические признаки
желтух с прямой гипербилирубинемией**

Признаки	Желтухи	
	паренхиматозная	механическая
Окраска кожи	интенсивно-желтая	интенсивно-желтая
Кожный зуд	возникает редко	часто
Спленомегалия	часто	не определяется
Асцит	возникает при циррозах печени	возникает в терминальных стадиях

Кол-во билирубина общего	повышено	повышено
непрямого	"	не определяется
прямого	"	повышено
Содержание холестерина	понижено	повышено
Цвет кала	часто обесцвечен	обесцвечен
Реакция на стеркобилин	слабо "+", редко "-"	отрицательная
Цвет мочи	темный	темный
Билирубин в моче	есть	есть
Уробилин в моче	может быть	нет
Активность АЛТ	повышена	нормальная

Таблица 5

**Дифференциально-диагностические признаки
вирусного гепатита «В» и врожденного цитомегаловирусного гепатита**

Признаки	Вирусный гепатит «В»	Цитомегаловирусный гепатит
Течение беременности	Без особенностей	Часто – неблагоприятное
Характер родов	Срочные	Часто отягощенные
Сроки возникновения	Через 2-3 мес. после	В 1-ю неделю жизни

	гемотрансфузий	
Начало заболевания	Часто острое	Постепенное, с желтухи
Интенсивность желтухи	Зависит от тяжести	Умеренная
Продолжительность ж.	2-3 недели	Более 3-х недель
Геморрагический с-м	Часто встречается	Редко
Печень	Умеренно увеличена, уплотнена, болезненна	Слабо или умеренно увеличена, б/б
Селезенка	Умеренно увеличена	Незначительно увеличена
Цвет мочи	Темная	Насыщенная
Цвет кала	Ахоличный	Смешанный или нормальный
Билирубин крови	Гипербилирубинемия с преобладанием прямого	Преобладает прямой билирубин
Ферменты сыворотки	Высокие	Слабо повышены
Тимоловая проба	Высокая	Нормальная или слабо повышена
ПТИ	Снижен	Норма
Белки и фракции	Диспротеинемия	Слабая диспротеинемия
КЩР	Ацидоз	Норма
Холестерин	Норма	Повышен
Исход	Нередко летальный	Как правило - выздоровление
Причины смерти	Массивный или субмассивный некроз печени	Цирроз печени

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Методы лечения гипербилирубинемии можно разделить на три группы:

- Методы лечения, предупреждающие нарастание билирубина в сыворотке крови.
- Методы лечения, способствующие выведению билирубина.
- Ликвидация основной причины патологического нарастания уровня билирубина в крови.

Лечение непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии

Независимо от причины НБ основная задача терапии – недопущение токсических концентраций НБ в крови, чтобы избежать повреждения нервных клеток и, как следствие, развития ядерной желтухи.

На сегодня с позиции доказательной медицины наиболее эффективны два метода: заменное переливание крови (ЗПК) и фототерапия (ФТ).

Показания к ЗПК и ФТ в зависимости от массы тела при рождении, гестационного возраста и наличия факторов риска приведены в таблицах (Рекомендации США).

Таблица 6

Рекомендации по назначению ФТ и ЗПК у новорожденных с низкой массой тела на основании показателей 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 - 2500	190 - 240	275 - 300

Таблица 7

Рекомендации по назначению ФТ и ЗПК у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст (нед)	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
----	----	-----	-----

Больные* - ГБН, перинатальная асфиксия, ацидоз, гиперкапния

ОПЕРАЦИЯ ЗАМЕННОГО ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Показания к ЗПК.

- «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (2006) предлагает следующие рекомендации:
 - а) показания к раннему ЗПК (первые два дня жизни): уровень НБ в пуповинной крови > 80 мкмоль/л, ППБ у доношенных > 10 мкмоль/л, у недоношенных ППБ > 8 мкмоль/л.
 - б) показания к позднему ЗПК (с 3 дня жизни) – уровень НБ $> 308 - 340$ мкмоль/л («критический»)
- Абсолютные показания у доношенных (Шабалов Н.Н., 2004):
 1. Гипербилирубинемия > 342 мкмоль/л; темп нарастания ОБ > 9 мкмоль/л; уровень ОБ в пуповинной крови > 60 мкмоль/л
 2. Показанием к ЗПК в 1-е сутки жизни являются: а) появление желтухи или выраженной бледности кожных покровов в первые часы жизни у ребенка с увеличением размеров печени и селезенки; б) наличие в анализах тяжелой анемии (Hb < 100 г/л), нормобластоза и доказанной несовместимости крови матери и ребенка по группе и резус-фактору, особенно при неблагоприятном для ГБН анамнезе.
- В случаях наличия клинических признаков тяжелой формы ГБН в момент рождения ребенка у женщины с резус-отрицательной кровью (выраженная бледность кожи, желтушное прокрашивание кожи живота и пуповины, отечность мягких тканей, увеличение размеров печени и селезенки) показано экстренное проведение ЗПК не дожидаясь лабораторных анализов. В этом случае используется техника частичного ЗПК, при которой производится замена 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитарной массы 0(1) группы резус-отрицательной (Рекомендации РАСПМ, 2005).

Техника ЗПК:

- Операцию ЗПК проводят в абсолютно стерильных условиях.
- Обязательна катетеризация центральной вены: в первые 1-2 дня жизни постановка пупочного, в последующие дни жизни – подключичного катетера.

- Операция проводится дробно-прерывистым способом, объем одной эксфузии-инфузии не должен превышать 5 – 10 % ОЦК и зависит от массы тела (< 1000 г – 5 мл, 1000-2000г – 10 мл, 2000 – 3000г – 15 мл, > 3000г – 20 мл).
- Операция должна проводиться медленно, со скоростью 3-4 мл/мин.
- Длительность операции составляет не менее 2 часов.
- Необходимый объем трансфузии = 2 ОЦК (80-100 мл/кг у доношенного, 100 – 110 мл/кг – у недоношенного).
- На каждые 100 мл введенной крови необходимо ввести 1 мл 10 % глюконата кальция.
- Для трансфузий у новорожденных следует использовать стандартную эритроцитарную массу или отмытые эритроциты (с отрицательной пробой на ВИЧ, сифилис, ЦМВИ и др.), не более 3 дней консервации.
- Для ЗПК при резус-конфликтах используется комбинация *однорупной резус-отрицательной эритроцитарной массы* с однорупной или АВ(IV) плазмой.
- При несовместимости по групповым факторам используется комбинация эритроцитарной массы О (I) группы соответственно резус-принадлежности ребенка и плазмы IV группы.
- При несовместимости и по резус-фактору и по группе крови используется комбинация эритроцитарной массы О(I) группы резус-отрицательную и плазмы IV.
- При несовместимости крови матери и плода по редким факторам, необходимо переливать кровь от индивидуально подобранного донора.
- При ЗПК эритроцитарная масса (отмытые эритроциты) должна составлять 2/3 от общего объема гемотрансфузии, а плазматическая часть – около 1/3 объема, т.е. соотношение 2:1.
- Операцию проводят в палате интенсивной терапии. Ребенок помещается под источник лучистого тепла. При проведении ЗПК проводится мониторинг ЧСС, ЧД, АД, T°, SaO₂.
- При ЗПК необходимо проводить контроль билирубина крови, глюкозы крови, электролитов, гематокрита, сделать общий анализ крови и мочи.
- После ЗПК проводится мониторинг концентрации билирубина в сыворотке крови через 2, 4 и 6 часов.

ФОТОТЕРАПИЯ (ФТ)

Показания к назначению фототерапии:

- ФТ показана, если концентрация непрямого билирубина может достигнуть токсического уровня.
- ФТ показана новорожденным с ЭНМТ, у которых возможна тяжелая гипербилирубинемия, недоношенным детям с массивными кровоизлияниями.
- При ГБН фототерапию рекомендуется начинать при появлении желтушного окрашивания кожи, независимо от уровня билирубина.
- При желтухах негемолитического генеза ФТ рекомендуется начинать при концентрации билирубина:
 - у доношенных новорожденных – более 255 мкмоль/л
 - у недоношенных – более 170 мкмоль/л.
- При физиологической желтухе:
 - у доношенных > 300 – 340 мкмоль/л;
 - у недоношенных > 1500гр – 240 мкмоль/л; < 1500гр – 200 мкмоль/л.

Противопоказания к проведению ФТ:

- При болезнях печени и обтурационной желтухе ФТ противопоказана;
- Нецелесообразно проводить ФТ при уровне билирубина менее 150 мкмоль/л (эффект при такой концентрации билирубина отсутствует).

Основные положения:

- Для проведения фототерапии используют люминесцентные лампы синего света с длиной волны 425-475 нм или специальные «фотоодеяла», «фотокомбинезоны».
- Оптимальным режимом ФТ является чередование 2 часового облучения с перерывом 1 или 2 часа.
- В период ФТ гипербилирубинемия оценивают не по цвету кожи, а по уровню билирубина в крови.
- Уровень билирубина в крови во время ФТ необходимо определять 1-2 раза в сутки.
- Эффективность ФТ увеличивается при сочетании её с инфузионной терапией. Во время проведения ФТ объем ИТ увеличивается на 0,5- 1 мл/кг/час по сравнению с физиологической потребностью.
- При интенсивной и эффективной ФТ уровень общего билирубина должен снижаться со скоростью 17-34 мкмоль/л в течение 4-6 час, снижение должно продолжаться при отмене или паузе фототерапии.
- Если уровень ОБ не снижается и продолжает сохраняться на прежнем уровне или даже нарастает, рекомендуется проведение заменного переливания крови.

Техника выполнения манипуляции при использовании лампы ФТ:

- Ребенок помещается в кувез или кроватку с подогревом полностью обнаженным.
- Глаза ребенка должны быть защищены специальными очками.
- Источник ФТ помещается над ребенком на высоте 45 см. Расстояние между лампами и крышкой кувеза должно быть не менее 5-10 см.
- Каждый час ФТ необходимо менять положение ребенка по отношению к источнику света, поворачивая его поочередно вверх животиком или спиной, правым и левым боком.
- Контролировать температуру тела каждые 2 часа.
- Контролировать уровень билирубина в сыворотке крови 1-2 раза в сутки.

Показания к прекращению фототерапии:

1. Остановка патологического прироста билирубина на низких цифрах.
2. Снижение сывороточной концентрации билирубина после патологического повышения до величины, при которой вероятность поражения ЦНС маловероятна.

Другие методы лечение непрямой гипербилирубинемии:

- Иммуноглобулин для в/в введения (ИГВВ) – при ГБН (блокируют Fc-рецепторы, вследствие чего становится невозможным взаимодействие антигена с антителом, что предотвращает гемолиз). Первые сутки жизни – 1 г/кг каждые 4 часа в течение 1 суток или 500 мг/кг каждые 2 часа в течение суток, либо 800мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 суток.
- Очистительная клизма (в первые 2 часа жизни) и назначение препаратов, адсорбирующих в кишечнике билирубин (холестерамин, агар-агар, активированный уголь, пробифор, энтеродез).
- Фенобарбитал – увеличивает (ингибирует) синтез глюкуронилтрансферазы и улучшает экскрецию билирубина; однако, эффект наступает через 3-7 дней, поэтому для лечения непрямы билирубинемий (особенно ГБН) использовать бесполезно. Более эффективно назначать беременной при подтвержденной ГБН плода за 1-2 неделю до родов, затем продолжают новорожденному в течение 3-5 дней (первый день – 20 мг/кг/сут x3р, затем 3-5мг/кг/сут x2р).
- Инфузионная терапия – уровень НБ не может быть снижен путем дополнительного введения жидкости. ИТ показана при: наличии рвот и срыгиваний; при проведении ФТ; имеются состояния требующие проведения ИТ (сепсис, энтероколит и др).
- Кормление: грудное вскармливание прекращают у новорожденных с высоким уровнем билирубина на 48 часов. АТ в молоке (не критерий!) сохраняются 14-21 день, но попадая в ЖКТ они разрушаются, не вызывая дополнительно гемолиз.

Лечение прямой (конъюгированной) гипербилирубинемии

1. *Обеспечение адекватного питания.* Для обеспечения нормального темпа роста – увеличение белковой и калорийной нагрузки, а также изменение жирового компонента за счет включения среднецепочных триглицеридов – лечебные смеси: Нутрилон Пепти ТСЦ, Альфаре, Хамуна СЦТ. Если нет эффекта – полное или частичное парентеральное питание. Можно использовать грудное молоко + ферменты с высокой активностью; или комбинировать грудное молоко с лечебной смесью.

2. Поддерживающая терапия – поддержание основных функций организма:
 - Коррекция обезвоживания и электролитных нарушений
 - Контроль гидробаланса: назначение диуретиков (верошпирон)
 - Коррекция гипоксемии (оксигенотерапия и респираторная поддержка)
 - Метаболический мониторинг и коррекция выявленных нарушений (ацидоз, гипогликемия и др.)
 - Восполнение дефицита факторов свертывания и восполнение кровопотери (переливание плазмы, введение викасола и дицинона)
3. Симптоматическая терапия синдрома холестаза направлено на профилактику и лечение осложнений длительного синдрома холестаза и формирующегося цирроза печени:
 - *Желчегонная терапия.* При всех заболеваниях, сопровождающееся синдромом холестаза (за исключением атрезии внепеченочных желчных протоков, кисты общего желчного протока и нарушения синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии), показано проведение желчегонной терапии. Препарат выбора – урсодехооксихолевая кислота (урсофальк) 15-20мг/кг/сут, при недостаточном эффекте доза повышается до 30 мг/кг/сут. При проведении длительного лечения > 1-2мес используют ПД – 10мг/кг/сут.
 - *Ферментотерапия* препаратами с высокой активностью: **Креон** (1тыс ЕД/кг/сут) или **Панцитрат**.
 - Обязательно дополнительное введение *жирорастворимых витаминов*:
 Вит. Д 30-60-тыс.ед x1р/ мес в/м или per os 5-8 тыс. 1р/сут.
 Вит. А 25-50тыс МЕ в/м 1р/мес или 5-20 тыс МЕ пить 1р/сут
 Вит. Е 10мг/кг в/м или 25МЕ/кг/сут X1р/2 недели;
 Вит. К 1 мг/кг пить, в/м x1р – 1-2недели.
 - *Средства, улучшающие обмен печеночной клетки:* витамины группы В (В6, В5, В12), кокарбоксилаза, АТФ, рибоксин, цитохром, липоевая кислота, ЛИВ-52 в каплях и др.
4. *Этиотропная специфическая терапия гепатитов.*

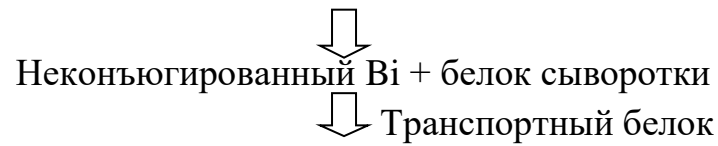
Схема основных этапов метаболизма билирубина



1 этап



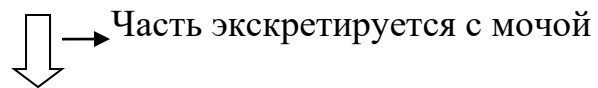
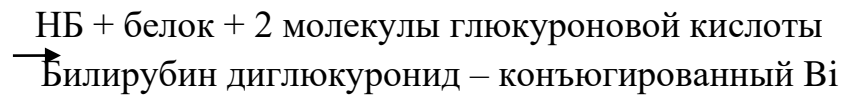
2 этап



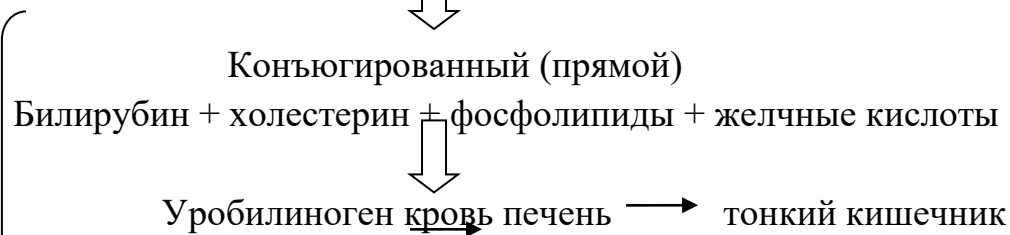
Захват «НБ + белок» гепатоцитами

Фермент ↓ **глюкуронилтрансфераза**

3 этап



4 этап



5 этап

