



Дифференциальная диагностика желтух у детей раннего возраста

доцент кафедры поликлинической педиатрии и
педиатрии ФПКипП УГМУ,
к.м.н. Ушакова Рима Асхатовна

Екатеринбург, 2016

Определение желтухи

Физиологическая желтуха –
уровень общего билирубина не превышает
205,2 мкмоль/л у здорового доношенного новорождённого и
256,5 мкмоль/л у недоношенного ребёнка
в первую неделю жизни

(Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д., 1998)

Критерии патологической желтухи

- Появление желтухи в первые 24 часа жизни
- Превышение уровня связанного билирубина более 10% от количества общего билирубина
- Сохранение клинически выраженной желтухи после первой недели жизни у доношенных новорождённых и после второй недели у недоношенных
- «Волнообразное» течение желтухи

(Maisels, 1982)

Неконъюгированная гипербилирубинемия

- **Физиологическая желтуха**

У здоровых доношенных уровень НБ в крови достигает максимума на 3-4 день жизни, у недоношенных к 5-му дню жизни (соответственно 205,2-256,5 мкмоль/л)

- **Гемолитическая желтуха**

Врожденная: наследственный сфероцитоз, талассемия, дефицит Г-6-ФД

Приобретённая: АВО или Rh-конфликт, инфекции, лекарства левомецетин, СА

Метгемоглобинемия врождённая и приобретённая

- **Полицитемия**

- **Гематома**

- **Метаболические нарушения**

Галактоземия, фруктоземия, синдром Дауна, врождённый гипотиреоз, СД и эклампсия у матери

- **Увеличение кишечно-печёночной циркуляции**

Пилоростеноз, кишечная непроходимость, желтуха при грудном вскармливании

- **Дефект глюкуронилтрансферазы**

Синдром Криглера-Найяра, прегнановая желтуха, лекарственно-индуцированная: гентамицин, СА, лазикс, хлорамфеникол, седуксен, препараты кальция и пр.

- **Состояние гипоальбуминемии или конкуренция за альбумин**

Асфиксия, ацидоз, сепсис, гипотрофия, токсикоз

Конъюгированная гипербилирубинемия

Внепечёночная обструкция ЖВП

1. АЖВП полная или частичная
2. Киста общего желчного протока
3. Наружная компрессия желчного пузыря
4. Муковисцидоз
5. Гемангиоэндотелиома печени или ПЖ

Внутрипечёночная обструкция ЖВП

- Артериопечёночная дисплазия
- Синдром Аллажиля. Гипоплазия желчных протоков
- Инфекции
ВГВ, ВГС
Герпес 2, 6 типов. Цитомегаловирус. Эбштейна-Барр
Вирусы краснухи, коксаки, ВИЧ, кори, парвовируса В19, аденовирус
Токсоплазма. Бактерии сифилиса, туберкулёза и пр.
- Наследственные заболевания
Синдромы Дабина-Джонсона и Ротора
тирозинемия, фруктоземия, галактоземия
болезнь α 1-трипсиновая недостаточность
болезнь Билера, Нимана-Пика тип С
муковисцидоз
- Гигантоклеточный гепатит
- Врождённый кистозный фиброз печени
- Полное парентеральное питание (ППП)

Основные этио-патогенетические факторы риска затяжного течения желтухи в периоде новорождённости в XX веке

- Гемолитические желтухи по Rh-конфликту и несовместимости по ABO-факторам
- Инфекционные желтухи при бактериальных инфекциях и бактериальном сепсисе
- Лекарственно-индуцированная желтуха: гентамицин, сульфаниламиды, лазикс, седуксен, хлорамфеникол, препараты кальция и пр.
- Инфекционные желтухи при вирусном гепатите В

Характеристика затяжных желтух

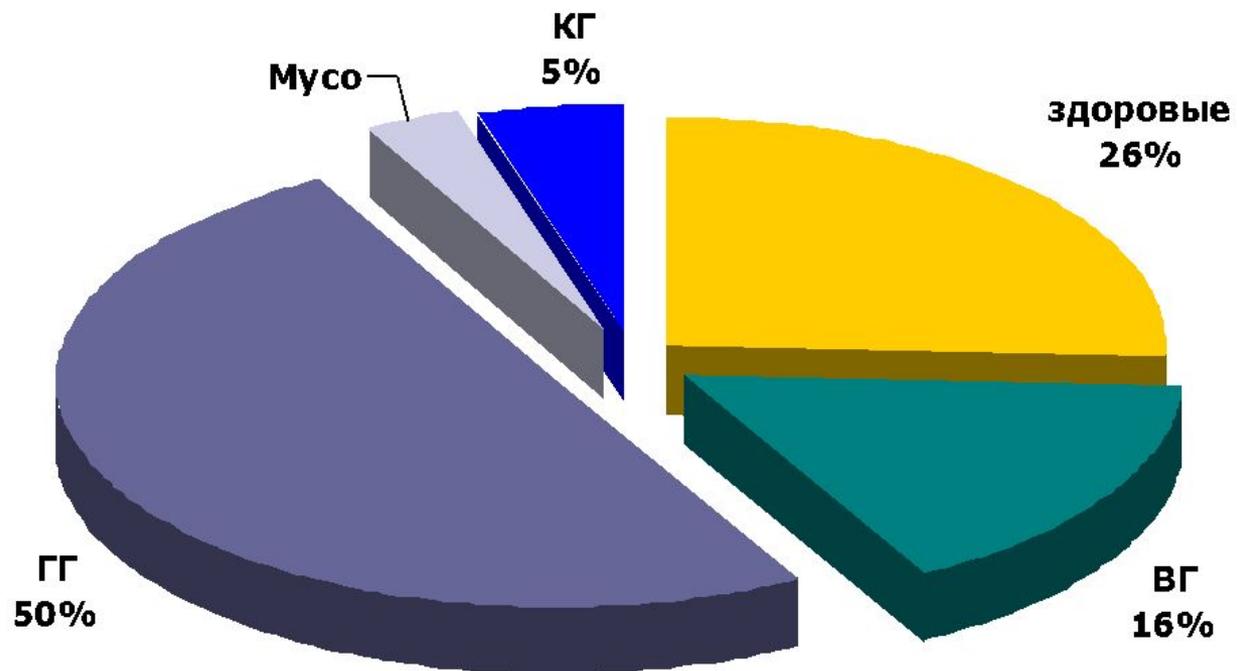
(за период 2002-2004 гг.)

- Затяжная желтуха у 165 детей раннего возраста из 625 обследованных (26,4%)
- Длительность желтухи $52,8 \pm 4,8$ дня
- Доношенные дети – 78,9%
- Недоношенные дети – 9,6%
- Внутриутробная гипотрофия - 11,5%
- Оценка по Апгар 7-9 баллов – 90,4%
- Грудное вскармливание – 61,5%
- Уровень общего билирубина:
4-7 д.ж. – $149,05 \pm 13,26$ мкмоль/л, 1 месяц – $87,05 \pm 8,8$
- Повышение уровня трансаминаз – у 38,5% детей
- Увеличение размеров печени – у 96,1% новорождённых

Актуальность проблемы

- **Формирование патологии гепатобилиарной системы у младенцев является очевидным фактом в эпоху экологических катастроф и обусловлено активизацией возбудителей оппортунистических инфекций.**
- **Поражение печени возникает при внутриутробном и постнатальном инфицировании, характеризуется анатомо-физиологическими особенностями и зависит от состояния защитных механизмов ребёнка**

Этиология гепатитов



Определение TORCH-комплекса

- ❑ T – Toxoplasmosis
- ❑ O - Other
- ❑ R - Rubella
- ❑ C - Cytomegalovirus
- ❑ H - Herpes

Клинические признаки врождённой инфекции

патология	инфекции
Низкая масса тела при рождении/ недоношенность	Любые TORCH-инфекции
Врождённые пороки сердца	Краснуха ЦМВ-инфекция
Микроцефалия	ЦМВ-инфекция Токсоплазмоз Краснуха Ветряная оспа Герпес простой
Гидроцефалия	Токсоплазмоз ЦМВ-инфекция Герпес Краснуха
Поражение органов дыхания	ЦМВ-инфекция/герпес Хламидиоз Уреаплазмоз/микоплазмоз

Клинические признаки врождённой инфекции

Церебральная кальцификация	Токсоплазмоз ЦМВ-инфекция Герпес простой Краснуха
Пурпура новорождённых	ЦМВ-инфекция Сифилис Краснуха Герпес Токсоплазмоз
Тугоухость, глухота	Краснуха Токсоплазмоз ЦМВ-инфекция
Микрофтальм	Краснуха Токсоплазмоз Герпес/ЦМВ (редко)

Клинические признаки врождённой инфекции

Катаракта, хориоретинит	Краснуха Токсоплазмоз ЦМВ-инфекция/Герпес простой Сифилис
Желтуха затяжная, холестатическая	ЦМВ-инфекция /Герпес Краснуха Гепатит В Токсоплазмоз Сифилис Бактериальный сепсис
Гепатоспленомегалия, гигантоклеточный гепатит	ЦМВ-инфекция/герпес 1, 2, 6 типа Краснуха Вирус Эпштейн-Барр Токсоплазмоз Гепатит В, С Вирус Коксаки Бактериальный сепсис Сифилис Микоплазмоз

Факторы, способствующие высокой частоте внутриутробного инфицирования

- 1. Эпидемиологические факторы** – широкое и повсеместное распространение в человеческой популяции вирусоносительства, возбудителей урогенитальных инфекций, протекающих в виде латентно-персистирующей инфекции, значительная генетическая вариабельность возбудителей оппортунистических инфекций, разнообразие механизмов и путей передачи, преобладание субклинических форм как при первичной, так и при вторичной инфекции
- 2. Естественное снижение адаптационных иммунных механизмов** у женщины во время беременности, вследствие чего возможна реактивация латентно-протекающей инфекции
- 3. Незрелость иммунной системы** плода и новорождённого, формирование иммунологической толерантности у плода при внутриутробном инфицировании

Принципы лабораторной диагностики

1. Серологическое исследование должно проводиться до введения препаратов крови новорождённым
2. Серологическое исследование новорождённых и детей раннего возраста должно проводиться с параллельным серологическим исследованием крови матери
3. Серологическое исследование должно проводиться методом «парных сывороток» с интервалом 2-3 недели, одним и тем же методом, в одной и той же лаборатории
4. Оценка результатов должна проводиться с учётом возможных особенностей и фазы иммунного ответа младенца
5. Исследования необходимо проводить разными методами из разных биологических сред

Исследования на TORCH-комплекс

Проба	Диагностический тест
Моча	ПЦР ЦМВ, урогенитальные инфекции
Глоточный мазок	ПЦР ЦМВ, ЭБВ, герпес, энтеровирусы
Сыворотка ребёнка	ИФА метод определяет специфические антитела IgM, низкоавидные IgG ко всем возбудителям TORCH-инфекций, гепатиты В и С
Парные сыворотки	ИФА метод определяет IgG путём сероконверсии или нарастания титров в динамике
Ликвор	ПЦР и антигены вирусов методом ИФА к герпесу 1 или 2 типов, ЭБВ, ЦМВ, энтеровирусам, ТОХО, стрептококк В, листерии, сифилис
Везикуло-пустулы, кожные поражения	ПЦР выделение вирусов герпеса 1, 2 или 3 типов, мицелии грибов
Культура крови	Бактериологические исследования на стрептококк В, листерии
Мазок из гениталий, из глаз	ПЦР-мазки на вирусы герпесов, ЦМВ, папилломавирусы, уреаплазмы/микоплазмы, хламидии, гарднерелла
Культура стула	Энтеровирусы, грибы, листерия (первая порция мекония)

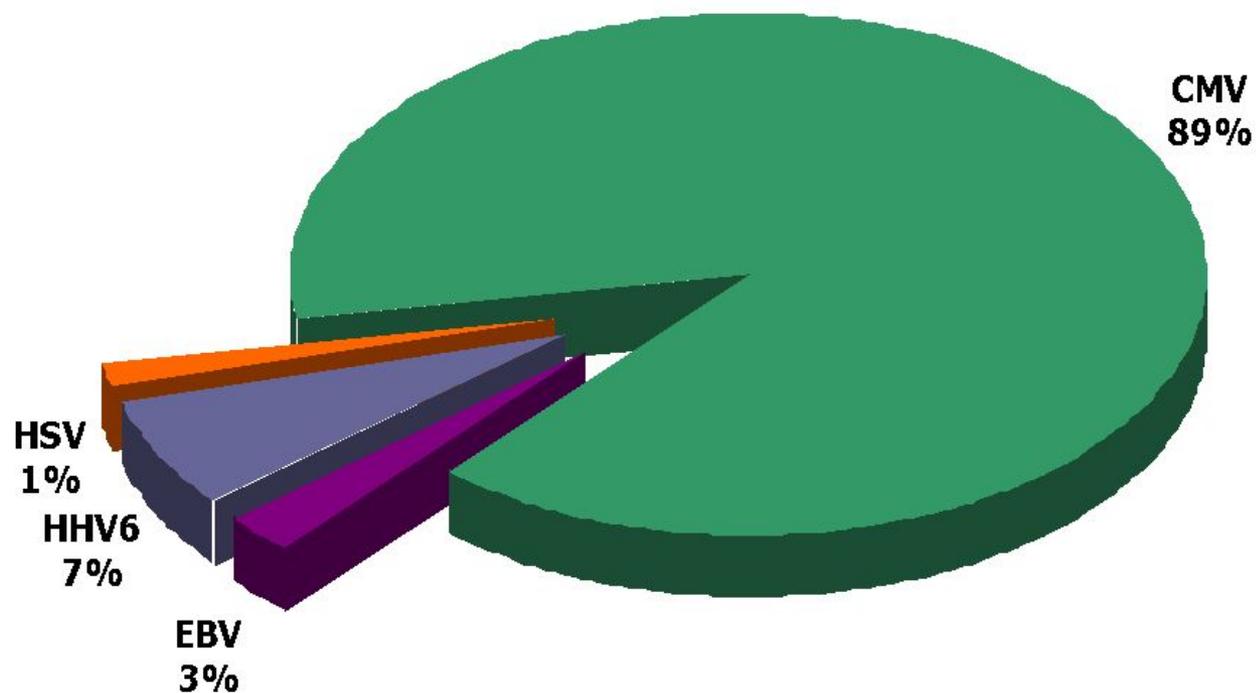
Консультирование до беременности

- Оценка общего состояния здоровья женщины
- Генетическое консультирование
- Сбор анамнеза об инфекционных заболеваниях
- Скрининг тестов на TORCH-комплекс
- Профилактика острых инфекций
- Санация урогенитальных инфекций

Герпесвирусные инфекции

- Вирус простого герпеса 1 типа - HSV1
- **Вирус простого герпеса 2 типа - HSV2**
- Герпесвирус человека 3 типа - VVZ
- **Герпесвирус человека 4 типа - EBV**
- **Герпесвирус человека 5 типа - CMV**
- **Герпесвирус человека 6 типа – HHV6**, синдром внезапной экзантемы
- Герпесвирус человека 7 типа – HHV7, синдром хронической усталости
- Герпесвирус человека 8 типа – саркома Капоши

Структура герпесвирусных гепатитов



Типичный синдромокомплекс врождённой ЦМВ инфекции

- Гипотрофия
- Недоношенность
- Желтуха затяжная
- Гепатолиенальный синдром
- Микро- или гидроцефалия
- Гепатит, гипоплазия желчных путей
- Энцефалит
- ГГС, кальцинаты ГМ
- Хориоретинит
- Тугоухость
- ДН, интерстициальная пневмония
- ИМВП, гидронефроз
- Анемия, тромбоцитопения

Риск инфицирования плода при ЦМВ-носительстве матери

Форма инфекции у беременной	Наличие вирусемии	Антигены ЦМВ	Антитела ЦМВ (antiCMV)	Риск инфицирования плода
Латентная	нет	нет	IgG	Крайне низкий
Персистирующая	нет	есть	IgG	До 2%
Реактивация	есть	есть	IgG нарастают. Могут появиться IgM	До 8%
Первичная инфекция	есть	есть	IgM, низкоavidные антитела IgG с нарастанием	До 50%

Критерии диагностики врожденного токсоплазмоза:

- отягощенный акушерский анамнез
- признаки поражения головного мозга: гидро-микро-цефалия, менингоэнцефалит, кальцинаты
- поражение органа зрения: хориоретинит, микрофтальмия
- нарушение слуха
- отставание ребенка в психо-физическом развитии
- обнаружение специфических антител класса IgM
- обнаружение ДНК токсоплазм методом ПЦР

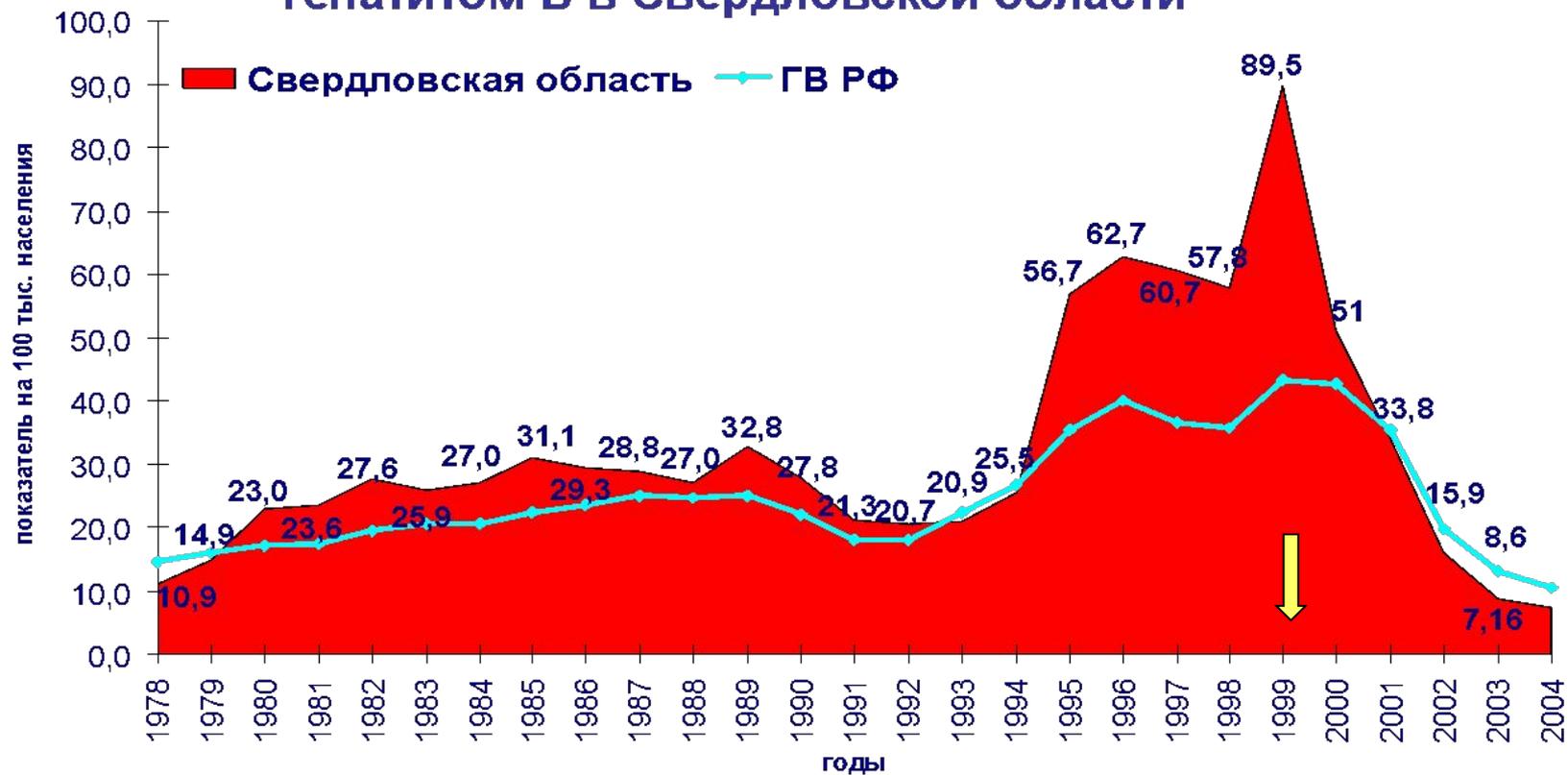
Перечень симптомов и синдромов, являющихся показанием для обследования на токсоплазмоз

- подострый, хронический менингоэнцефалит
- хориоретинит, увеит
- судороги, эпилепсия в анамнезе
- гепатоспленомегалия неясного генеза
- затянувшаяся желтуха
- кальцинаты в головном мозге
- гидроцефалия
- лихорадка неясного генеза
- сыпь неясного генеза в сочетании с лимфаденопатией
- кардиомиопатия неясного генеза
- снижение слуха
- отставание в психическом развитии

Урогенитальные инфекции

- **Возбудитель** инфицирует человека половым, контактно-бытовым, воздушно-капельным путём и внутриутробно
- **Клинические формы:** острые респираторные заболевания, острые пневмонии, менингит, уретриты абактериальные, ВЗОМТ у женщин, внутриутробное поражение плода, кожные болезни (экзема, АД, Синдром Лайелла)
- **Врожденный микоплазмоз, уреоплазмоз:** склонность к гнойно-воспалительным заболеваниям, в т.ч. рецидивирующие отиты, конъюнктивиты, дакриоцистит, **затяжная желтуха, гепатит**, менингит, вульвит, рано аллергические поражения кожи

Многолетняя динамика заболеваемости гепатитом В в Свердловской области



Пути передачи НВ-вируса у больных ОГВ (Свердловская область, 1998-2004 гг., %)



Доля риска инфицирования и хронизации при ВГВ у детей

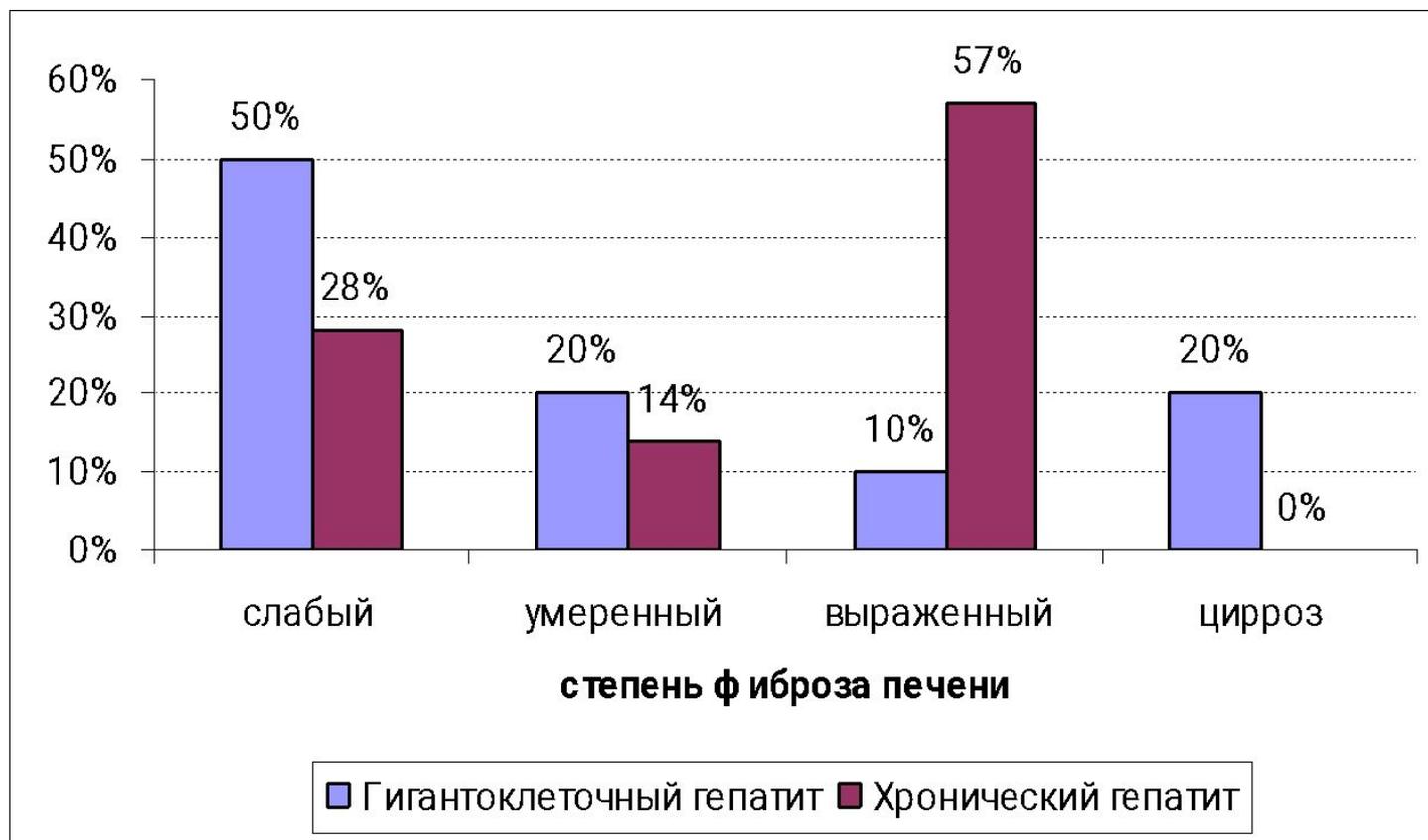
(А.В.Кузнецова и соавт., г. Хабаровск, 2005 г.)

Пути инфицирования	Риск заражения	Риск хронизации
Аntenатальный	5%	90%
Интранатальный	45-55%	60-80%
Постнатальный с 1 месяца до 5 лет	25-30%	25-30%
Старше 5 лет	25%	10%

Характеристика гепатита С у детей

- **82,3% детей до года инфицируются от матерей-носительниц вируса С**
- **63,2%** детей-подростков заражаются при введении наркотиков
- Риск хронизации после острого гепатита С достигает **69,2-82,5%**
- ХГС отмечается у **49%** соматических больных

Морфологическая характеристика склеротических изменений у детей первого года жизни



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Здоровая печень → Заболевание печени

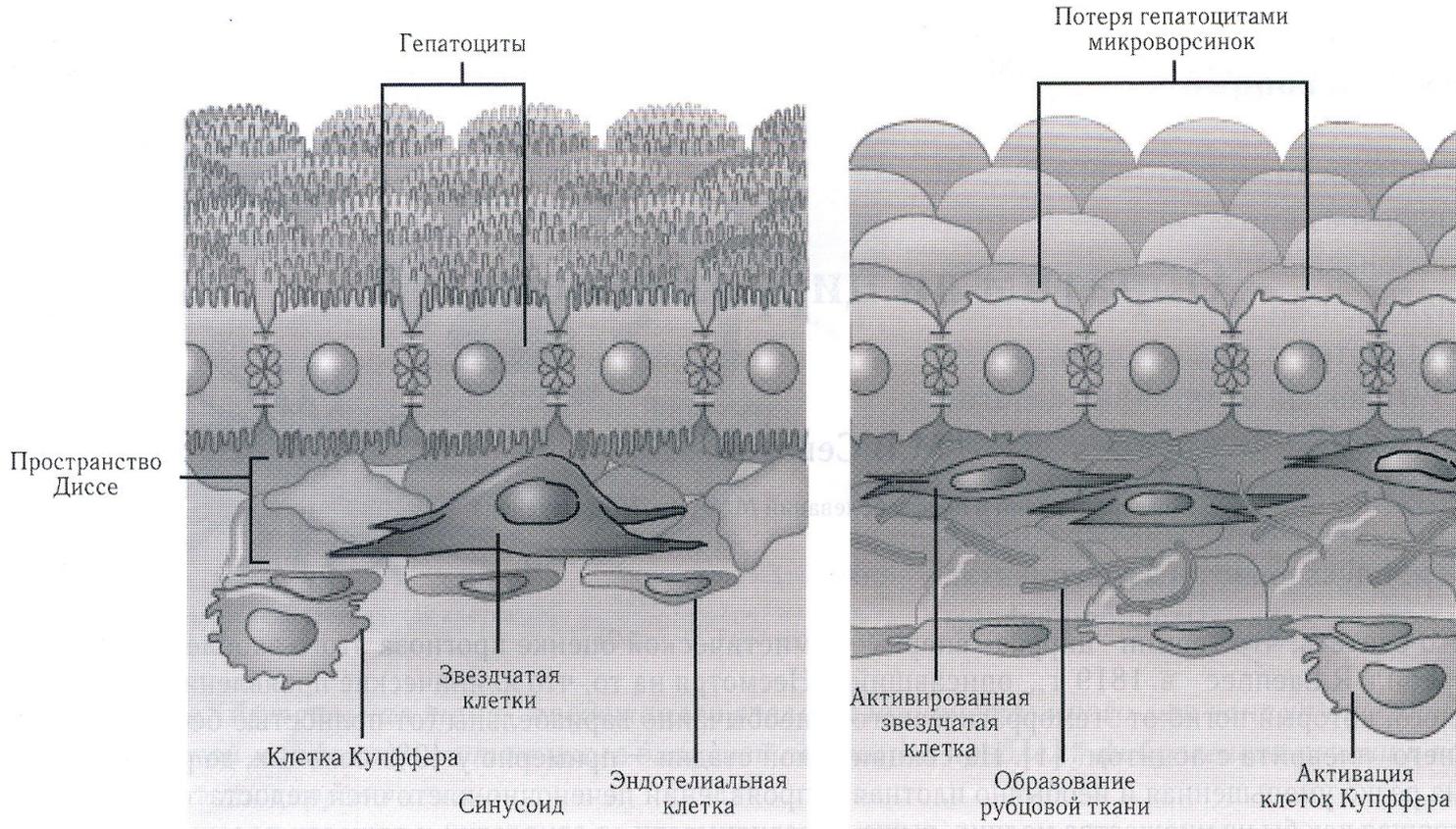
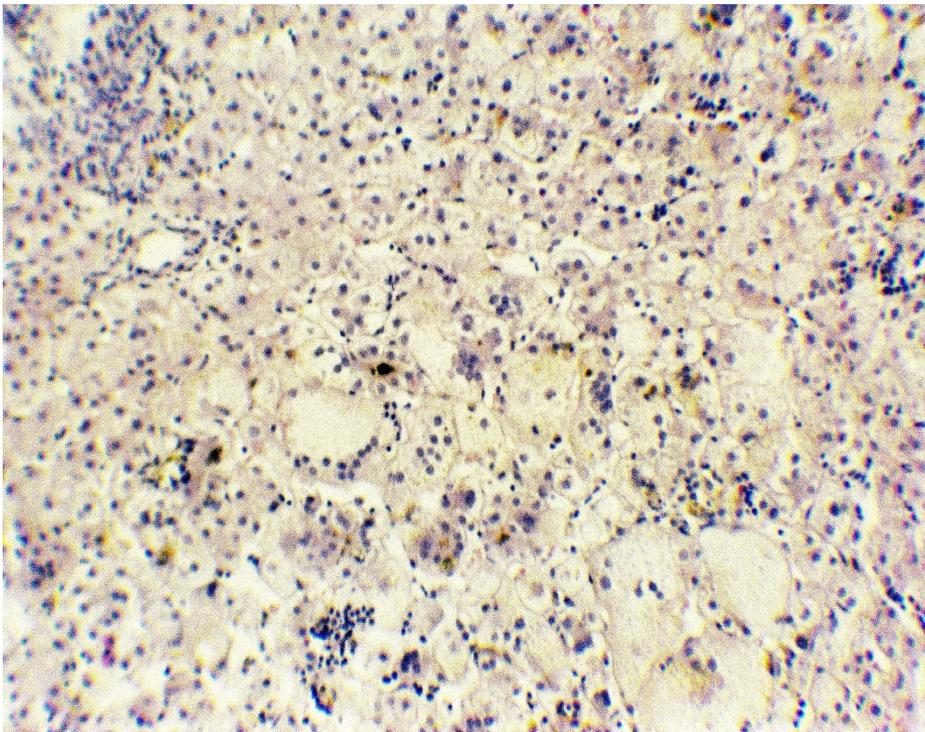


Рис. 1. Печеночно-специфические клетки в неповрежденной печени (слева) и при выраженном фиброзе (справа) (Rockey C., Friedman S., 2006)

Биоптат печени больной Г., 2 мес.

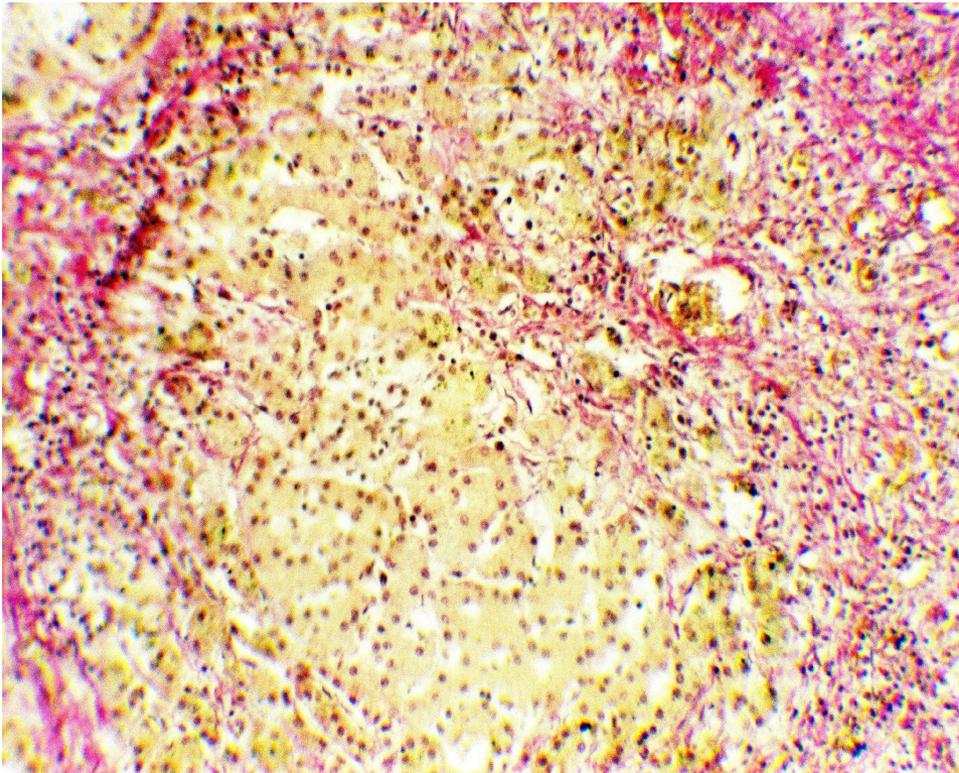
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение x160)



- Гигантоклеточный гепатит
- Симпластическая трансформация гепатоцитов

Биоптат печени больной Г., 1,3 года

(окраска на коллагеновые волокна по Ван-Гизону, увеличение x160)



- Исход гигантоклеточного гепатита –вторичный билиарный цирроз монолобулярного строения
- Дуктулопения в септах
- Признаки холестаза

Диагностическое значение выявления возбудителей внутриутробных инфекций в постнатальном периоде

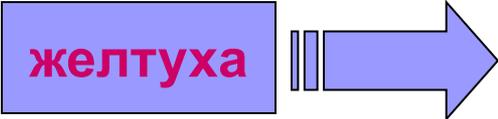
***Верификация возбудителей инфекционных
заболеваний в педиатрической практике
определяет тактику лечения пациента.***

***Представление о некоторых видах возбудителей как
о непатогенных недопустимо, когда речь
идет о плоде или новорождённом ребёнке***

(Дэ-вис П.А., Готефорс Л.А., 1987)

Алгоритм обследования детей с затяжной желтухой в периоде новорождённости

желтуха



1. Стандартная биохимия крови
2. Наличие ОАА у матери
3. Наличие ЗППП у матери, отца
4. Наличие перинатального контакта по ВГВ/ВГС, ВИЧ
5. Увеличение размеров печени, селезёнки
6. Лимфадения
7. Врождённые пороки развития
8. Наличие сопутствующей патологии
9. УЗИ органов брюшной полости и почек
10. НСГ
11. При гипербилирубинемии повторить биохимию:
ЩФ, ГГТП, холестерин, В-липопротеиды, ферритин,
αFP, КФК, протеинограмма, церулоплазмин, глюкоза, ТТГ
12. ОАК, ОАМ, копрология
13. **Исследование на маркёры TORCH-комплекса**
14. **Генетическое консультирование**

Алгоритм диагностики

2-6 неделя жизни
маркёры TORCH-инфекций
(весь спектр одновременно)

Диагностика гепатита В:
HBsAg, HBeAg, aHBe,
aHBs, aHBeIgM, aHBeIgG
ДНК HBV

Диагностика цитомегаловирусной инфекции
antiCMV IgM, IgG; CMV EA IgM, IgG; низкоavidные антитела
ДНК CMV+ из крови, мочи, слюны, ликвора, зева, грудного молока

Диагностика гепатита С:
aHCV, aHCV core IgM,
aHCV core IgG,
aHCV NS3, aHCV NS4, aHCV
NS5
РНК HCV

Диагностика герпесвирусной инфекции
antiHSV IgM, IgG; низкоavidные антитела
ДНК HSV 1, 2 типа + кровь, ликвор, моча, везикула, конъюнктивит,
эрозия-язва на коже, гениталиях, на слизистой ротовой полости
ПЦР-мазок из зева, крови **ДНК HV 6 типа+**

Диагностика парвовирусной инфекции:
antiPV B19 IgM, IgG; низкоavidные антитела
PV B19+ кровь

Диагностика Эпштейн-Барр вирусной инфекции
IgM VCA EBV, IgG EA EBV, IgG NA EBV
ДНК EBV + кровь, зев, ликвор, со слизистой щеки, носа

Диагностика урогенитальных инфекций

Хламидиоз: **Chl.tr. IgA, IgG**
ПЦР-мазок + из носа, глаз OS/OD, гениталий,
мочи

Уреаплазмоз: **IgA, IgG urea**
ПЦР-мазок+ из носа, глаз OS/OD, гениталий,
мочи

Микоплазмоз: **IgA, IgG myco.hom; IgM myco.pn**
ПЦР-мазок+ из из носа, глаз OS/OD, гениталий,
мочи

Диагностика токсоплазмоза
TOXO IgM, IgA, IgG; низкоavidные антитела
ДНК TOXO+ в крови, ликворе

Диагностика краснухи
antiRub IgM, IgG; РНК Rubella+ в крови, моче,
ликворе

к возбудителям **myco.hom., gen., pn.**



Принцип лечения больных с TORCH-инфекциями

- 1. Рациональное питание*
- 2. Этиотропная терапия*
- 3. Патогенетическая терапия*

Грудное вскармливание —важный фактор здоровья и гармоничного развития ребёнка

Особые свойства грудного молока обеспечиваются его составом

- Оптимальное количество белка 9—12 г/л с высоким содержанием α -лактальбумина
- Жировой компонент, богатый ДПНЖК
- Углеводный компонент, представленный преимущественно лактозой
- Бифидогенные факторы
- Иммунонутриенты
- Живые бифидо- и лактобактерии

- 1. Гармоничный рост**
- 2. Оптимальное развитие**
- 3. Здоровый иммунитет**

Комплексное патогенетическое и этиотропное лечение

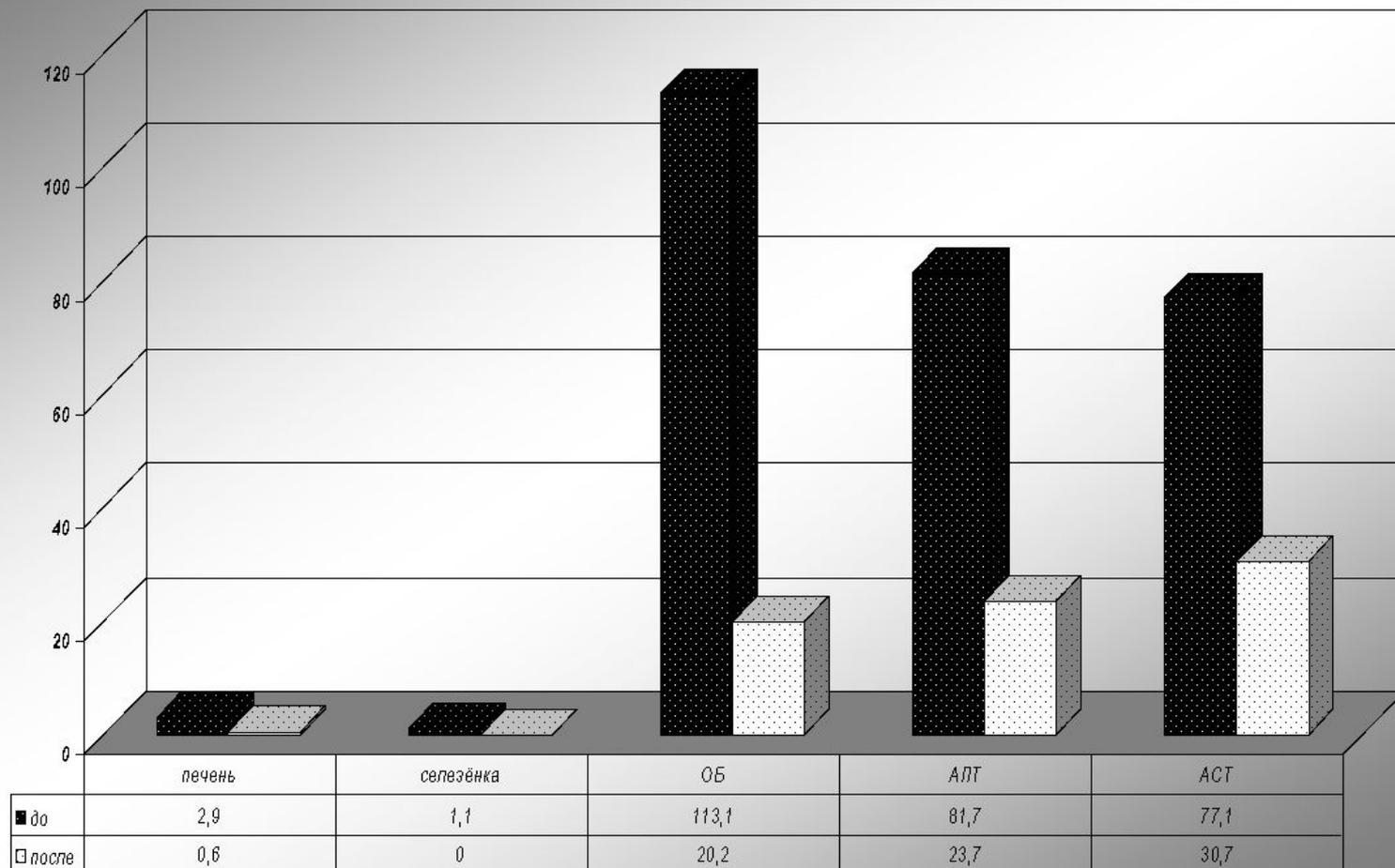
Патогенетическая терапия

- ГГС, ПП ЦНС
- Холестаз
- Диарея
- Анемия
- Гепатит
- ИМВП
- АД и пр.

Этиотропная терапия

- Противовирусные препараты
 - Противопаразитарные
 - Антибактериальные

Динамика показателей до и после лечения у детей с затяжной формой желтухи



Фармакологические эффекты препарата УДХК



* Stefaniwsky AB et al, Gastroenterology, 1985; G Idutuna S et al, Gastroenterology, 1989 Guldutuna S et al, Z Gastroenterol, 1991

Режим дозирования и схемы применения УДХК

Нозология	Суточная доза, мг/кг	Схема приёма
ОВГ	10	2-3 р/д до 3-х мес
ХВГ	10-12	2-3 р/д до 6-12 мес
ЖКБ	10-15	Однократно на ночь до полного растворения камней и +3 мес
Муковисцидоз	30	2-3 р/д до 12-24 мес или пожизненно
Неонатальные холестазаы	30	2-3 р/д до разрешения холестаза
Холестазаы новорождённых при ППП	30-40	На весь период парентерального питания
АИГ, стеатогепатит	12-15	2-3 р/д 6-24 мес или на несколько лет

Выводы

- Затяжное течение «физиологической» или «конъюгационной» желтухи отмечается у каждого 4-го новорождённого ребёнка
- Исключается ведущая роль грудного вскармливания в формировании затяжной формы желтухи у новорождённых
- Вакцинация детей от гепатита В не предрасполагает к затяжному течению желтухи у детей первого года жизни
- Повышен риск формирования патологии гепатобилиарной системы у детей раннего возраста, имеющих в периоде новорождённости клинический маркёр затяжной желтухи
- Современными факторами риска могут стать возбудители оппортунистических инфекций или TORCH-ассоциированных заболеваний

Ринорин - спрей назальный дозированный 50 мл

СОСТАВ НА 1 МЛ:

- Натрия хлорида - 7,72 мг
- Калия хлорида - 0,42 мг
- Кальция хлорида - 0,16 мг
- Вода очищенная - до 1 мл

- Бензалкония хлорида - 0,1 мг



Тема визита:

Применение Ринорина, Ринорина ФОРТЕ и Ринорина ПЛЮС у частоболеющих детей с ринитами, риносинуситами, аденоидитами в сезон обострения респираторно-вирусных инфекций

Профиль пациента:

Частоболеющие дети в возрасте от 1 года с ринитами, риносинуситами, аденоидитами. Линейка Ринорин – это специальные спреи двойного действия для частоболеющих детей с ринитами, риносинуситами, аденоидитами

РИНОРИН спрей назальный дозированный

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антисептик Бензалкония хлорид



Уничтожает вирусы и бактерии на слизистой оболочке носа в течении 12 часов!

Препятствует развитию вирусно-бактериальной инфекции

Оказывает неблагоприятное влияние на клеточное дыхание бактерий, что позволяет добиться разрушения и элиминации слизи, пленок

Изотонический раствор, обогащенный микроэлементами



Элиминирует вирусы, бактерии, аллергены со слизистой оболочки носа

За счет микроэлементов нормализует работу носа и реологические свойства слизи

Союз педиатров России рекомендует

При гипертермии

Повышение температуры тела ведет к обезвоживанию, предупреждение которого требует повышенного введения жидкости (до 150 мл/кг/сут) и солей (для предотвращения гипонатриемии).

С этой целью рекомендуется часть вводимой жидкости заменить

низкоосмолярными глюкозо-солевыми растворами – Регидрон-Био (225 мОсм/л).

При ОРВИ

Поддерживающая терапия – основа лечения ОРВИ.

Адекватная гидратация способствует разжижению секретов и облегчает их отхождение.

Рекомендуется повышенное введение жидкости (до 150 мл/кг/сут) и солей.

С этой целью следует часть вводимой жидкости заменить

низкоосмолярными глюкозо-солевыми растворами – Регидроном-Био (225 мОсм/л).

При пневмонии

Гидратация должна быть адекватной, но задержка жидкости вследствие выброса АДГ создает опасность гипергидратации, особенно при введении жидкости в вену.

Оральная гидратация достаточна при неосложненной пневмонии.

Более физиологичны низкоосмолярные (225 мОсм/л) растворы – Регидрон-Био.

Вводимый объем должен быть не менее 800 мл.

Для разных видов обезвоживания разные растворы для регидратации

Холера, холероподобные
состояния, дизентерия,
сальмонеллез



Лихорадка
(Грипп, ОРВИ, пневмония)



Ротавирусная
инфекция



Потеря жидкости из-за
длительного пребывания
на солнце



РЕГИДРОН БИО

Устраняет обезвоживание при диарее и температуре

У детей с 3-х лет и взрослых с 1 дня болезни!



Саше А	Саше В
<p>Кукурузный мальтодекстрин - 1900 мг</p> <p>Lactobacillus rhamnosus GG - 100 мг</p>	<p>Глюкоза - 3 020 мг</p> <p>Натрия цитрат - 580 мг</p> <p>Натрия хлорид - 360 мг</p> <p>Калия хлорид - 300 мг</p> <p>Ароматизатор клубничный - 120 мг</p> <p>Кремния диоксид - 10 мг</p> <p>Сукралоза - 10 мг</p>

**Улучшение человеческой природы
прежде всего требует глубокого знания её**

И.И.Мечников, 1903

