



Неонатальні жовтяниці

ЛЕКЦІЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ
ДОЦ.КОТЛОВА Ю.В.

2015-2016 н.р.



НЕОНАТАЛЬНЫЕ ЖЕЛТУХИ

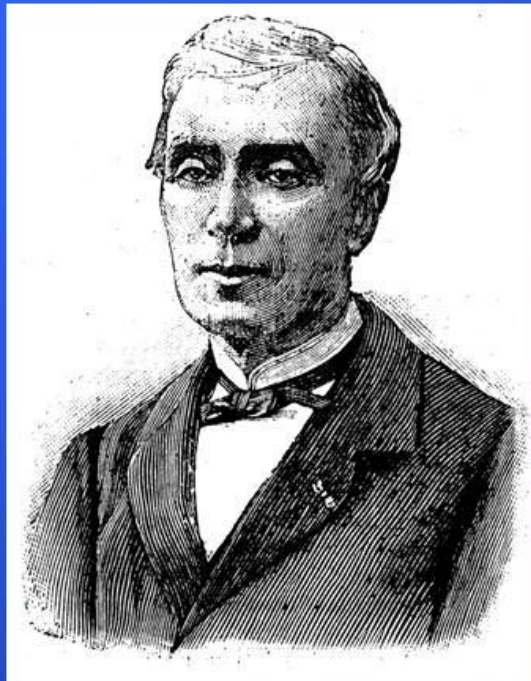
- P55** - гемолитическая болезнь плода и новорожденного
- P57** - ядерная желтуха
- P58** - желтуха у новорожденного в результате других видов избыточного гемолиза
- P59** - желтуха у новорожденного из-за других неуточненных причин
- P53.3** - врожденный вирусный гепатит
- Q44** - врожденные аномалии развития желчного пузыря, желчных протоков и печени

Физиологическая желтуха не требует статистической регистрации

История вопроса

- Первые упоминания в древних источниках
- В 1609 г. акушерка по имени Bourgeois впервые описала водянку плода
- В 1654 г. Raparoli впервые описал гемолитическую болезнь новорожденных
- В 1785 г. в Парижском университете была вручена премия за работу Jean Baptiste Thimote'e Baumes «Трактат о желтухе новорожденных»

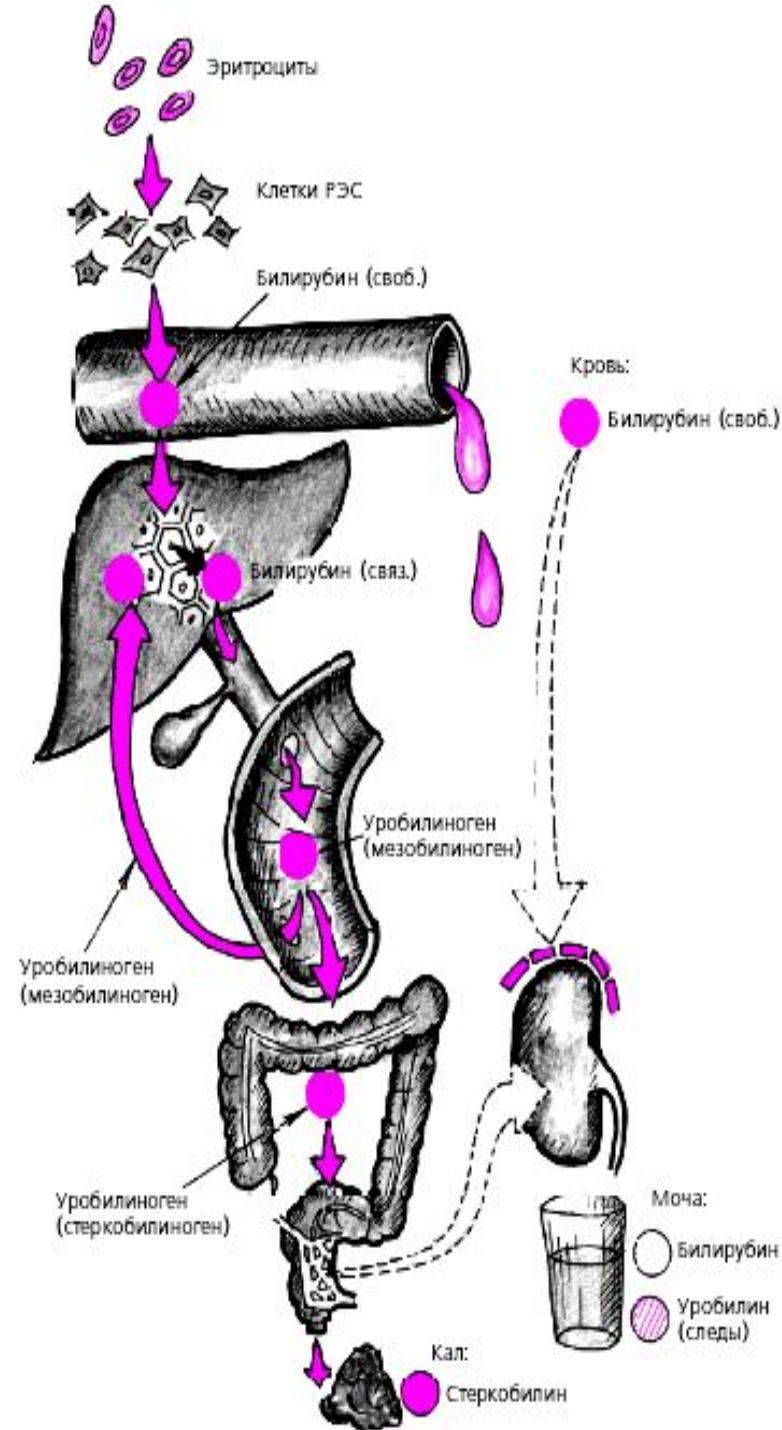
Jaques Franc,ois E'douard Hervieux (1818-1905)



В 1847 г. защитил
диссертацию, в
которой опубликовал
первое определение
и классификацию
желтухи

- УКАЖИТЕ ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ
ПИГМЕНТНОГО ОБМЕНА

- В клетках ретикулоэндотелиальной системы гемовое кольцо белков разрушается до СО, железа, биливердина.
- Биливердин восстанавливается до билирубина.
- Билирубин (Б) — неполярный, нерастворимый в воде.
- Транспортируется к гепатоцитам в соединении с альбумином, в таком сочетании не токсичен для ЦНС.
- Лекарственные препараты могут конкурировать за соединение с альбумином, вытеснять Б.



АЛЬБУМИН

- Имеет один участок, прочно связывающий билирубин и предположительно два участка с более слабой связью
- Теоретически 1 г. альбумина может связать 8.9 мг. Билирубина
- Когда молярное соотношение билирубина/албумину достигает 1/1, быстро нарастает концентрация «свободного» билирубина

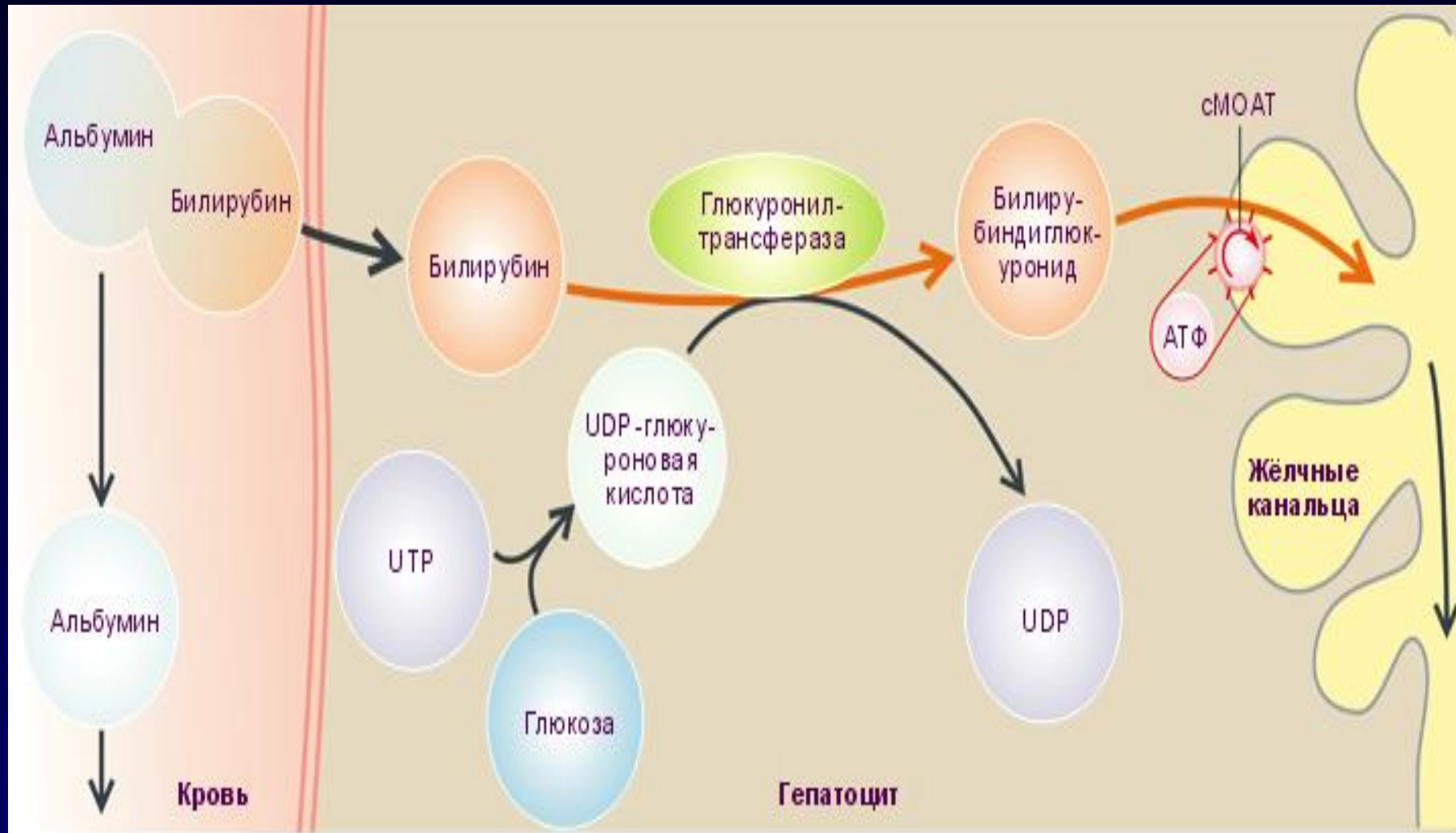
Препараты, вызывающие разрушение связи билирубина с альбумином.

- Аспирин
- Ампициллин
- Длинноцепочечные свободные жирные кислоты
- Консерванты препаратов крови (каприлат натрия, ацетилтриптофан)
- Моксалактам
- Сульфаниламиды
- Фузидиновая кислота

Возможно применение матерью.

- Образовавшийся вне печени неконъюгированный билирубин с потоком образовавшийся вне печени неконъюгированный билирубин с потоком крови поступает в печень. В гепатоцитах печени неконъюгированный билирубин связывается с глюкуроновой кислотой. К билирубину присоединяются два остатка глюкуроновой кислоты с образованием сравнительно нетоксичного хорошо растворимого в воде комплекса - билирубиндиглюкуронида. В этой реакции донором являются две молекулы уридиндифосфатглюкуроната (UDP-глюкуронат). UDP-глюкуронат синтезируется в печени из глюкозы, АТФ и

Обмен билирубина в гепатоците

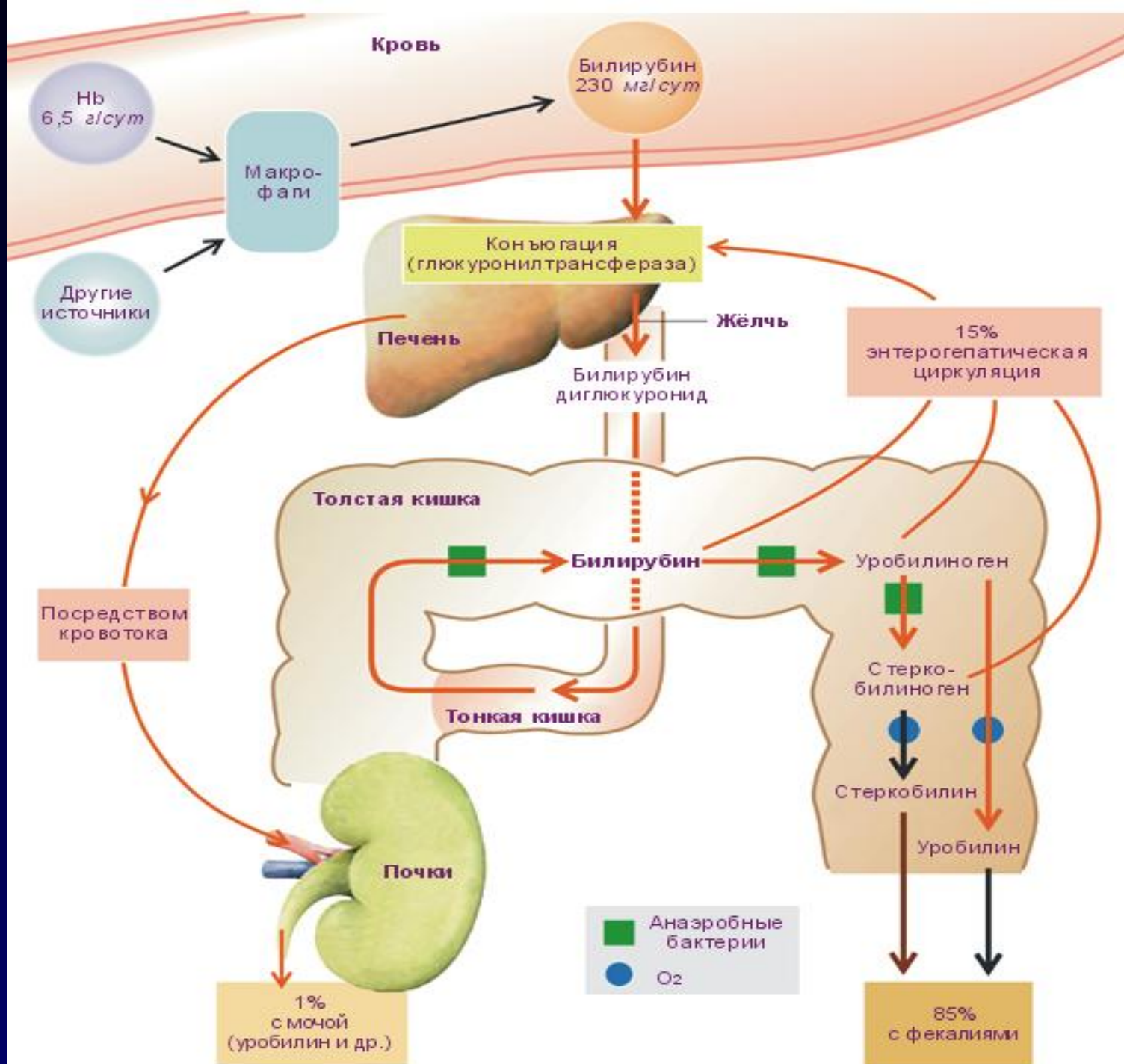


- Образовавшийся комплекс - билирубиндиглюкуронид называют конъюгированным билирубином.
- Растворимый в воде конъюгированный билирубин секретируется Растворимый в воде конъюгированный билирубин секретируется в просвет жёлчных канальцев Растворимый в воде конъюгированный билирубин секретируется в просвет жёлчных канальцев в жёлчь. Активный Растворимый в воде конъюгированный билирубин секретируется в просвет жёлчных канальцев в жёлчь. Активный транспорт конъюгированного билирубина в канальцы обеспечивается (за счет АТФ) канальцевым мультиспецифичным переносчиком органических анионов (cMOAT, canalicular multispecific organic anion transporter).

- Выведение билирубина. Конъюгированный билирубин в составе жёлчи попадает в двенадцатиперстную кишку Выведение билирубина. Конъюгированный билирубин в составе жёлчи попадает в двенадцатиперстную кишку, а затем с химусом Выведение билирубина. Конъюгированный билирубин в составе жёлчи попадает в двенадцатиперстную кишку, а затем с химусом в нижележащие отделы тонкой кишки Выведение билирубина. Конъюгированный билирубин в составе жёлчи попадает в двенадцатиперстную кишку, а затем с химусом в нижележащие отделы тонкой кишки и в толстую кишку.
- В подвздошной кишке В подвздошной кишке и в толстой кишке конъюгированный билирубин гидролизуется бактериальными ферментами. При этом сначала глюконовая кислота отщепляется от комплекса с билирубином. Затем бактериальные ферменты превращают пигмент билирубин в бесцветные соединения мезобилиноген (уробилиноген) и в стеркобилиноген (L-уробилиноген)

- После всасывания После всасывания в кишечнике небольшая часть мезобилиногена ($\sim 10\%$) с потоком крови по воротной вене поступает в печень. В печени мезобилиноген разрушается с образованием моно- и дипиррольных соединений.

- Очень небольшая часть стеркобилиногена ($\sim 1\%$) после всасывания через систему геморроидальных вен Очень небольшая часть стеркобилиногена ($\sim 1\%$) после всасывания через систему геморроидальных вен попадает в большой круг кровообращения Очень небольшая часть стеркобилиногена ($\sim 1\%$) после всасывания через систему геморроидальных вен попадает в большой круг кровообращения минуя



- Неонатальная желтуха наблюдается у 60% доношенных и 80% недоношенных новорожденных.
- У 50% детей из указанных групп неонатальная желтуха является физиологической.

■ Видимая желтуха

- Взрослые: > 34 мкмоль/л
- Новорожденные: > 68 мкмоль/л



Физиологические предпосылки гипербилирубинемий у новорожденных

- **Повышенное образование билирубина** из-за более короткой **продолжительности жизни эритроцитов** с фетальным гемоглобином (70—90 дней у новорожденных и 100—120 дней у взрослых). **При распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг билирубина.**
- Временная **недостаточность глюкуронилтрансферазной активности** печени.
- Экскреция **материнских гормонов** ребенку.
- Повышенная **энтерогепатогенная рециркуляция билирубина** (высокая активность кишечной β -глюкуронидазы и наличие **β глюкуронидазы в грудном молоке**, особенность **биоценоза кишечника**, сниженная **моторика** кишечника у новорожденных).
- Способность печени здорового новорожденного конъюгировать билирубин резко увеличивается к 4-му дню жизни

Источники билирубина

- В организме здорового новорожденного образуется около 6-10 мг/кг билирубина в сутки, что в 2-2,5 раза превышает аналогичный показатель здоровых взрослых (3 мг/кг/сут).
- 75% билирубина образуется из гемоглобина крови: из 1 грамма образуется 34 мг билирубина.
- 25% образуется в результате незавершенного эритропоэза в костном мозге, а также при метаболизме миоглобина, цитохрома, каталазы, пероксидазы.

УКАЖИТЕ КРИТЕРИИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ
НОВорожденных

Физиологическая желтуха новорожденных

- Развивается после 24 часов жизни;
- Максимальные проявления на 3-4 дни;
- Угасает к 7 - 10 дню;
- Билирубин пуповинной крови < 50 мкмоль/л;
- Почасовой прирост < 3.4 мкмоль/л/час;
или $< 85,5$ мкмоль/л/сут
- Максимальный уровень ????? билирубина 256 мкмоль/л
(прямой билирубин $< 20\%$)
- Отсутствие патологических изменений эритроцитов, $Hb/Ht = N$



Критерии

патологических неонатальных желтух

- Имеются при рождении или появляются в 1-е сутки либо на 2-й недели жизни;
- Сочетаются с признаками **гемолиза** (анемия, высокий ретикулоцитоз, в мазке крови — ядерные эритроидные формы, сфероциты), бледностью, гепатоспленомегалией;
- **Длятся более 14 дней у доношенных и 21 дней — у недоношенных детей;**
- Протекают волнообразно (желтизна кожных покровов и слизистых оболочек нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения);
- Темп прироста неконъюгированного билирубина составляет $>3,4$ мкмоль/л/ч или 85 мкмоль/л/сут.;
- Уровень НБ в сыворотке пуповинной крови — >51 мкмоль/л или 85 мкмоль/л — в первые 12 ч жизни, **171 мкмоль/л на 2-е сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 221 мкмоль/л ;**
- Максимальный уровень прямого билирубина (билирубиндиглюкуронида - БДГ) — >25 мкмоль/л.
- Физиологическая желтуха — диагноз исключения патологических желтух;

- КАКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ
НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ ВАМ
ИЗВЕСТНЫ

Классификация НЖ по времени возникновения

- Ранняя – первые 36 часов (особенно первые 24 часа жизни!),
- Поздняя – после 7 суток жизни,
- Затяжная – после 14 дня у доношенного и 21 дня у недоношенного ребенка,
- Волнообразная – несколько пиков подъемов Br

Классификация неонатальных желтух

- Физиологическая неосложненная
- Физиологическая осложненная
- **Волнообразная** (пики - 4-5 сутки, 14-15 сутки) – новорожденные на естественном вскармливании, без признаков заболеваний – **желтуха может наблюдаться до 12 недель жизни, не требует лечения.**

Класифікація НЖ по степені риска поразження ЦНС

Вік дитини (годин)	Локалізація жовтяниці	Висновок
24	Будь-яка	„Небезпечна” жовтяниця
24-48	Кінцівки	
> 48	Ступні, п'ясти рук	

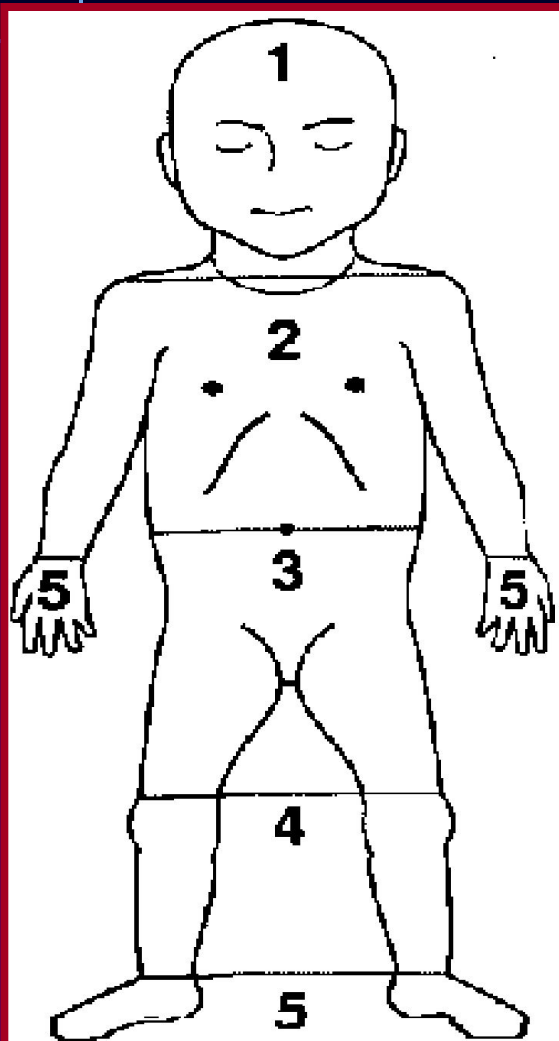
Таблиця 1. Критерії „небезпечної” жовтяниці новонародженого (ВООЗ, 2003 ISBN 92 4 154622 0)



5

Зона	1	2	3	4	5
ЗБС (мкмоль/л)	100	150	200	250	Більше 250

Клиническая оценка степени выраженности желтухи у новорожденных



Кожные зоны	Уровень билирубина
1	31,5-136
2	93,5-204
3	136-280
4	187-306
5	>255

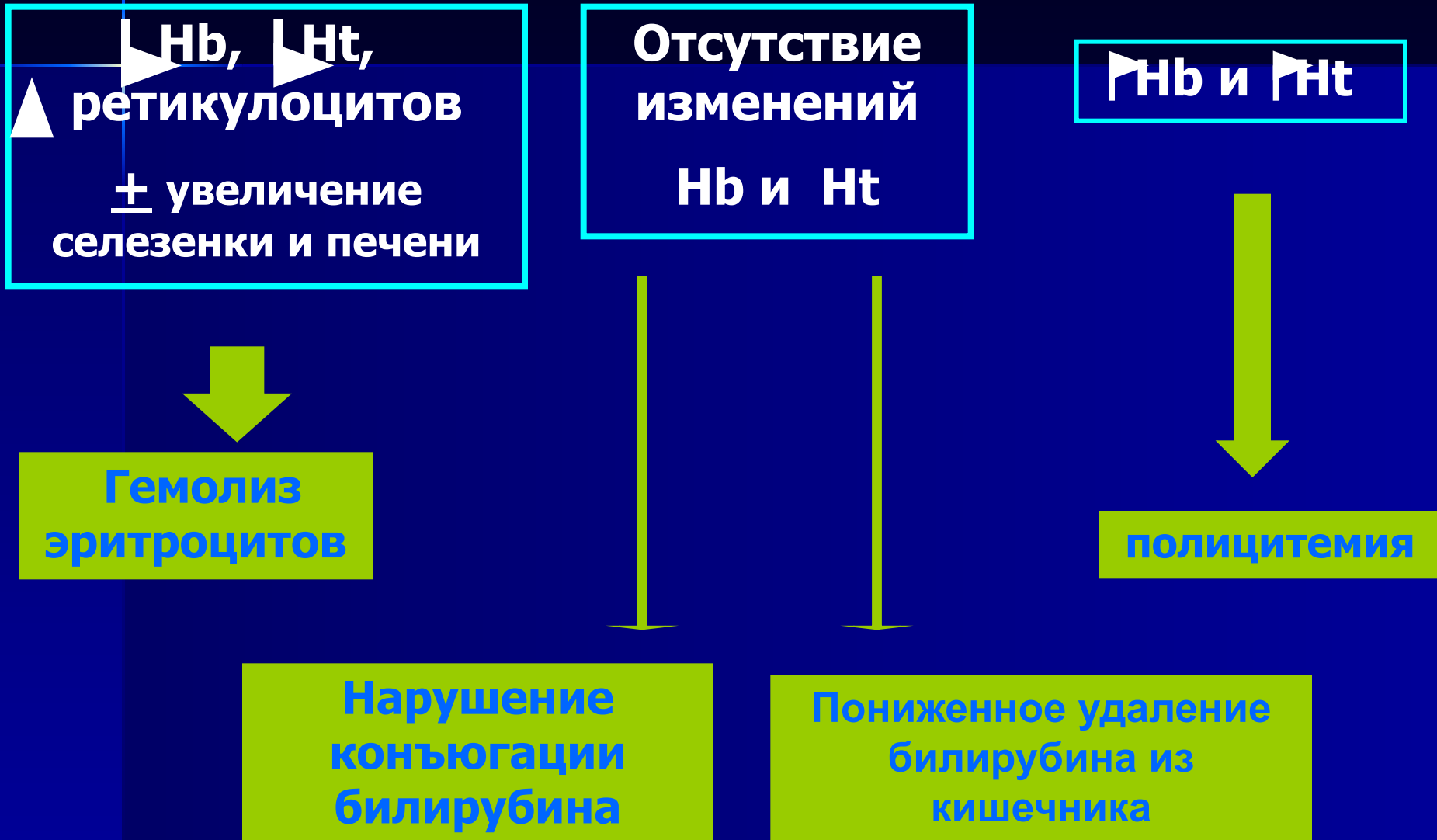
- Транскутанное определение билирубина (tcB) – **альтернатива** визуальной шкале Крамера для детей **с массой более 2500г**, которым **не проводилось лечение желтухи**.
- Транскутанное определение проводится только в **области грудины и лба**.
- При ранней желтухе контроль за уровнем билирубина проводить только по уровню сывороточного билирубина.

Індекс тсВ (грудниналоб)	Білірубін мкмоль/л	у сироватці
	перц. 50	(перц. 5-95)
16	151	(109-185)
17	173	(139-210)
18	185	(150-232)
19	210	(161-248)
20	223	(179-257)
21	231	(169-283)

Контроль билирубина в сыворотке крови производят, если:

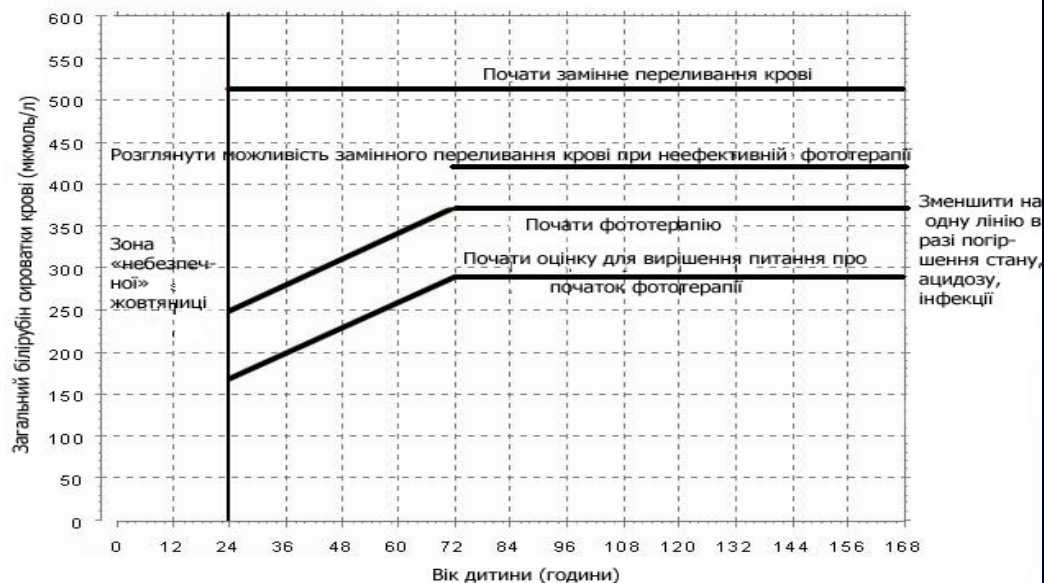
- тсВ у доношенных детей без риска ядерной желтухи составляет 20.
- тсВ у доношенных детей с риском ядерной желтухи составляет 18.

Повышение непрямого билирубина

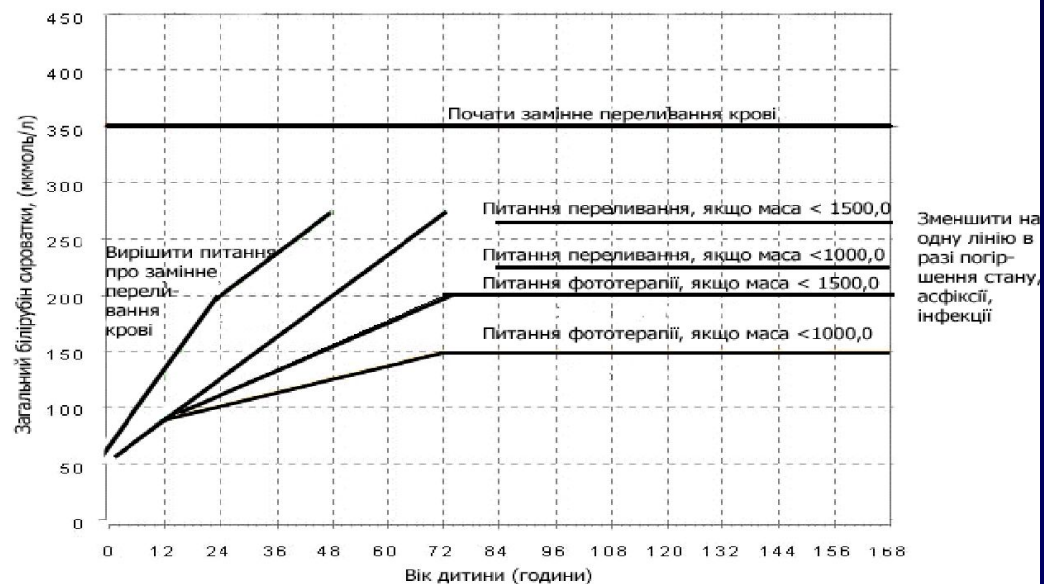


Факторы риска повышения уровня билирубина:

- **Недоношенность/ незрелость,**
- **Сепсис ,**
- **Кровоизлияние (кефалогематома, геморрагии кожи)**
- **Недостаточное питание, рвота, резкое снижение массы тела ребенка**
- **Несовместимость крови матери и ребенка по группе и резус фактору**
- **Наследственная гемолитическая анемия или гемолитическая болезнь**



Показание для фототерапии и заменного переливания крови у доношенного новорожденного без признаков гемолитической болезни



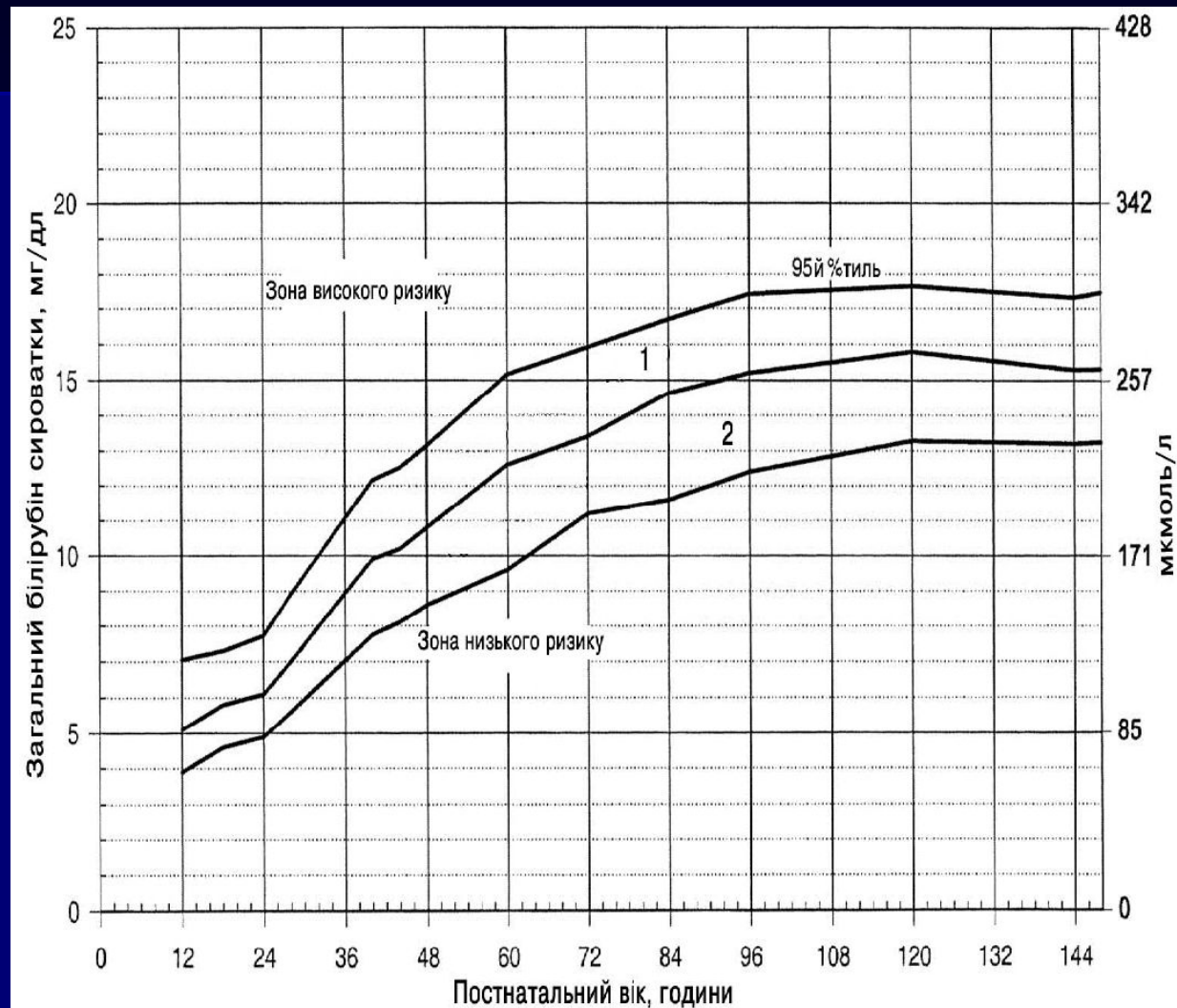
Показание к фототерапии и заменному переливанию крови у новорожденного ребенка с признаками гемолитической болезни или у недоношенного новорожденного

Шкала прогноза гипербилирубинемий у новорожденных

Риск развития гипербилирубинемии

Применяется:

- Оценка риска при проведении фототерапии (через 24 часа после ее завершения).
- Оценка риска перед выпиской ребенка, не получающего фототерапию.



Larry D. Eggert et al. The Effect of Instituting a Prehospital-Discharge Newborn Bilirubin Screening Program in an 18-Hospital Health System, Pediatrics. May 2006; 117: 855-862.

- В конце 2002 г. в системе 18 учреждений родовспоможения США была внедрена программа скрининга уровня билирубина для всех новорожденных перед выпиской (у здоровых детей - на 3-й день жизни) из стационара.
- сравнили младенцев, родившихся в сроке беременности ≥ 35 недель в период «до» и «после» внедрения программы.
- У всех новорожденных определялись общий/транскутанный уровни билирубина и проводился обязательный скрининг на врожденные обменные заболевания.
- В качестве результатов оценивалась частота ГБЕ и повторных госпитализаций по поводу желтухи.
- Полная совокупность изучения составила 101 272 новорожденных:
- 48 789 младенцев в период «до» и 52 483 – «после».

Larry D. Eggert et al. The Effect of Instituting a Prehospital-Discharge Newborn Bilirubin Screening Program in an 18-Hospital Health System, Pediatrics. May 2006; 117: 855-862.

- Скрининг уровня билирубина у новорожденных перед выпиской из родильного дома и его оценка с использованием номограммы на основе перцентилей **способствует снижению частоты значительной ГБЕ и госпитализаций по поводу желтухи.**

Алгоритм наблюдения новорожденного с угрозой ГБН

- **Группа крови и резус-фактор матери** 0(I)

Rh

**отрицательн
ый**

НЕМЕДЛЕННО

**Rh и группа
не известны**

Rh

**отрицательн
ый**

НЕМЕДЛЕННО

Группа крови и Rh фактор у дитя

Rh фактор позитивный

Прямая проба Кумбса

Уровень Bt пуповинной крови

**УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА
МЕНЕЕ 50 МКМОЛЬ/Л**

**УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА
БОЛЕЕ 50 МКМОЛЬ/Л**

Контроль состояния ЦНС

На проницаемость ГЭБ для билирубина влияют

- Концентрация билирубина в плазме
- рН крови
- Концентрация альбумина
- Сила связи альбумина с билирубином
- Мозговой кровоток
- Целостность ГЭБ

Факторы риска ядерной желтухи:

- **Апноэ, ацидоз,**
 - $PaO_2 < 40$ мм рт.ст. ($PkO_2 < 35$ мм рт.ст) более 1 часа
 - pH арт.кр. < 7.15 (pH кап.кр. < 7.1) более 1 часа
 - Оценка по Апгар на 5 минуте < 4 баллов
- **Гипотермия,** ректальная температура ≤ 35 °C
- **Гипогликемия,**
- Концентрация сывороточного альбумина ≤ 25 г/л
- Нарастание угнетения ЦНС или судороги
- Тяжелая форма инфекционного заболевания
- Недоношенность/незрелость,
- Острый гемолиз - Гемолитическая анемия
- **Прием препаратов** – лазикс, дигоксин, седуксен, сульфаниламиды, индометацин, салицилаты, полусинтетические пеницилины, цефалоспорины
- Неадекватная терапия неонатальной желтухи или ее отсутствие

На токсичность билирубина для нейронов влияют

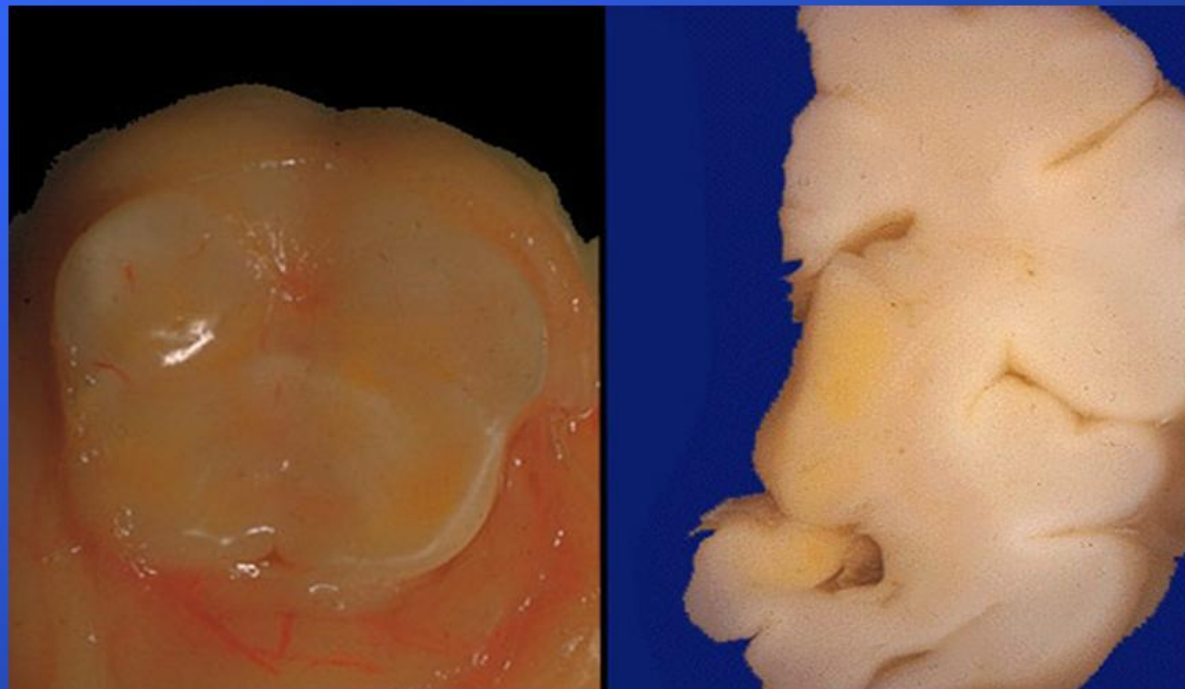
- Концентрация билирубина в ткани мозга
- Длительность экспозиции билирубина
- Билирубин более токсичен для развивающихся нейронов

Признаки ядерной желтухи (ЯЖ)

окрашивание базальных ядер,
ядер черепных нервов, мозжечка,
ствола мозга, гипокампа,
передних рогов спинного мозга.

**Сопровождается развитием некроза,
уменьшением нейронов и глии.**

ЯДЕРНАЯ ЖЕЛТУХА



Вероятность развития билирубиновой энцефалопатии у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде

Сывороточный уровень билирубина, мкМ/л:

340-425



20%

425-510



30-40%

685 и более



50% и более



Уровень билирубина, при котором существует высокий риск развития билирубиновой энцефалопатии у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде:

Масса тела:	билирубин, мкМ/л
2000-2490	более 298
1500-1999	более 256
1000-1499	более 205
Менее 1000	более 171

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- Острая форма
- Хроническая форма

Билирубиновая энцефалопатия (БЭ)

- Появление заторможенности, сонливости, вялости, снижения сосательного рефлекса, гипотонии (**ранние стадии** поражения центральной нервной системы).
- Повышенная раздражительность, гипертонус экстензорных мышц, крик высокой тональности, возможно повышение температуры в более **позднем периоде ЯЖ**.
- Опиистотонус, судороги, апноэ, монотонный пронзительный крик, глубокий ступор или кома (**поздние стадии** поражения центральной нервной системы при ЯЖ).
- **Хроническая БЭ** – атетоз, глухота, фиксация взгляда вверх, дисплазия зубов, отставание в умственном развитии.

Ядерная желтуха = хроническая, стойкая билирубиновая интоксикация

- Атетойдный церебральный паралич
- Нейросенсорная тугоухость
- Ограничение взора вверх
- Гипоплазия зубной эмали



МР томограмма: стрелки показывают
билатеральное усиление сигнала в globus pallidus

ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА

- **Первый год жизни:** мышечная гипотония, активные глубокие сухожильные рефлексy, безусловные тонические шейные рефлексy, задержка моторного развития
- **После первого года жизни:** двигательные нарушения (хореоатетозы, бализмы, тремор), направленный вверх взор, сенсорнейральная глухота, нарушения синтеза зубной эмали

Последствие билирубинового поражения мозга



Показания к фототерапии и обменному переливанию крови у новорожденных детей 24-168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела при рождении (в граммах)	Фототерапия	ОПК
<1500	*85-140 мкмоль/л	*220-275 мкмоль/л
1500-1999	*140-200 мкмоль/л	*275-300 мкмоль/л
2000-2500	*190-240 мкмоль/л	*300-340 мкмоль/л
> 2500	*255-295 мкмоль/л	*340-375 мкмоль/л

* - наличие отягощающих факторов.

УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА
МЕНЕЕ 50 МКМОЛЬ/Л

УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА
**БОЛЕЕ 50
МКМОЛЬ/Л**

УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА
**БОЛЕЕ 80
МКМОЛЬ/Л**

НАЧАТЬ ФОТОТЕРАПИЮ
в последующем согласно номограммы

Тепловая защита
Осмотр каждые 8-12 часов
Кормление
8-12 раз/сутки без ночного
перерыва,
докорм сцеженным
молоком
и/или
инфузионная терапия

**ЧЕРЕЗ 4 ЧАСА ОПРЕДЕЛИТЬ
ОБЩИЙ БИЛИРУБИН
СЫВОРОТКИ
РАСЧЕТ ПОЧАСОВОГО
ПРИРОСТА БИЛИРУБИНА**

**ОПРЕДЕЛИТЬ
ГЕМАТОКРИТ,
ЭРИТРОЦИТЫ,
ГЕМОГЛОБИН,
РЕТИКУЛОЦИТЫ**

**Подготовить ОЗПК,
а так же при**
почасовом приросте по:
Rh фактору – 7 мкмоль/л
группе ABO – 10 мкмоль/л
анемии Hb – менее 100 г/л
Ht – менее 35 %
**(в первые сутки
не зависимо от Br)**

Соотношение
билирубин/альбумин

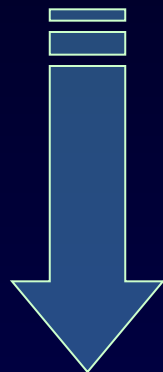
< 1250	г = 6,8
1250,0-1499	г = 8,8
1500,0-1999	г = 10,2
2000,0-2500	г = 11,6
≥ 2500	г = 12,2

□ Согласно номограммы

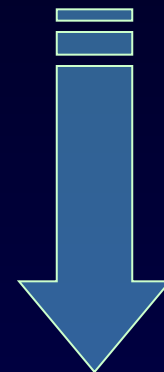
Физиологическая желтуха (непрямая гипербилирубинемия)

неосложненная

осложненная



- Время появления
- **Интенсивность**
- **Активность**
- Рефлекс
- **Размеры печени**
- **Размеры селезенки**
- Количество, цвет мочи
- Характеристики кала



Адекватное грудное
вскармливание

Дальнейшее наблюдение

- **Немедленно** при нарушении общего состояния начать фототерапию и определить общий билирубин сыворотки крови **или**
- Определить общий билирубин сыворотки крови и начать фототерапию согласно показаний номограммы
 - Адекватное грудное вскармливание
 - Дальнейшее наблюдение
 - Диагностика сопутствующих заболеваний

Выписка из истории болезни ребенка 1 месяца жизни.

по поводу - основной диагноз Семейно-переносимая

пожелтуха II ст.

Состояние

1. В связи с пожелтением кожных покровов, уровень Bil - 236 мкмоль/л, состояние не проводилось. В связи с отражением интенсивно желтого цвета кожных покровов.

4. Билирубин в крови с 10/мг - до 38, ама-
билирубин - 34 мкмоль/л 1,4 билирубин кр - 4,3
мкмоль/л 226,9 кр - 5,1 кг - 137 кг ± 1,27
кг ± 1,27 кг ± 1,27 кг ± 1,27 кг ± 1,27

ОАК, ОАМ, УЗИ органов брюшной полости в пределах нормы

Проведено лечение

~~1. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~2. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~3. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~4. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~5. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~6. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~7. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~8. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~9. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~
~~10. Фенотропин 7 мг/кг 10/мг 15 мг~~

УМЕНЬШЕНИЕ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ

- Грудное вскармливание рекомендуется всем доношенным или почти доношенным новорожденным (рекомендации класса В) (American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. Guidelines for Perinatal Care. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics, 2002: 220-224.)
- В течение первых нескольких дней жизни рекомендуется проводить 8-12 кормлений в сутки, увеличение частоты кормлений уменьшает вероятность и степень тяжелой гипербилирубинемии (рекомендации класса С) (De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breastfeeding and serum bilirubin concentration. Am J Dis Child 1982; 136:737-738.)

УМЕНЬШЕНИЕ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ

- Введение в рацион новорожденного воды или глюкозы приводит к уменьшению лактации у матери и, следовательно, росту уровня билирубина (Martin-Calama J, Bunuel J, Valero MT, et al. The effect of feeding glucose water to breastfeeding newborns on weight, body temperature, blood glucose, and breastfeeding duration. J Hum Lact 1997;13:209-213)
- Эффективность активированного угля показана только в эксперименте на мышах. Эффективность перпарата у детей не исследовалась (Davis DR, Yeary RA. Activated charcoal as an adjunct to phototherapy for neonatal jaundice. Dev Pharmacol Ther 1987;10:12-20)

БЛОКИРОВАНИЕ СИНТЕЗА БИЛИРУБИНА

- ААР рекомендует инфузию 0.5-1.0 г/кг иммуноглобулина при ГБН, если уровень билирубина нарастает и на 35-50 мкмоль/л ниже уровня ОЗПК

БЛОКИРОВАНИЕ СИНТЕЗА БИЛИРУБИНА

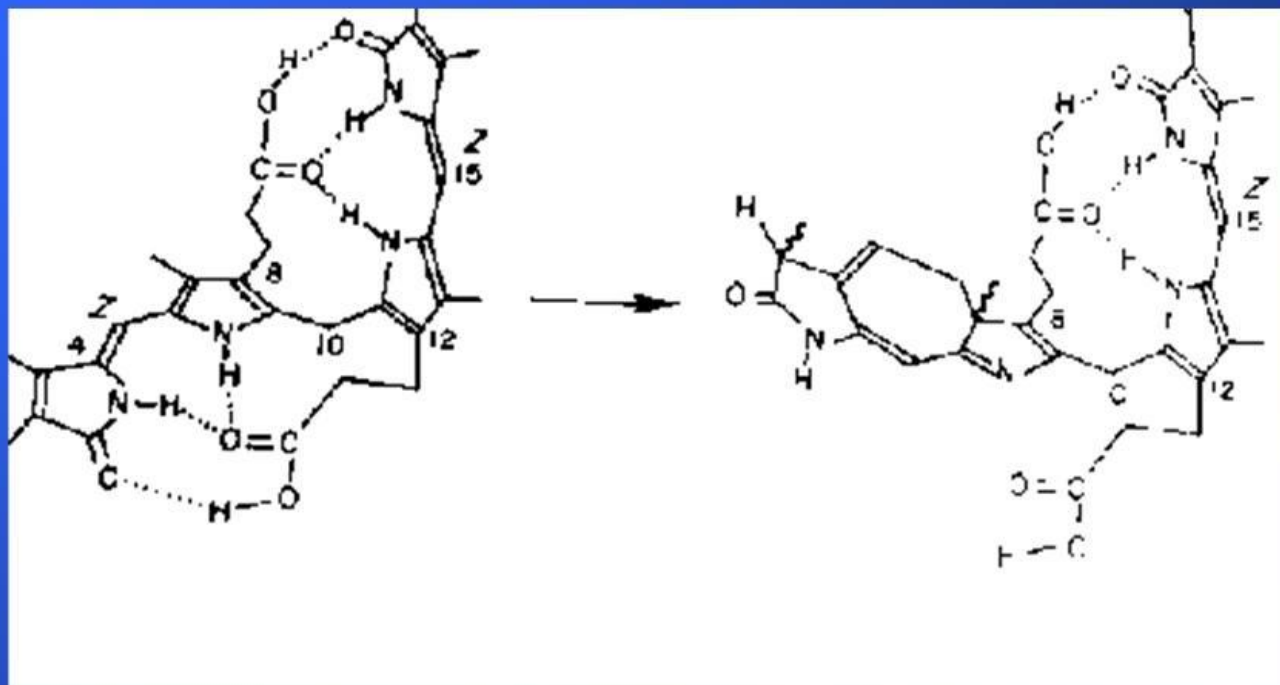
- Несмотря на достоверное снижение числа заменных трансфузий у новорожденных, получивших инфузию иммуноглобулина, малое число исследований и малая популяция исследованных новорожденных не позволяет рекомендовать метод к

рутинной клинической практике (Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

Фототерапия (1958 год)

- Пик поглощения Br – 450-460 нм.
- Лампы для фототерапии – 425-475 нм
(люминисцентные лампы 380-700нм – 20% эффективного спектра).
- Фотохимические реакции:
 - **Фотоизомеризация** (низкодозовое воздействие - несвязанный Br - в полярный, нетоксичный, за 12 часов – 20% от общего Br, легко включается в энтеропеченочную рециркуляцию);
 - **Структурная изомеризация** (люмирубин, водорастворим, нетоксичен, стоек, дозазависим);
 - **Фотоокисление** (клинико-лабораторного значения не имеет).

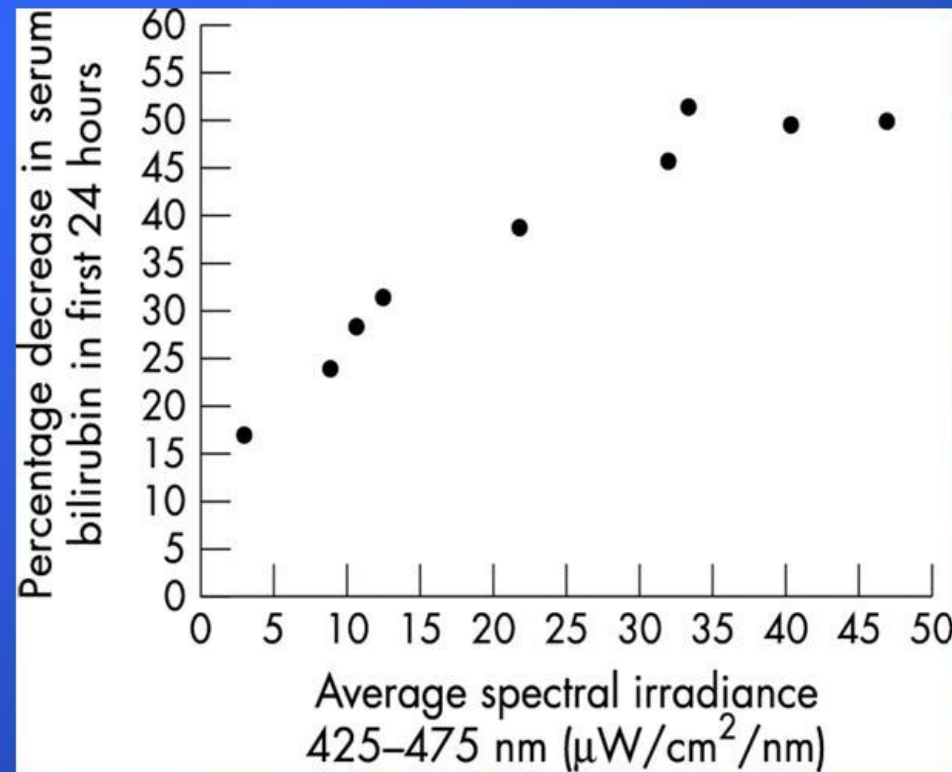
ФОТОТЕРАПИЯ



Основная цель фототерапии -

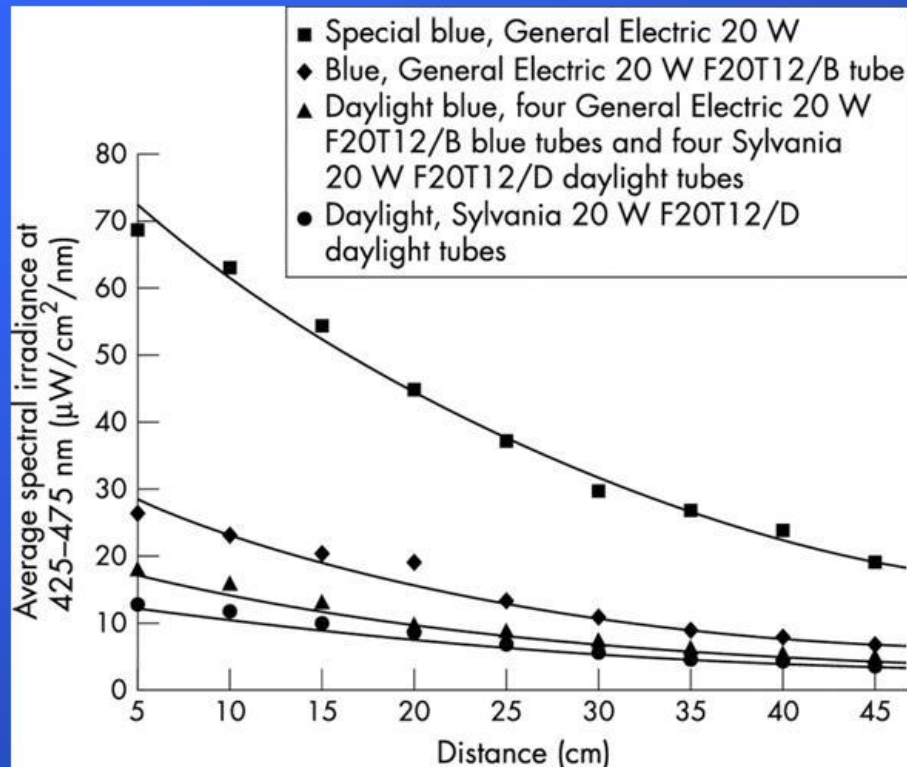
**ПРЕДОТВРАТИТЬ
ОПЕРАЦИЮ ЗАМЕННОГО
ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

ФОТОТЕРАПИЯ



Эффективность
фототерапии
зависит от
мощности источ
ника света

ФОТОТЕРАПИЯ



- Мощность излучения зависит от расстояния от излучателя до поверхности кожи больного

ФОТОТЕРАПИЯ

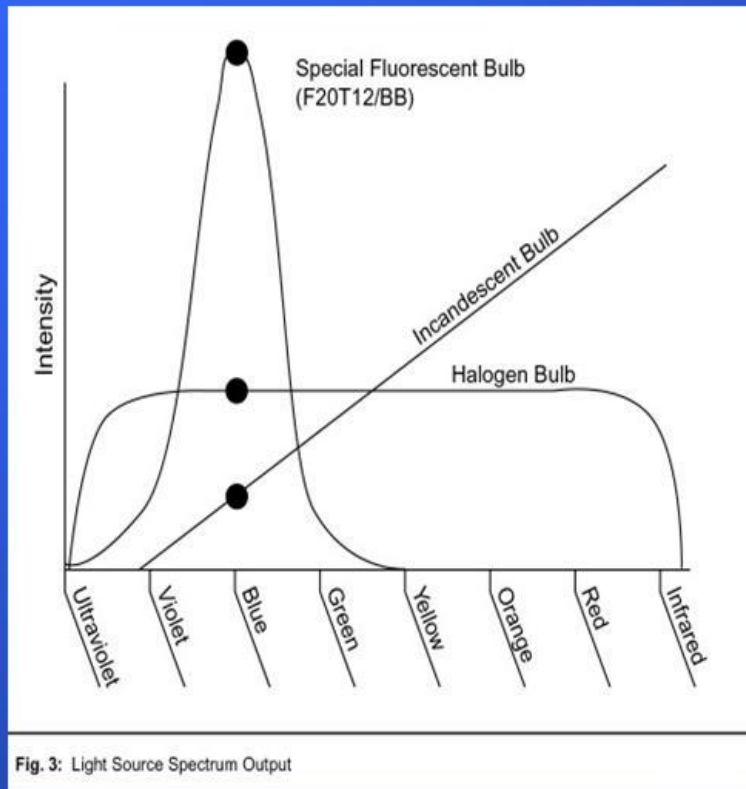


Fig. 3: Light Source Spectrum Output

- Мощность излучения зависит от типа источника света

ФОТОТЕРАПИЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ЛАМПОЙ



- Должны использоваться лампы с маркировкой F20 T12/BV (General Electric) или PL52/20W (Phillips)
- Мощность 6-12 мкВт/см²/нм





- В аппарате используются 2 лампы белого света (для освещения) и 4 лампы фототерапии синего света.
- Мощность излучения на расстоянии 30 см составляет $43 \text{ мкВт/см}^2/\text{нм}$.
- позволяет отслеживать ресурс ламп фототерапии (синего света) для их своевременной замены.
- Производитель рекомендует менять эти лампы через 1000 часов использования.

СИСТЕМА BILIBLANKET



- Галлогеновая лампа находится в основном модуле
- Свет передается по оптоволокну к подушке
- Маленькая площадь поверхности
- Мощность до 50 мкВт/см²/нм
- Может использоваться для домашней фототерапии



- Высокоинтенсивный
 - постоянный
 - равномерный
- терапевтический свет
- С **высокоинтенсивной галогеновой лампой**, специальными инфракрасными и ультрафиолетовыми фильтрами, встроенным вентилятором и термостатом безопасности, воздушным фильтром, и таймером.



- Новое поколение систем фототерапии основанных на **светодиодной и волоконно-оптической технологиях**
- Увеличенная площадь поверхности,
- Высокая спектральная плотность светового потока,
- Продолжительный **синий узкополосный светодиодный свет**

- Диапазон излучения 400—550 нм,
- излучение, относящееся к инфракрасным и ультрафиолетовым областям спектра, фильтруется посредством дихроического рефлектора фильтров.
- Интенсивность излучения Максимальная интенсивность: $45 \pm 11,25 \text{ мВт}/(\text{см}^2 \cdot \text{нм})^*$.
- Минимальная интенсивность: $19 \pm 4,75 \text{ мВт}/(\text{см}^2 \cdot \text{нм})^*$.
- Аппарат рассчитан на непрерывную работу
- Галогеновая лампа-Кварцгалогеновая, 12 В, 100 Вт.
- Срок службы: **800 часов** в среднем при температуре 25 °С при высокой интенсивности излучения и непрерывной эксплуатации.

СИСТЕМА NEOBLUE



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

- Высокая интенсивность фототерапии: 30-40 микроватт (на расстоянии 38 см от ребенка диаметр светового пятна составляет 20 см);
- Направленный холодный свет при **меньшей теплопередаче в сравнении с стандартными источниками света** (лампочка находится в блоке источника света, вдали от больного);
- Гусёк и световод: подвижный гусёк позволяет легко позиционировать световод, который поставляет световой поток непосредственно на пациента.
- Световые фильтры: инфракрасный и ультрафиолетовый





понижает уровень билирубина в крови на 20% эффективнее традиционных ламп фототерапии

- экономия места в палате, процесс фототерапии протекает непрерывно, в т. ч. во время пеленания и кормления.
- **одновременный эффект подогрева** новорожденного
- **отсутствие рассеивания излучения** (более выраженный терапевтический эффект)
- **не раздражает слизистую глаз** матери, новорожденного и мед. персонала

Основной метод лечения непрямой гипербилирубинемии- фототерапия





- обеспечивает быстрое и надежное **измерение светового излучения системы фототерапии**
- может использоваться с флуоресцентными, галогеновыми или волоконно-оптическими источниками излучения.

Фототерапия

- Степень снижения B_r при фототерапии **оценивают только по уровню в сыворотке.**
- Обязателен **контроль массы** тела (у доношенных – 1 раз/сутки, у недоношенных – 2 раза/сутки).
- **Контроль температуры** тела (36,5-37,5°C) и температуры кювеза.
- **Грудное вскармливание** не реже 8 раз/сутки.
- **Дополнительный объем** жидкости – 10% или 1мл/кг/час.
- Использование **«интенсивной»** фототерапии (2 источника, экранирование).



Побочные действия фототерапии

- Неощутимые потери жидкости
(мах 40% у доношенных, 190% у недоношенных).
- Диарея (увеличение желчных солей)
- Эритема/ожоги
- Синдром бронзового ребенка
- Снижение кальция
- Нарушения со стороны сетчатки
- Разрушение растворов АМК (алюминевая фольга)

Побочные эффекты фототерапии

- **Синдром загорелой кожи** → наблюдение
(индукция синтеза меланина)
- **Синдром «бронзового ребенка»** → отмена
(накопление продуктов фотоокисления прямого билирубина)
- **Диарея** → наблюдение
(активация секреторной функции кишечника)
- **Гемолиз** → отмена
(повреждение циркулирующих эритроцитов)
- **Эксикоз** → Восполнение ОЦК
(повышение потери жидкости)
- **Кожная сыпь** → наблюдение/отмена
(образование и выорос гистамина)

Brenda H. Morris et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. N Engl J Med. October 2008; 359(18):1885-1896.

- В настоящее время среди неонатологов нет единого мнения о том, способна ли агрессивная фототерапия (АФТ) предотвратить нейротоксические эффекты билирубина, и имеет ли она преимущества перед консервативной фототерапией (КФТ) у новорождённых с экстремально низкой (≤ 1000 г) массой тела (ЭНМТ).

КОММЕНТАРИИ

- Настоявшие указания относятся к интенсивной фототерапии, проводимой в условиях стационара
- Интенсивной считается фототерапия, при которой доза превышает 30 мкВт/см²/нм
- При уровне билирубина на 35-50 мкмоль ниже, чем указано в номограмме рекомендуется начинать обычную (домашнюю) фототерапию.

Brenda H. Morris et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. N Engl J Med. October 2008; 359(18):1885-1896.

- С сентября 2002 г. по апрель 2005 г. в 16 медицинских центрах США было проведено рандомизированное исследование **1 974 младенцев** с ЭНМТ в 12 - 36 часов жизни, которые подверглись либо АФТ (группа АФТ; n = 990), либо КФТ (группа КФТ; n = 984).

- АФТ
- ВР 501 - 750 г — при уровне билирубина ≥ 5 мг/dL.
- ВР 751 - 1000 г - при уровне билирубина ≥ 5 мг/dL в течение первых 7 дней после рождения и ≥ 7 мг/dL (120 $\mu\text{mol/L}$) в течение следующих 7 дней.
- КФТ
- ВР 501 - 750 г — при уровне билирубина ≥ 8 мг/dL (137 $\mu\text{mol/L}$) и
- ВР 751 - 1000 г - при уровне билирубина ≥ 10 мг/dL (171 $\mu\text{mol/L}$)
- Средние уровни излучения при фототерапии были 22 - 23 μW на квадратный сантиметр.
- Первичным результатом считался летальный исход или нарушение ПМР в 18 – 22 месяца СВ.
- Продолжительность фототерапии (99 ± 48 и 35 ± 31 часов; $P < 0,001$)

- Первичный результат (смерть или нарушение ПМР) был определён у 1 804 (91%) младенцев.
- Выводы:
 - АФТ по сравнению с КФТ **незначительно** снижает частоту летальных исходов и нарушений ПМР 18 – 22 месяца СВ.
 - АФТ **предпочтительнее** для младенцев с ВР 751 - 1000 г, так как имеет место существенное **снижение частоты нарушений ПМР без увеличения смертности** или других неблагоприятных результатов в 18 – 22 месяца СВ.
 - Для младенцев с ВР 501 - 750 г увеличение частоты летальных исходов на фоне АФТ перекрывает любые потенциальные выгоды от данного вида лечения.

КОГДА ПРЕКРАЩАТЬ ФОТОТРЕПАИЮ

- Зависит от времени начала фототерапии
- Обычно прекращают тогда, когда билирубин снизился менее 220 - 240 мкмоль/л
- Через сутки после окончания фототерапии следует проконтролировать уровень билирубина

ЗАМЕННОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

- Позволяет быстро элиминировать билирубин и циркулирующие антитела из кровотока
- Особенно эффективно у новорожденных с продолжающимся гемолизом
- Иногда требуются повторные процедуры
- Инфузия альбумина в дозе 1 г/кг в течение 1-4 часов до ОЗПК позволяет повысить эффективность операции на 20-30% (Odell GB, Cohen SN, Gordes EH. Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions. Pediatrics 1962;30:613-621)

Подготовка крови и плазмы.

- Использовать кровь, заготовленную **не позже 3 последних суток**.

В исключительных случаях можно использовать кровь, заготовленную не позже 5 суток.

- Кровь должна быть обследована на наличие возбудителей гепатита В и С, ВИЧ, сифилиса (реакция Вассермана).

Подготовка крови и плазмы.

- ГБН при Rh-несовместимости — использовать одногруппную с ребенком кровь Rh-негативной принадлежности или Rh-негативную эритромассу O (I) группы в плазме AB (IV) группы крови.
- ГБН с ABO — несовместимостью — использовать одинаковую с ребенком по Rh-фактору эритромассу O (I) группы в плазме AB (IV) группы.
- В urgentных случаях при неизвестной Rh-принадлежности крови ребенка используют Rh-негативную эритромассу O (I) группы в плазме AB (IV) группы.
- При одновременной несовместимости по Rh-фактору и ABO-системе использовать Rh-негативную эритромассу O (I) группы в плазме AB (IV) группы.
- Провести пробу на совместимость донорской крови с кровью ребенка и матери.

ОЗПК

- У доношенных новорожденных объем циркулирующей крови (ОЦК) составляет 80 мл/кг, у недоношенных новорожденных - 90-95 мл/кг
- При переливании **цельной крови** объем крови для переливания рассчитывается из расчета 160 мл/кг для доношенных новорожденных и 180-190 мл/кг для недоношенных новорожденных.
- Рекомендуется проведение простого заменимого переливания крови **в объеме двух ОЦК** или изоволемическое ЗПК в объеме двух ОЦК с **одновременным выведением крови из пуповинной (или другой) артерии и введением донорской крови в пуповинную (или другую) вену**. Такой вид ЗПК лучше переносится недоношенными новорожденными или новорожденными с отечной формой ГБН.

ОЗПК

- При переливании возобновленной крови расчет использованной эритроцитарной массы и плазмы крови проводится по одной из ниже приведенных формул:

- Формула 1

- $$\text{Количество эритромассы (мл)} = \frac{\text{Общий объем для ОЗПК} \times 0,5 (\text{желаемый Ht})}{0.7 (\text{Ht эритромассы})}$$

- Формула 2

Количество плазмы = Общий объем для ОЗПК - объем эритромассы

- Формула 3

Если невозможно определить гематокрит, соотношение между плазмой и эритроцитами ориентировочно составляет 1 : 2,5

- Гематокрит крови для переливания должен составлять 45-50%
- Температура крови для переливания должна быть 37°C

Подготовка к проведению ОЗПК.

Практические аспекты проведения ОЗПК

- Перед проведением ОЗПК необходимо **определить группу и Rh-принадлежность донорской крови, ее гематокрит, провести пробы на групповую, индивидуальную и биологическую совместимость.**
- **Взвесить** ребенка
- Перед началом заменного переливания следует **аспирировать содержание желудка**
- Ввести катетер в пуповинную вену на глубину до получения обратного тока крови. Зафиксировать катетер.

Подготовка к проведению ОЗПК.

Практические аспекты проведения ОЗПК

- В первой и последней порции выведенной крови определить уровень общего билирубина сыворотки
- Во время проведения ОЗПК желательно **продолжать фототерапию**
- Во время проведения ОЗПК необходимо **измерять температуру тела ребенка минимум 1 раз в час**
- Во время проведения ОЗПК проводить контроль частоты дыхания, ЧСС, АД и сатурации (при возможности), диурезу не реже 1 раза в час
- **Кровь выводить и вводить равными объемами:**
 - По 5 мл у детей с весом до 1500,0 грамм
 - По 10 мл у детей с весом 1500,0-2500,0
 - По 15 мл у детей с весом 2500,0- 3500,0
 - По 20 мл у детей с весом больше 3500,0

Подготовка к проведению ОЗПК.

Практические аспекты проведения ОЗПК

- Скорость введения крови 3-4 мл/мин.
- После введения каждых 100 мл крови необходимо ввести **2 мл 10% раствора кальция глюконата**.
- Учитывая высокий риск инфицирования ребенка во время проведения ОЗПК, с профилактической целью **после проведения переливания вводится антибиотик**.
- В случае, если ребенок после ОЗПК не будет нуждаться в инфузионной терапии, необходимо вытянуть катетер и наложить давящую повязку на пуповинный остаток.
- В случае, если ребенок после ОЗПК будет нуждаться в проведении инфузионной терапии, необходимо закрепить катетер в вене.
- **После проведенного заменимого переливания крови рекомендуется проводить определение уровня билирубина, гематокрита, глюкозы крови и общий анализ мочи каждые 4-6 часов.**

Осложнения ОЗПК

- Гипокальциемия и гипомагниемия (цитрат)
- Гипогликемия
- Метаболический алкалоз/ацидоз (цитрат)
- Гиперкалиемия
- Осложнения со стороны ССС
- Кровотечения, тромбоцитопении
- Инфекции
- Гемолиз
- Трансплантант против хозяина
- Тромбоз воротной вены
- ЯНЭК

ОСЛОЖНЕНИЯ ОЗПК

- Тромбоцитопения
 - Тромбоз воротной вены
 - Язвенно-некротический энтероколит
 - Нарушения электролитного обмена
 - Инфекции
-
- Летальность - 2%
 - Тяжелые осложнения вывлены у 12%

Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns.
Pediatrics 1997;99:724-724.

Hsiao-Neng Chen et al. Exchange transfusion using peripheral vessels is safe and effective in newborn infants. Pediatrics. October 2008; 122(4): e905-e910.

- Заменное переливание крови через периферические сосуды у новорождённых с гипербилирубинемией безопасно и эффективно.
- Причинами ГБЕ, требовавшей ЗПК, были:
- идиопатическая ГБЕ у 52 новорождённых (43%),
- инфекция, подтвержденная бактериологической культурой (n = 7) или клинические признаками, и инфекция без подтверждения культурой (n = 18) у 25 (20%),
- гемолитическая болезнь с положительной пробой Кумбса у 7 (6%) пациентов,
- несовместимость по ABO у 18 (16%),
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы у 21 (17%).

- ЗПК через периферические сосуды – эффективная и безопасная альтернатива ЗПК через вену пуповины у новорождённых с ГБЕ.
- Данная техника ЗПК минимизирует ятрогенные риски и особенно показана недоношенным и больным новорождённым.
- Ограничения настоящего исследования стали единственным центром изучения, ретроспективный характер и относительно маленький типовой размер.
- Авторы считают, что необходимы дополнительные мультицентровые исследования для подтверждения эффективности и безопасности ЗПК через периферические сосуды, особенно у нестабильных и недоношенных новорождённых.

**Максимальный безопасный уровень
общего билирубина (мг/дл) =
[альбумин(мг/дл) X фактор**

Факторы риска	X фактор
Срок гестации ≥ 38 недель	8.0
35-37 6/7 or ≥ 38 недель гемолитическая болезнь	7.2
35-37 6/7 недель с факторами риска или гемолитической болезнью	6.8

ФЕНОБАРБИТАЛ

- Использовался с середины 60-х годов для усиления конъюгации и экскреции билирубина
- Последние исследования показывают, что у крыс фенобарбитал угнетает оксидативный метаболизм билирубина в нервных клетках и, следовательно, увеличивает его

нейротоксичность (Hansen TW, Tommarello S. Effect of phenobarbital on bilirubin metabolism in rat brain. Biol Neonate 1998;73:106-111)

Жовтяниця, що викликана підвищеним утворенням білірубіну (некон'югована гіпербілірубінемія)	Жовтяниця, що викликана зниженою кон'югацією білірубіну (переважно некон'югована гіпербілірубінемія)	Жовтяниця, що викликана зниженою екскрецією білірубіну (переважно з підвищеною прямою фракцією білірубіну)
А. Гемолітичні причини В. Негемолітичні причини	<u>Спадкові</u> (хвороба Кріглера-Найяра, тип 1 та 2, синдром Люцея Дрісколла, синдром Жільбера) <u>Ендокринопатії</u> (гіпотіреозидизм) <u>Жовтяниця новонароджених, що знаходяться на грудному вигодовуванні</u>	<u>Гепатоцелюлярні захворювання:</u> Токсичні , Інфекційні Метаболічні <u>Парентеральне харчування</u> <u>Синдром згущення жовчі</u> <u>Спадкові прямі гіпербілірубінемії</u> <u>Обструкція відтоку жовчі (біліарна атрезія):</u> позапечінкова внутрішньопечінкова

- При первой беременности иммунизируются 1 - 10% женщин.
- При последующей беременности резус-положительным плодом риск иммунизации также составляет 10%.
- Диагноз резус-сенсibilизации ставится на основании обнаружения в сыворотке крови резус-антител.
- Антитела делят на "полные" и "неполные".
- "Полные" антитела относятся к IgM, не проникают через плаценту и не играют существенной роли в развитии ГБП.
- "Неполные" антитела (блокирующие и агглютинирующие) представляют собой IgG, легко проникают через плаценту и являются причиной развития ГБП.

- Об уровне иммунизации пациентки свидетельствует титр антител. Титр антител соответствует наибольшему разведению сыворотки, при котором она еще способна агглютинировать резус-положительные эритроциты (титр антител может быть равен 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 и т.д.).
- Титр антител в течение беременности может нарастать, оставаться без изменений, снижаться,
- иногда наблюдается скачкообразное изменение титра.

УЗС признаки ГБП

- При ГБП по мере нарастания тяжести заболевания наблюдается увеличение толщины плаценты.
Превышение нормальной для данного срока беременности толщины плаценты на 0,5—1,0 см – ранний признак ГБП.
- Многоводие, увеличение размеров печени и селезенки плода.
- Отечная форма ГБП - выраженная плацентомегалия (до 6,0—8,0 см), гепато-спленомегалия, асцит, многоводие, кардиомегалия и перикардальный выпот, гидроторакс, повышенная эхогенность кишечника вследствие отека его стенки, отек подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода.
- Дополнительный УЗ критерий тяжести заболевания плода - расширение вены пуповины (более 10 мм).

Наиболее распространенным инвазивным методом диагностики ГБП является трансабдоминальный амниоцентез.

- Показания к амниоцентезу:
- отягощенный акушерский анамнез (анте-, интра- или постнатальная гибель детей от тяжелых форм ГБ);
- наличие детей, перенесших заменное переливание крови (ЗПК) в связи с ГБ;
- обнаружение ультразвуковых маркеров ГБП;
- уровень титра антител 1:16 и выше.

- В околоплодных водах определяются оптическая плотность билирубина (ОПБ), группа крови плода, проводятся тесты, свидетельствующие о зрелости легких плода.
- Лечение гемолитической болезни плода. Методы выбора - **внутриутробное переливание крови** (ВПК), плазмаферез и гемосорбция у беременных с резус-сенсibilизацией проводят с 18—20-й недели беременности с интервалом 2 нед., **кесарево сечение позволяет избежать дополнительной травматизации плода во время родов.**

Прямая реакция Кумбса

- к эритроцитам ребенка (предварительно отмытым изотоническим раствором хлорида натрия) прибавляют специфическую антиглобулиновую сыворотку.
- При появлении через 5 мин агглютинации реакция считается положительной.

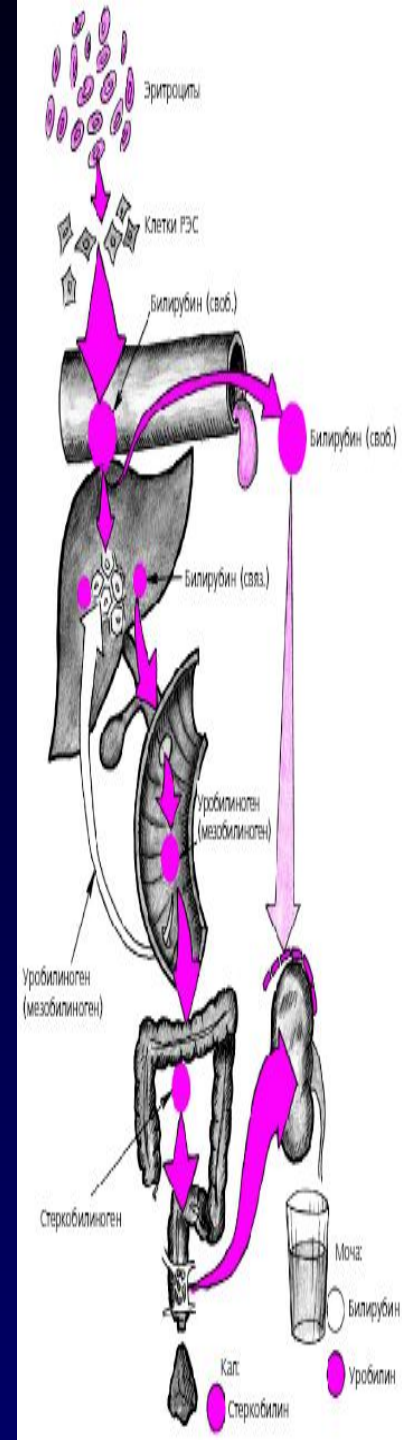
Основные лабораторные признаки желтух различного происхождения

Лабораторные признаки	Виды желтух		
	Паренхиматозная	Механическая	Гемолитическая
Билирубин в крови	Прямой и непрямой повышены	Прямой повышен	Непрямой повышен
Билирубин в моче	Имеется	Имеется	Отсутствует
Уробилин в моче	Имеется (мезобилиноген)	Отсутствует	Имеется (стеркобилиноген)
Стеркобилин в кале	Имеется, но может быть снижен	Отсутствует	Имеется

Желтухи, вызванные повышенным образованием непрямого билирубина

А. Гемолитические причины

- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного с изоиммунизацией по резусу, системе ABO, другими антигенами
- **Повышенный гемолиз, который вызван принятием медикаментов** (витамин К, пенициллин, левомецетин, сульфаниламиды, нитрофураны, парацетамол, ацетилсалициловая кислота, окситоцин, метиленовый синий, антигистаминные препараты, аскорбиновая кислота, применяемые у матери).
- **Наследственные гемолитические анемии.**



Классификация наследственных гемолитических анемий, сопровождающихся непрямыми гипербилирубинемиями у новорожденных

- **Эритроцитарные мембранопатии (пикноцитоз, микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.)**
- **Эритроцитарные энзимodefициты (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексокиназы, врожденная эритропоэтическая порфирия)**
- **Гемоглобинопатии — дефекты структуры (серповидно-клеточная анемия) синтеза гемоглобина (талассемии), гема (врожденные эритропорфирии)**

Диагностический алгоритм гемолитических анемий, сопровождающихся непрямыми гипербилирубинемиями

- **составление родословной**
- **спленомегалия**
- **мазок периферической крови на морфологию эритроцитов**
(кривая Прайса—Джонса, расчет толщины, индекса сферичности, среднего объема эритроцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроците).
- **количество ретикулоцитов,**
- **осмотическая резистентность эритроцитов.**

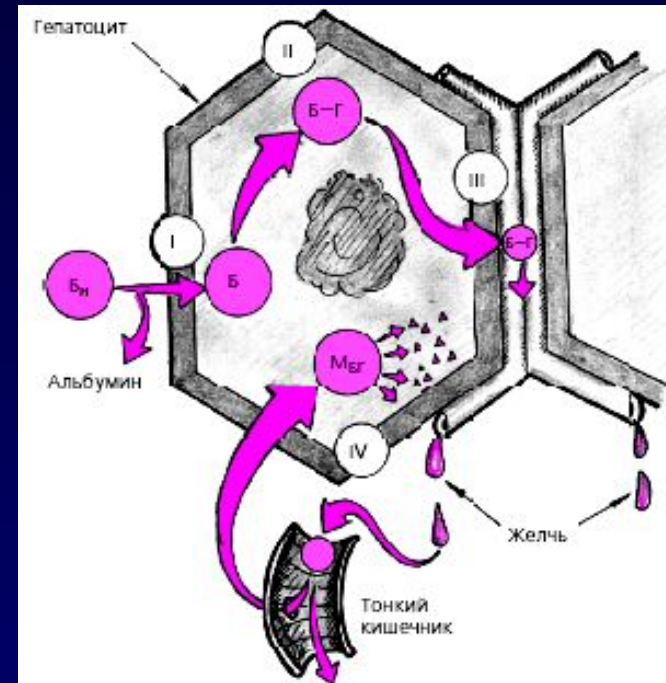
В. Негемолитические причины

- **Секвестрация крови (кровоизлияния, гемангиомы) $1 \text{ г Hb} = 34 \text{ мг НБ}$**
- **Полицитемия**
- **Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (атрезия тонкой кишки; пилоростеноз; болезнь Гиршпрунга; желтуха, связанная с грудным вскармливанием)**
- **Иммунопатологические болезни матери: аутоиммунная гемолитическая анемия, красная волчанка**

Жовтяниця, що викликана підвищенням утворенням білірубіну (некон'югована гіпербілірубінемія)	Жовтяниця, що викликана зниженою кон'югацією білірубіну (переважно некон'югована гіпербілірубінемія)	Жовтяниця, що викликана зниженою екскрецією білірубіну (переважно з підвищеною прямою фракцією білірубіну)
	<u>Спадкові</u>	<u>Гепатоцелюлярні</u>
А. <u>Гемолітичні причини</u> В. <u>Негемолітичні причини</u>	(хвороба Кріглера-Найяра, тип 1 та 2, синдром Люцея Дрісколла, синдром Жільбера) <u>Ендокринопатії</u> (гіпотіреоз) <u>Жовтяниця новонароджених, що знаходяться на грудному вигодовуванні</u>	<u>захворювання:</u> Токсичні , Інфекційні Метаболічні <u>Парентеральне харчування</u> <u>Синдром згущення жовчі</u> <u>Спадкові прямі гіпербілірубінемії</u> <u>Обструкція відтоку жовчі (біліарна атрезія):</u> позапечінкова внутрішньопечінкова

Желтухи, вызванные сниженной конъюгацией билирубина (неконъюгированная гипербилирубинемия)

- Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильбера)
- Дефекты конъюгации билирубина (синдромы Криглера—Наджара I и II типа, Люцей-Дрискола)
- Эндокринопатии (гипотиреоз)
- Желтуха новорожденных, находящихся на грудном вскармливании



Желтуха, связанная с грудным молоком

Желтуха, связанная с исключительно
грудным вскармливанием
(Breast Feeding Jaundice)

VS

Желтуха, связанная с особенностями
химического состава грудного молока
(Breast Milk Jaundice)

Особенности желтухи, связанной с исключительно грудным вскармливанием (отсутствием докорма и выпаивания в первые дни жизни)

- Предположительно, развивается вследствие первоначально недостаточного объема питания
- Начало на 2-4 день жизни; пик — на 3-6 день (>205 мкмоль/л)
- Снижается до < 51 мкмоль/л после 3-й недели жизни
- Встречается $\sim$ у 12% детей, получающих исключительно грудное вскармливание

Уровень билирубина, мг%



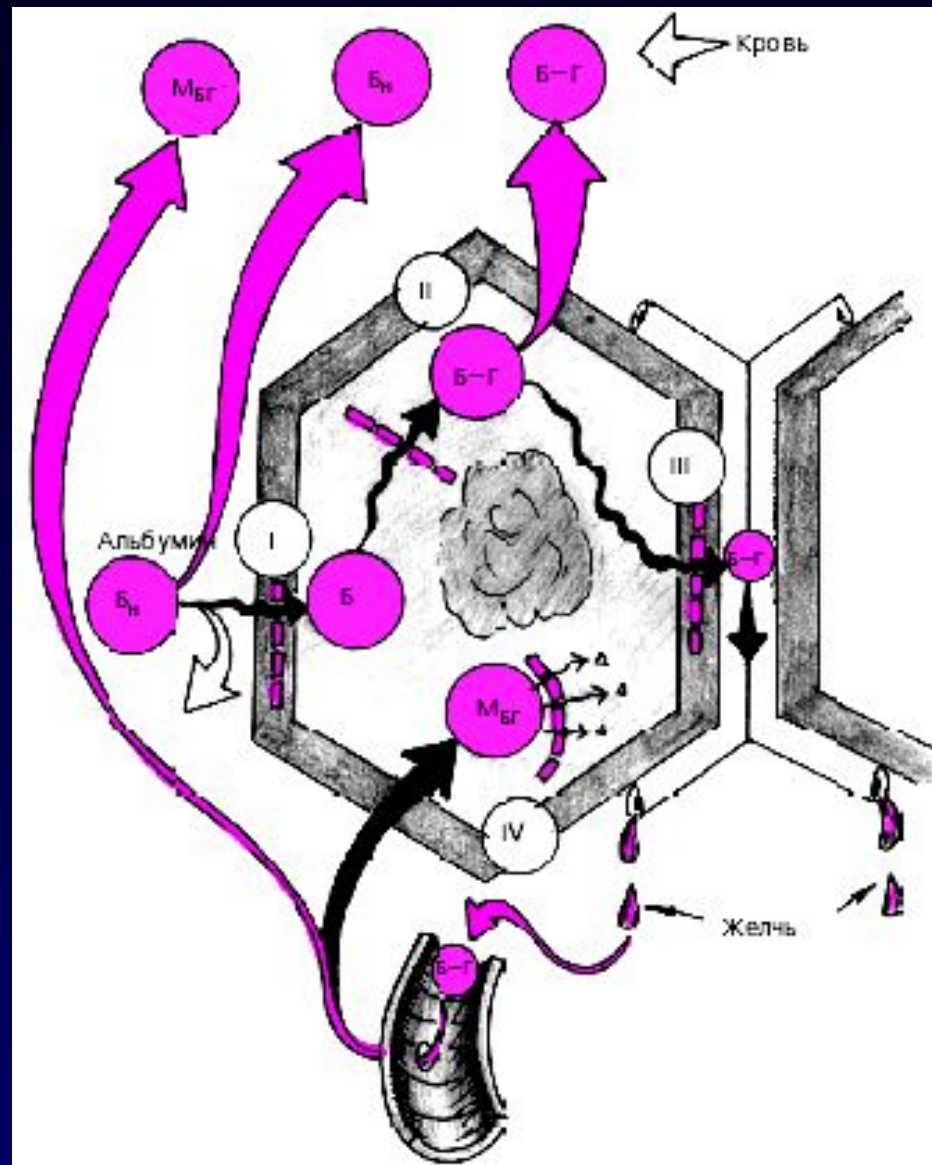
Желтуха, связанная с особенностями химического состава грудного молока

- Связывают с наличием в материнском молоке
 - 5- β pregnane-3 α , 20- β -diol или незэстерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, которые конкурентно ингибируют глюкуронилтрансферазу;
 - глюкуронидазы
- Начало - на 4-7 день; пик на 5-15 день (>171 мкмоль/л)
- Снижается до < 51 мкмоль/л после 9-й недели жизни
- Встречается $\sim$ у 2-4% детей, получающих грудное молоко

Критерии:		Синдром Жильбера	Синдром Криглера-Найара 1 типа	Синдром Криглера-Найара 2 типа
Билирубин (мкМ/л)		17-85	≥ 340	170-340
Г-ТФ		50%	0	10%
Ядерная желтуха		нет	да	редко
Наследственность		Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Эффект от фенобарбитала		да	нет	да

Жовтяниця, що викликана підвищенням утворенням білірубіну (некон'югована гіпербілірубінемія)	Жовтяниця, що викликана зниженою кон'югацією білірубіну (переважно некон'югована гіпербілірубінемія)	Жовтяниця, що викликана зниженою екскрецією білірубіну (переважно з підвищеною прямою фракцією білірубіну)
	<u>Спадкові</u>	<u>Гепатоцелюлярні</u>
А. <u>Гемолітичні причини</u> В. <u>Негемолітичні причини</u>	(хвороба Кріглера-Найяра, тип 1 та 2, синдром Люцея Дрісколла, синдром Жільбера) <u>Ендокринопатії</u> (гіпотіреоїдизм) <u>Жовтяниця новонароджених, що знаходяться на грудному вигодовуванні</u>	<u>захворювання:</u> Токсичні , Інфекційні Метаболічні <u>Парентеральне харчування</u> <u>Синдром згущення жовчі</u> <u>Спадкові прямі гіпербілірубінемії</u> <u>Обструкція відтоку жовчі (біліарна атрезія):</u> позапечінкова внутрішньопечінкова

Желтухи, вызванные сниженной экскрецией билирубина (повышенная прямая фракция билирубина)



Гепатоцеллюлярные заболевания

Первичные гепатиты

- Неонатальный идиопатический гепатит (гигантоклеточный гепатит).
- Гепатиты идентифицированной этиологии:
 - гепатит В;
 - краснуха;
 - цитомегалия;
 - токсоплазмоз;
 - Коксаки-вирус;
 - ЕСНО-вирус 14 и 19;
 - простой герпес и ветрянка-зостер;
 - сифилис;
 - листериоз;
 - туберкулез.
- Токсические гепатиты
- Системные инфекционные болезни, вызванные:
 - кишечной палочкой (сепсис или мочева инфекция);
 - пневмококками;
 - протеем;
 - сальмонеллой;
 - идиопатические диареи
- Кишечная непроходимость.
- Лекарственные препараты.
- Ишемический некроз.

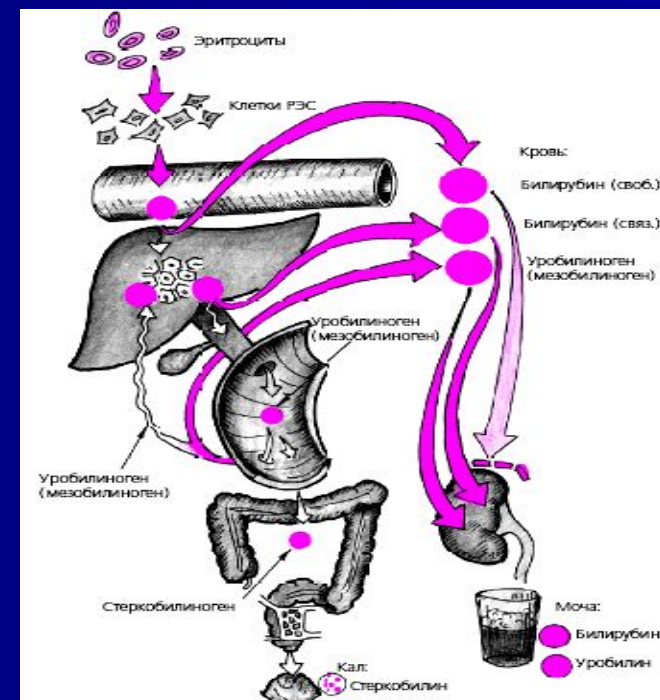
Гепатоцеллюлярные заболевания

- Метаболические расстройства:
 - Дефицит альфа - антитрипсина.
 - Галактоземия.
 - Тирозинемия.
 - Фруктоземия.
 - Гликогенная болезнь IV типа.
 - Болезни накопления липидов:
 - болезнь Ниманна-Пика;
 - болезнь Гоше;
 - болезнь Вольмана.
 - Цереброгепаторенальный синдром (синдром Цельвегера).
- Хромосомные заболевания (трисомия-18, 13).
- Гемохроматоз.
- Эндокринные нарушения (идиопатический гипопитуитаризм, гипотиреоз).

Желтухи, вызванные сниженной экскрецией билирубина (повышенная прямая фракция билирубина)

- **Обструкция оттока желчи (билиарная атрезия):**

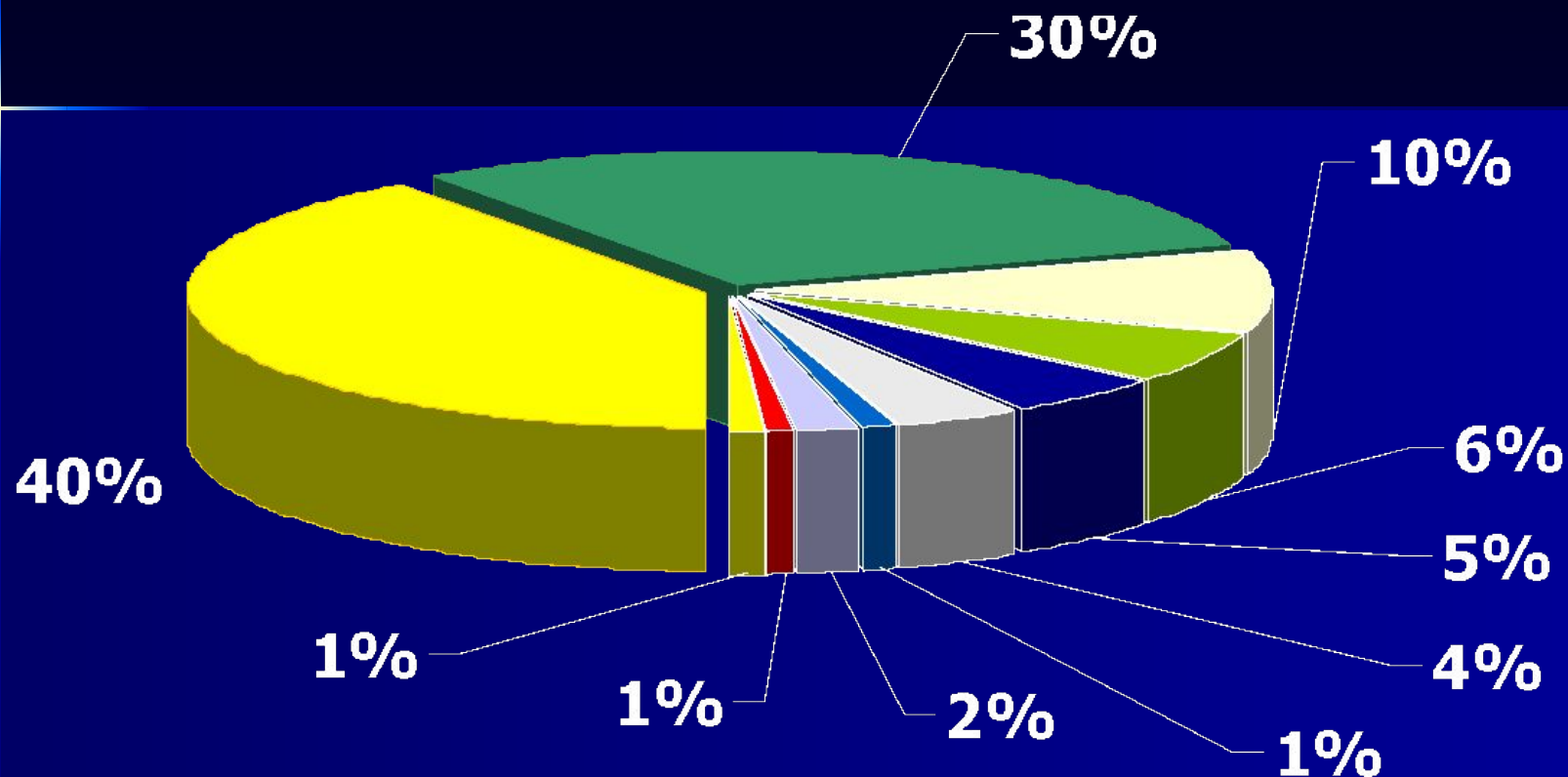
- **внепеченочная**
- **внутрипеченочная**



- Холестаз – задержка желчи в желчевыводящих путях из-за нарушения ее образования, экскреции, выделения (от гепатоцита до Фатерова соска)



Причины холестаза у новорожденных



■ идиопатический
■ дефицит альфа 1 антитрипсина
□ артериопеченочная дисплазия
■ герпес, краснуха
■ галактоземия

■ ВНЕпеченочная АЖП
■ сифилис
■ ЦМВ
■ токсический, септический
■ кистофиброз

Гепатоцеллюлярные заболевания

Нарушения экскреции билирубина в желчевыводящих путях

Внепечечный холестаз

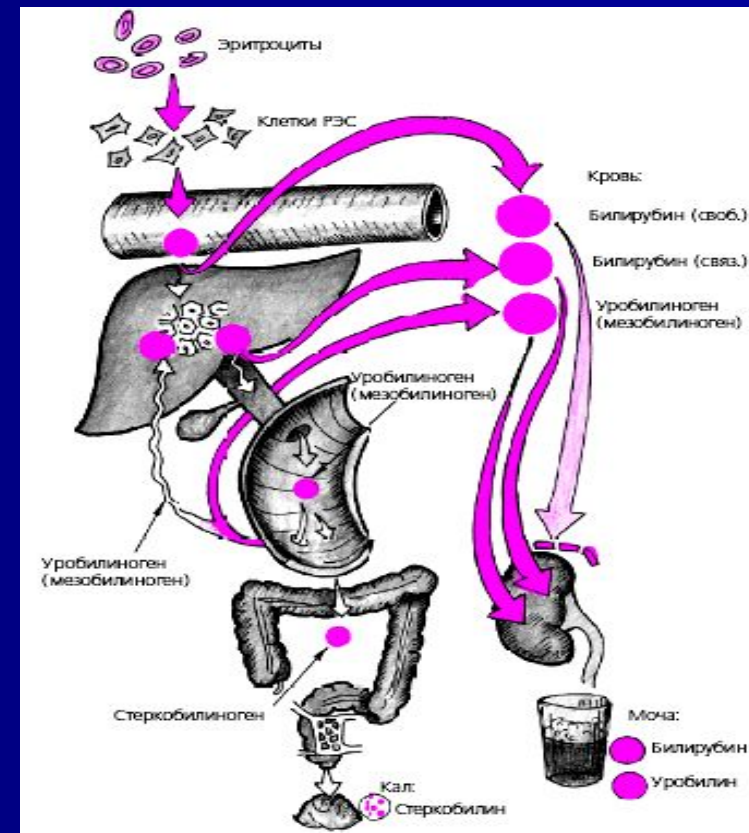
- Атрезия внепеченочных ЖП
- Внепеченочный стеноз или киста общего желчного протока.
- Синдром «желчной пробки» (синдром сгущения желчи).
- Муковисцидоз (кистофиброз).
- Сдавление общего желчного протока (опухоль печени и желчных путей, лимфатический отек желчных путей).

Внутрипеченочный холестаз

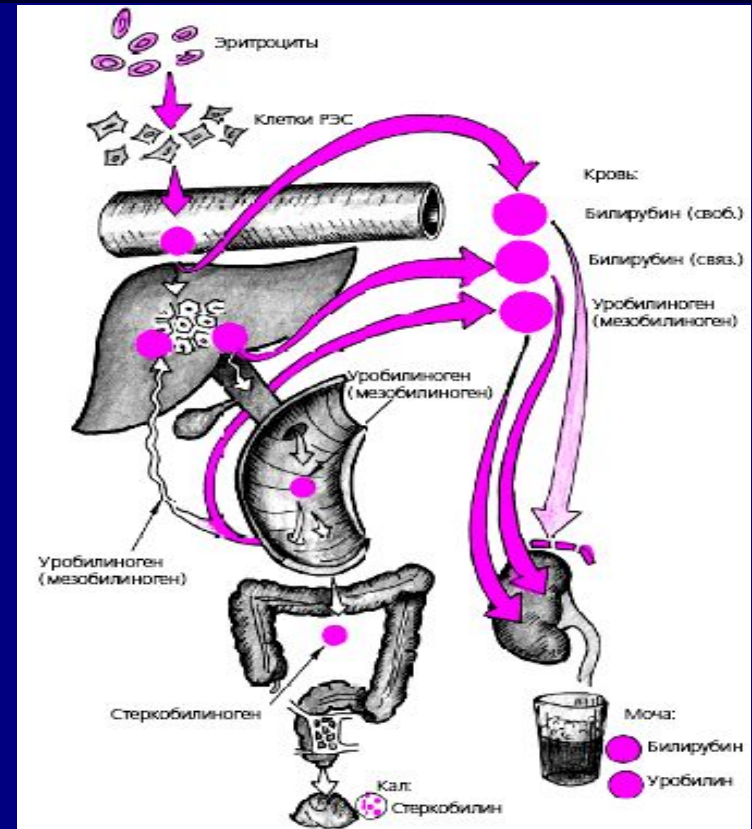
- Атрезия внутрипеченочных желчных путей:
 - Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз ПСВХ (б-нь Байлера 1,2,3 типы)
 - Внутрипеченочная атрезия желчных путей (несиндромальная форма).
- Муковисцидоз (кистофиброз).
- Полисплении-гетеротаксии синдром.
- Алажилля синдром (артериопеченочная дисплазия).
- Перинатальный склерозирующий холангит.
- Холестаз связанный с полным парентеральным питанием.

Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы новорожденного – неонатальный холестаз

- Зеленоватый оттенок желтухи.
- Постепенное увеличение размеров печени.
- Изменение консистенции паренхимы печени от эластичной до плотной.
- Ахолия кала.
- Темный оттенок мочи.
- Повышение прямой фракции Вг (более 15-20% от общей фракции).
- Увеличение уровней
 - холестерина,
 - β -липопротеидов (β -ЛП),
 - желчных кислот (ЖК),
 - щелочной фосфатазы (ЩФ),
 - гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ).



- Морфологическое исследование - сгустки желчи, пролиферация желчных протоков, отек портальных трактов и фиброз.



Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза является атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП):

- 1 : 3 500 – 1 : 20 000
- Дети с АВЖП рождаются доношенными без ЗВУР.
- Желтуха появляется на 2-3 сутки жизни, у 2/3 больных отмечается наличие «светлого промежутка» с последующим нарастанием и появлением зеленоватого оттенка желтухи к концу 1 месяца.
- Ахолия кала - наиболее ранний и постоянный клинический признак.
- Предшествует отхождение мекония.
- При рождении гепатомегалия отсутствует, последующее увеличение, изменение консистенции в течение первых 2 месяцев жизни.

19
%

6%

**Киста
в воротах печени**

3%

72
%

**Вся внепеченочная
система**



Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП):

- К возрасту 1 месяца жизни возможно развитие геморрагического синдрома
- Нарушение процессов всасывания витамина К в кишечнике.
- К возрасту 1-2 месяцев жизни формируется дефицит веса.

Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП):

- Ранний лабораторный признак - повышение **прямой фракции** билирубина
- Увеличение уровней
 - холестерина,
 - β -липопротеидов (β -ЛП),
 - желчных кислот (ЖК),
 - щелочной фосфатазы (ЩФ),
 - гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ)
 - - в динамике нарастают к 2-3 мес.
- **Ферменты цитолиза** умеренно повышаются с 2-3 недель жизни.
- **Белково-синтетическая функция печени** (альбумин, фибриноген, ПТИ) на ранних сроках болезни не изменяются.

Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП):

- **УЗИ:** желчный пузырь натошак не визуализируется или выявляется в виде «гиперэхогенного тяжа», иногда расширение внутрипеченочных желчных протоков, реже - кисты в воротах печени и спленомегалия.
- Гепатобилиарная сцинтиграфия (ГБС), магниторезонансная томография (МРТ), биопсия печени. (ГБС - **отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишечник** наряду с удовлетворительной поглотительной и накопительной функцией печени).

- Без хирургического лечения к 5-6 месяцам жизни - признаки портальной гипертензии, спленомегалия, кожный зуд, ксантомы, которые свидетельствуют о формировании билиарного цирроза печени.
- Лечение АВЖП - проведение операции по Касаи - портоэнтероэстромиа. Наиболее оптимальным считаются первые 2 месяца жизни.

- Послеоперационная профилактика и коррекция **инфекционных и склеротических изменений** желчевыводящей системы.
- Высокие дозы **преднизолона** внутривенно в течение первой недели (10, 8, 6, 5, 4, 3 и 2 мг/кг/сут), затем-2 мг/кг/сут перорально в течение 2-8 недель.
- **Антибактериальная терапия.**
- Для улучшения оттока желчи длительное использование **урсодезоксихолевой кислоты** (Урсофальк) из расчета 20 мг/кг/сутхи.

Гепатоцеллюлярные заболевания

Нарушения экскреции билирубина в желчевыводящих путях

Внепеченочный холестаз

- Внепеченочный стеноз или киста общего желчного протока.
- Сдавление общего желчного протока (опухоль печени и желчных путей, лимфатический отек желчных путей).
- Синдром «желчной пробки» (синдром сгущения желчи).
- Муковисцидоз (кистофиброз).

Внутрипеченочный холестаз

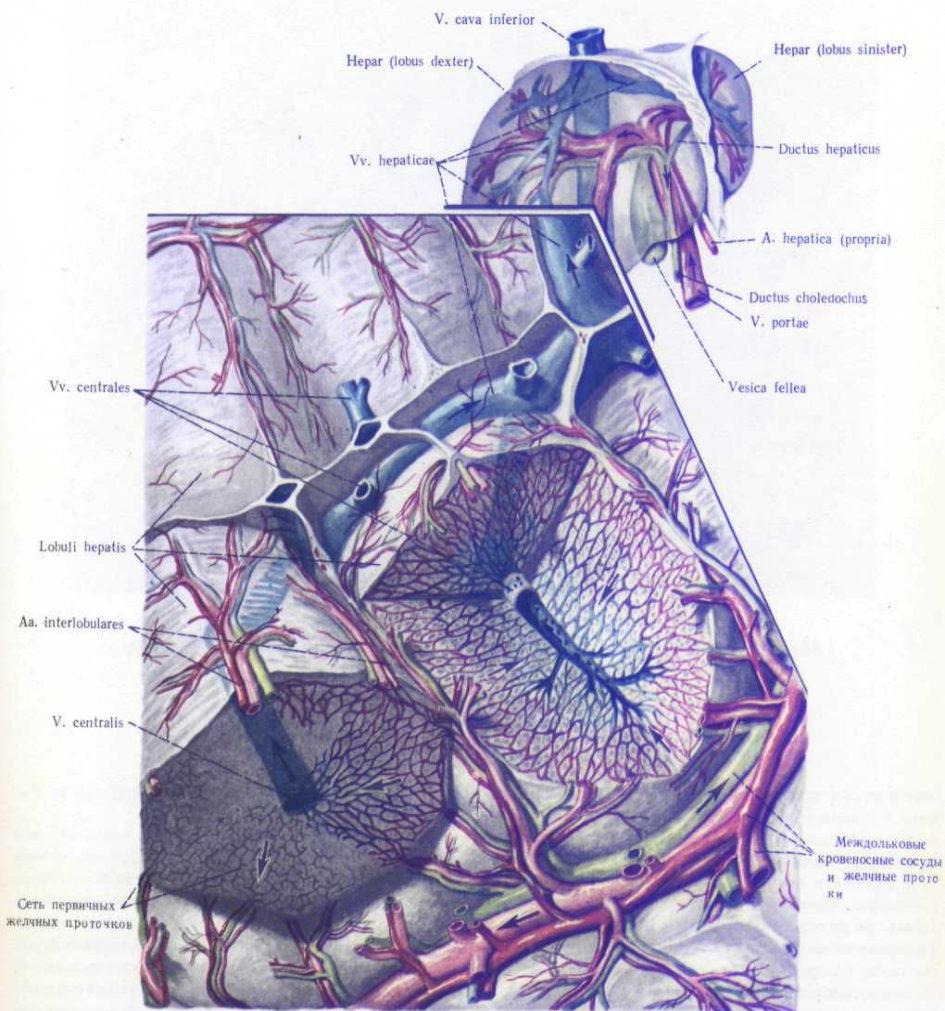
- **Атрезия внутрипеченочных желчных путей:**
 - Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз ПСВХ (б-нь Байлера 1,2,3 типы)
 - Внутрипеченочная атрезия желчных путей (несиндромальная форма).
- **Муковисцидоз (кистофиброз).**
- **Полисплении-гетеротаксии синдром.**
- **Алажилля синдром (артериопеченочная дисплазия).**
- **Перинатальный склерозирующий холангит.**
- **Холестаз связанный с полным парентеральным питанием.**

Внутрипеченочные
желчные ходы

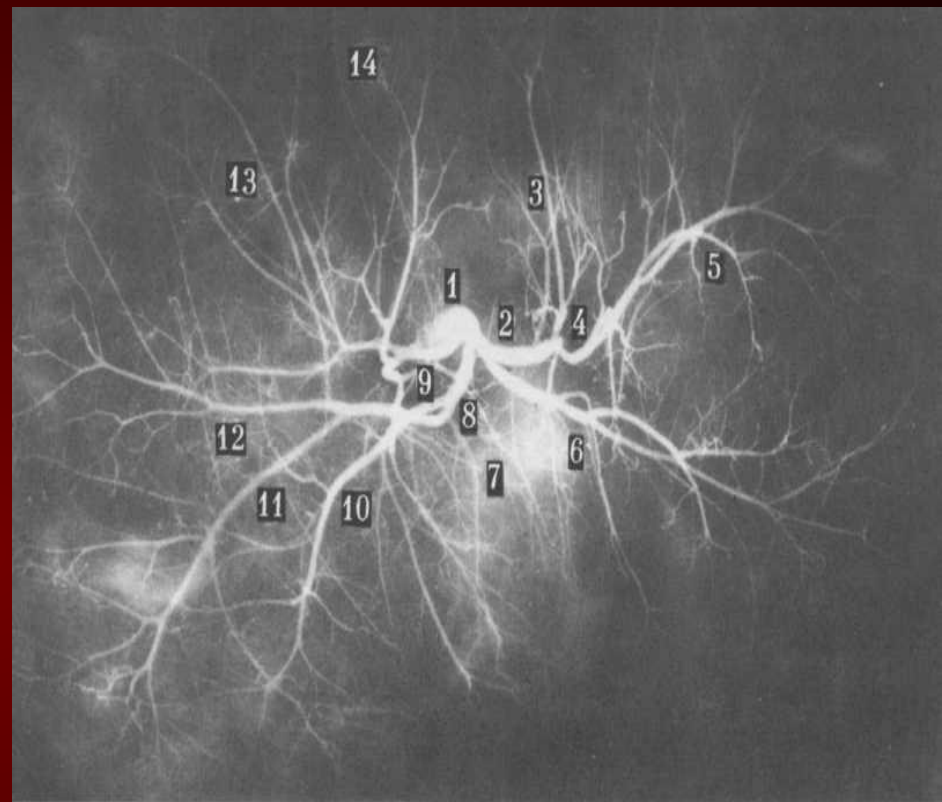
ГГТ

Желчные кислоты

- Фермент ГГТ является мембраносвязанным, локализующимся преимущественно в **эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков**.
- Основным **стимулов** для его **выделения** служат ЖК.
- Заболевания при которых ЖК **не поступают** во **внутрипеченочную желчевыводящую систему**, не будут сопровождаться **повышением** уровня данного фермента.
- В большинстве случаев **низкий уровень ГГТ** сочетается с **низким уровнем холестерина сыворотки крови**.



465. Дольки печени (схема).



467. Внутривнутрипеченочные желчные протоки (препарат Н. Лебединца).
(Фотография рентгенограммы; увеличение $\frac{2}{3}$.)

- | | |
|--|--|
| 1 – общий печеночный проток | 9 – верхний основной проток правой доли |
| 2 – левый печеночный проток | 10 – верхний задний проток правой доли |
| 3 – нижний и верхний протоки квадратной доли | 11 – нижний задний угловой проток правой доли |
| 4 – передний (основной) проток левой доли | 12 – нижний основной проток правой доли |
| 5 – верхний проток левой доли | 13 – нижний передний угловой проток правой доли |
| 6 – задний (основной) проток левой доли | 14 – околопузырный проток (залегает подбрюшинно в правом пузырно-печеночном углу), |
| 7 – правый проток хвостатой доли | |
| 8 – нижний основной проток правой доли | |

Дифференциальная диагностика вне и внутрипеченочного холестаза у новорожденных

Показатели	Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз
Стойкость ахолии кала	Стойкая	Непостоянная
Уровень ГГТ гаммаглутаминтран сферазы	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ , ☐ или N
Визуализация ЖП при УЗИ	Нет	Есть

Таблица 3.

Дифференциальная диагностика заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза или экскреции желчных кислот

непостоянный характер ахолии стула, низкий ГГТ
и визуализация желчного пузыря при УЗИ.

ЖК сыворотки крови и желчи, (наличие кожного зуда)

↑ В КРОВИ и ОТСУТСТВИЕ В
ЖЕЛЧИ ЖК, КОЖНЫЙ ЗУД

ОТСУТСТВИЕ В КРОВИ и ЖЕЛЧИ ЖК, ↑ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ
ПРОДУКТОВ ИХ СИНТЕЗА В КРОВИ, ОТСУТСТВИЕ КОЖНОГО
ЗУДА

НАРУШЕНИЕ
ЭКСКРЕЦИИ ЖК

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ЖК

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА, ПАТОЛОГИЯ ЦНС И ПОЧЕК, ПОВЫШЕНИЕ
ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ($\geq C22$) ЖИРНЫХ КИСЛОТ.

НЕТ

ДА

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ЖК, ВСЛЕДСТВИЕ
ФЕРМЕНТОПАТИИ

ПЕРОКСИСОМАЛЬНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

1. ПСКХ
1 типа (болезнь Байлера)
11 типа (синдром Байлера)
2. Доброкачественный
семейный внутрипеченочный
холестаз

1. ТГХК – синдром (дефицит 7- α -
гидроксилазы)
2. Дефицит Δ^4 -3-оксистероид-5- β -
редуктазы
3. Дефицит 3- β -гидрокси-
-C₁₇ стероид дегидрогеназы/изомеразы

1. Структурные нарушения
пероксисом
(синдром Целльвейгера)
2. Функциональные
нарушения пероксисом

Дифференциальная диагностика между заболеваниями, проявляющимися внутрипеченочным холестазом с высоким ГГТ у новорожденных детей.

Нарушение общего состояния

+

Патологические изменения со стороны других органов.

нет

да

Метаболические нарушения:

- Дефицит α -1-антитрипсина

Заболевания с преимущественным поражением внутрипеченочных ЖП:

- Синдром Алажиля
- Несиндромальная форма гипоплазии желчных протоков
- Перинатальный склерозирующий холангит
- Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз III типа (деф. MDR3 гена)

Инфекционные заболевания

Эндокринные нарушения

- Гипопитуитаризм,
- Гипотиреоз

Метаболические нарушения

- Галактоземия
- Тирозинемия
- Фруктоземия
- Неонатальный гемохроматоз
- Болезнь Нимана-Пика тип C
- Митохондриальная недостаточность

Хромосомные нарушения

Полное парентеральное питание

Токсическое действие лекарств

Идиопатический неонатальный гепатит

Идиопатический неонатальный гепатит

**Диагноз идиопатического
неонатального гепатита
устанавливается при исключении всех
известных причин развития синдрома
холестаза и выявлении
гигантоклеточной трансформации
гепатоцитов при гистологическом
исследовании биоптата печени.**

Синдром Алажиля

- **Выявление признаков внутриутробной гипотрофии** (весо-ростовой показатель для доношенных новорожденных, соответствие веса при рождении гестационному возрасту при преждевременных родах).
- **Выявление фенотипических особенностей** (широкий, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные, гипертелоризм, длинный прямой нос с утолщением на кончике, выступающий подбородок, редкая дерматоглифика)
- **ЭХО-КГ (периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии)**
- **Порок развития органа зрения** (задний или передний эмбриотоксон)
- **Рентген позвоночника - прямая проекция** (расщепление тел позвонков в виде «бабочки»).
- Реже встречаются аномалии мочевыделительной системы и других органов.

Рекомендуемый объем обследования новорожденных с прямой гипербилирубинемией (Halamek L.P., Stevenson D.K., 2002)

■ Функциональное состояние печени:

- Уровень билирубина и его фракций в сыворотке крови,**
- Общего белка и его фракций,**
- Активность трансаминаз (АСТ, АЛТ),**
- Щелочной фосфатазы,**
- Глютамилтрансферазы,**
- Уровень холестерина,**
- Уровни желчных кислот в сыворотке крови и моче,**
- Содержание α 1-антитрипсина,**
- Содержание α -фетопротейна.**

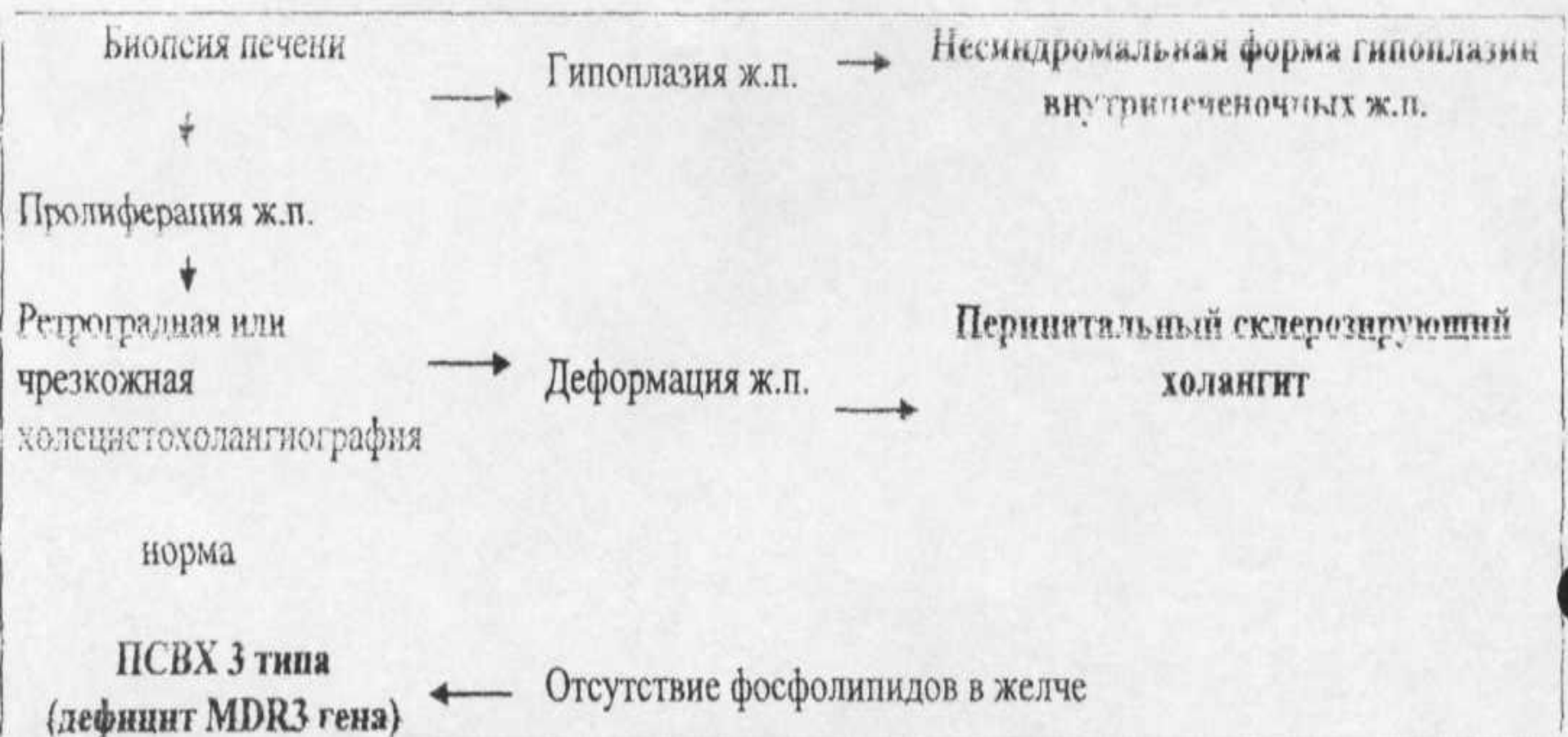
■ Гематологические тесты:

- Общий анализ крови,**
- Подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов,**
- Определение протромбинового времени и парциального тромбопластинового времени,**
- Прямой тест Кумбса,**
- Активность G6PD (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) эритроцитов ребенка.**

Рекомендуемый объем обследования новорожденных с прямой гипербилирубинемией (Halamek L.P., Stevenson D.K., 2002)

- **Тесты на выявление инфекционных заболеваний:**
 - Уровень IgM в пуповинной крови.
 - Иммунологические и ПЦР-тесты на выявление краснухи, цитомегалии, герпес-вирусов, токсоплазмоза (ВУИ) у матери и ребенка.
 - Вирусные культуры из носа, носоглотки, крови, стула, мочи и цереброспинальной жидкости.
- **Исследования мочи:**
 - Общий анализ мочи, включая определение белка и редуцирующих веществ.
 - Посев мочи.
 - Определение уровня билирубина и уробилиногена.
 - Аминокислотный скрининг.
- **Биопсия печени (световая микроскопия).**
- **Оценка активности специфических ферментов**
- **Ультразвуковое и рентгенологическое исследование печени.**
- **Сканирование печени (технецием-99),**
- **Дополнительные специфические ферментные и другие тесты при наследственных аномалиях обмена веществ.**

Дифференциальная диагностика между заболеваниями с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков.



Лечение синдрома холестаза

- Проведение желчегонной терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк).
Представляет собой нетоксичную третичную ЖК, в норме содержащуюся в желчи человека не более 5% от общего пула. Она является более полярной и гидрофильной по сравнению с другими ЖК, нетоксична, с высокой холекинетической активностью.

- УДХК индуцирует холерез богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа **желчи** и стимулирует **выведение токсичных ЖК** и билирубина.
- Неполярные димеры УДХК **встраиваются** во **внутренний слой мембран гепатоцитов**, стабилизируя их структуру.
- УДХК обладает способностью уменьшать всасывание токсичных и липофильных ЖК, других компонентов желчи в подвздошной кишке.
- УДХК снижает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости на эпителиальных клетках желчных протоков, которые обуславливают активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов.
- Препараты УДХК назначаются по 15-20 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 30 мг/кг/сут. При проведении лечения более 1-2 месяцев используется поддерживающая доза 10 мг/кг/сут.

- Для обеспечения нормального темпа роста требуется увеличение белковой и калорийной нагрузки, наличие в диете среднецепочечных триглицеридов.
- При наличии грудного молока и отсутствии противопоказаний к его приему у ребенка, следует назначать ферментные препараты (креон - 1тыс ЕД кг/сут) или комбинировать грудное молоко с лечебной смесью, содержащей СЦТ.
- Жирорастворимые витамины

- Осложнениями цирроза печени являются портальная гипертензия, гепаторенальный и гепатопульмональный синдромы, бактериальный, перитонит и/или холангит, печеночная энцефалопатия.
- Лечение портальной гипертензии включает ограничение соли, использование мочегонных препаратов, восполнение уровня альбумина в крови, а в тяжелых случаях - парацентез.
- Расширенные вены пищевода и желудка являются показанием к назначению H₂-блокаторов и, в ряде случаев, осуществлению склеротерапии.
- Формирование гепаторенального и гепатопульмонального синдромов является абсолютным показанием к трансплантации печени.
- Появление признаков энцефалопатии служит основанием для назначения диеты с низким содержанием белка и применения препаратов лактулозы (Дюфалак).



БЛАГОПРАВИЕ ЗА ВНИМАНИЕ