

# 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  $\alpha$ 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.)

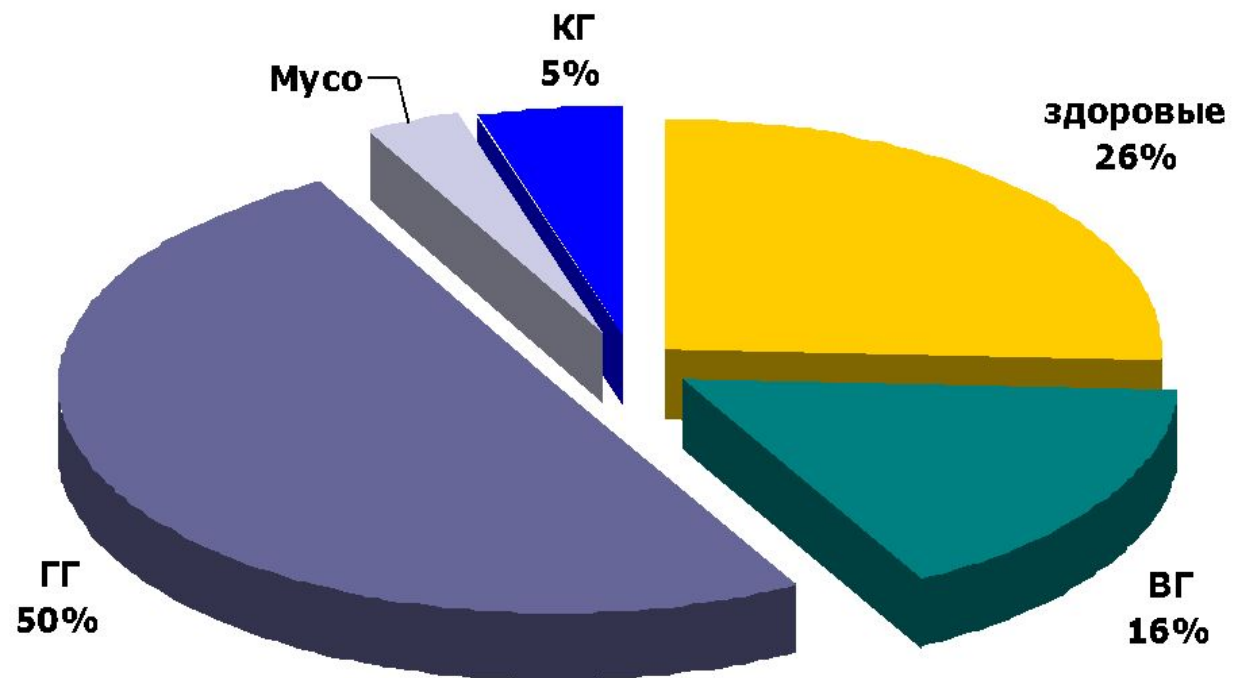
- Затяжная желтуха у 165 детей раннего возраста из 625 обследованных (26,4%)
- Длительность желтухи  $52,8 \pm 4,8$  дня
- Доношенные дети – 78,9%
- Недоношенные дети – 9,6%
- Внутриутробная гипотрофия - 11,5%
- Оценка по Апгар 7-9 баллов – 90,4%
- Грудное вскармливание – 61,5%
- Уровень общего билирубина:  
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

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

## Клинические признаки врождённой инфекции

<b>Катаракта, хориоретинит</b>	Краснуха Токсоплазмоз ЦМВ-инфекция/Герпес простой Сифилис
<b>Желтуха затяжная, холестатическая</b>	ЦМВ-инфекция /Герпес Краснуха Гепатит В Токсоплазмоз Сифилис Бактериальный сепсис
<b>Гепатоспленомегалия, гигантоклеточный гепатит</b>	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, низкоavidные 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)



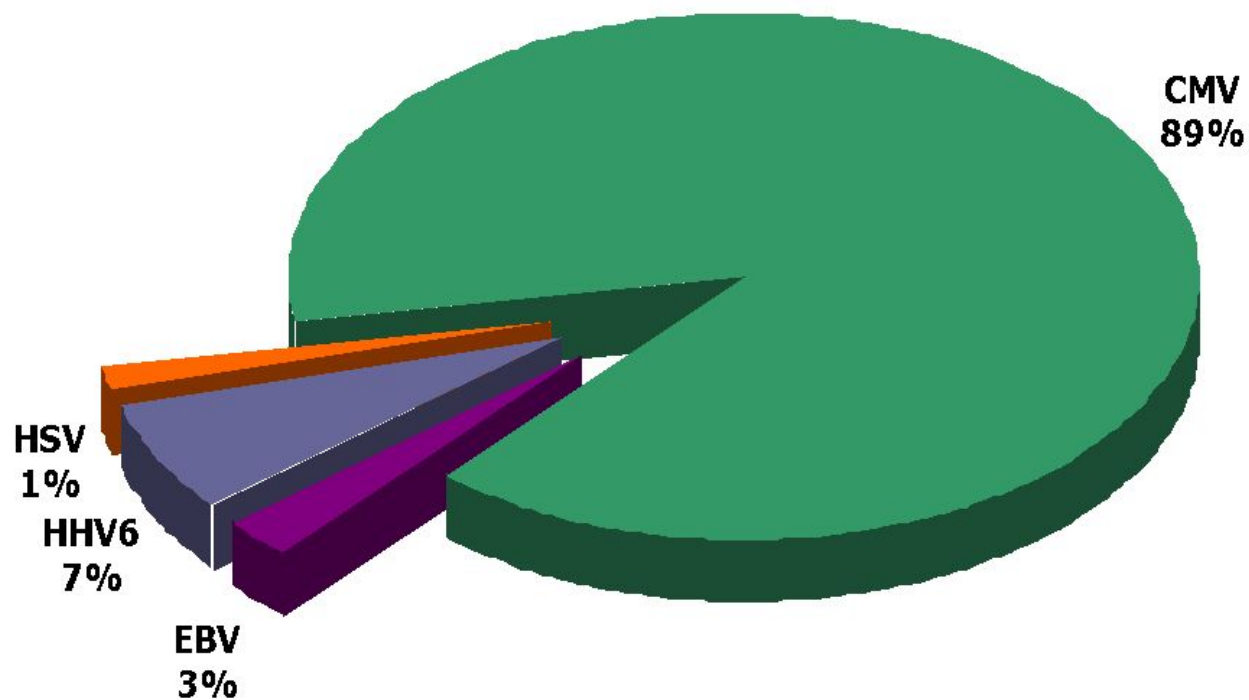
## Консультирование до беременности

- 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***

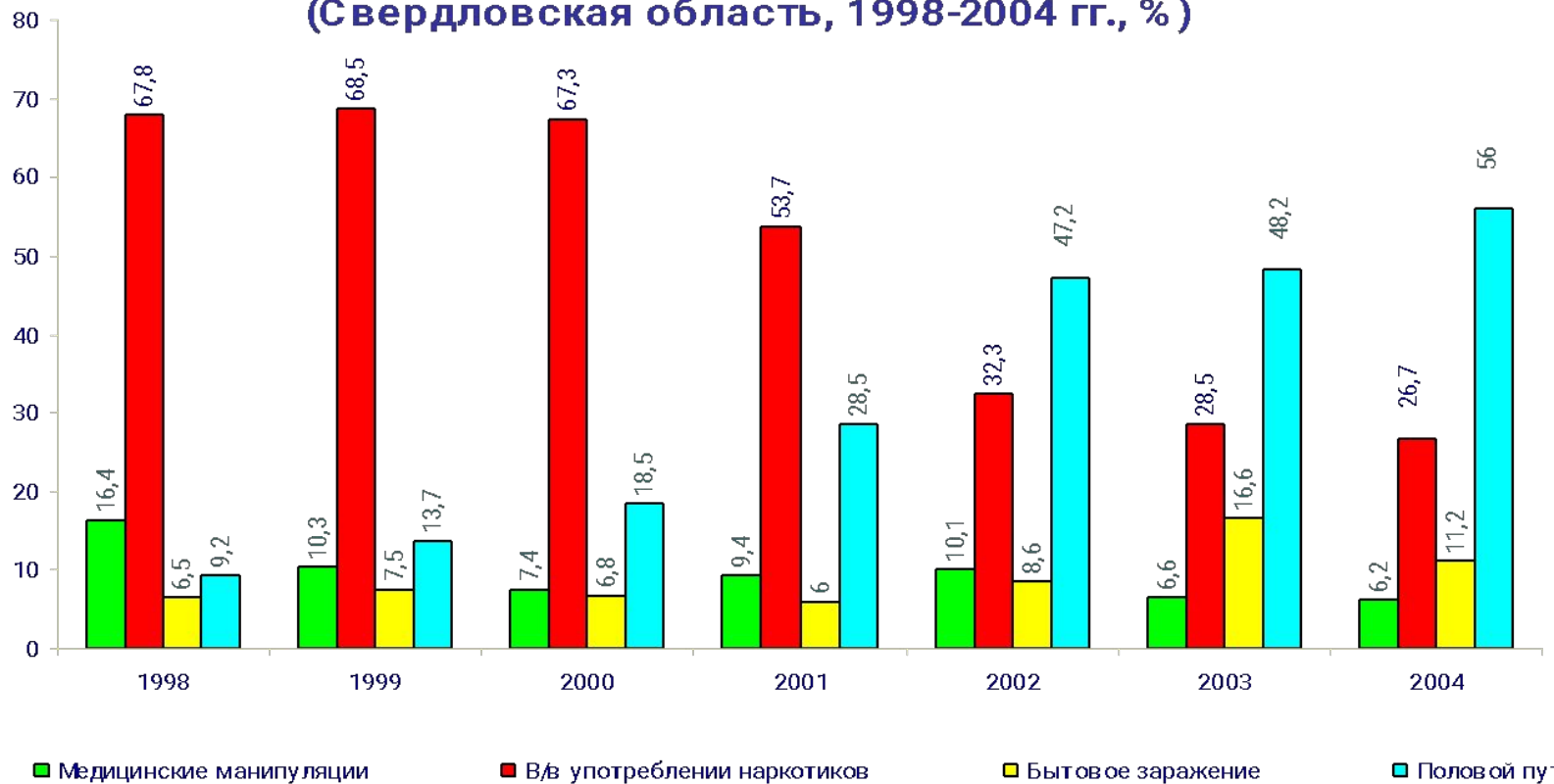
- **Возбудитель** инфицирует человека половым, контактно-бытовым, воздушно-капельным путём и внутриутробно
- **Клинические формы:** острые респираторные заболевания, острые пневмонии, менингит, уретриты абактериальные, ВЗОМТ у женщин, внутриутробное поражение плода, кожные болезни (экзема, АД, Синдром 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

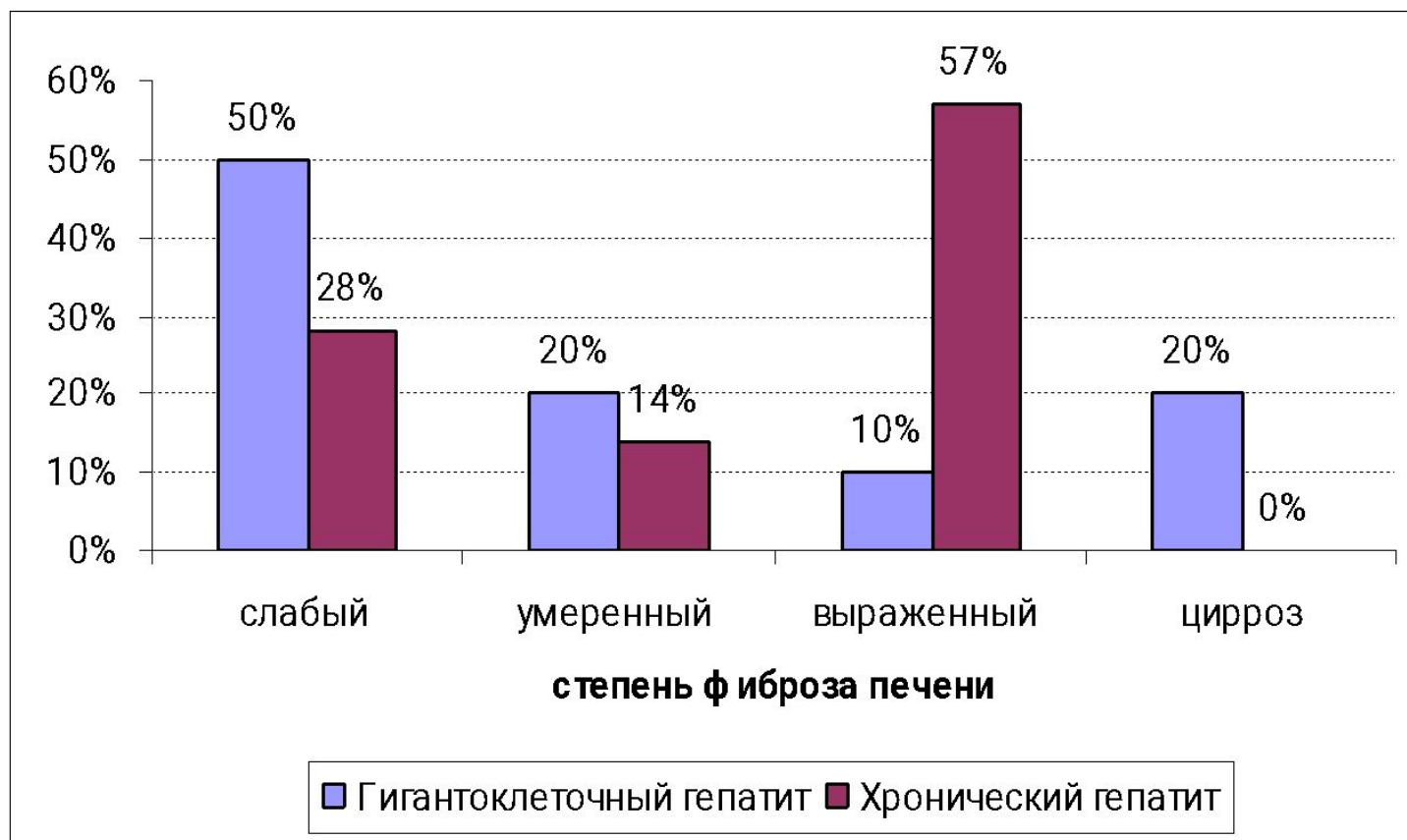
(А.В.Кузнецова и соавт., г. Хабаровск, 2005 г.)

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

## Характеристика гепатита С у детей

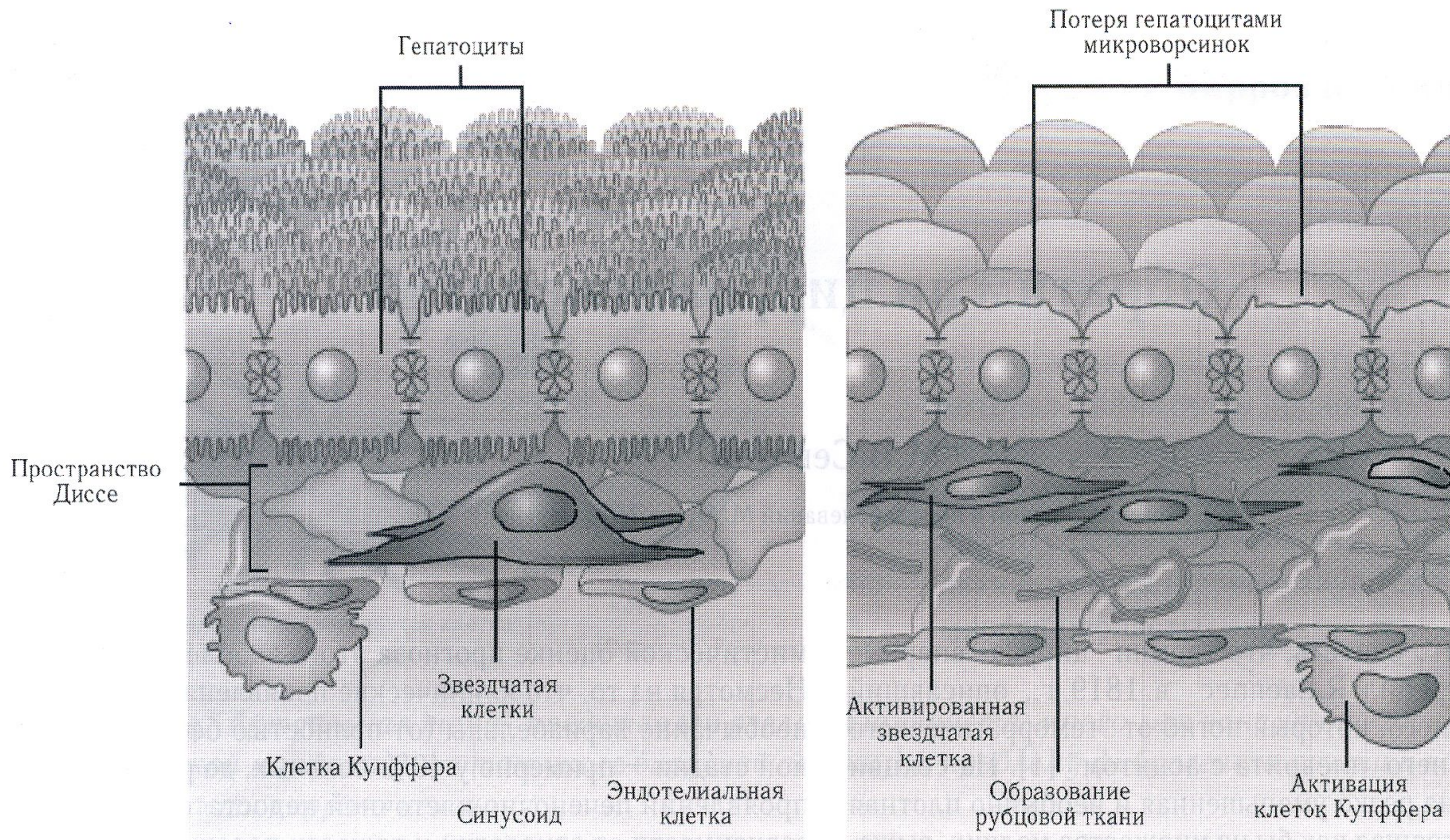
- **82,3% детей до года инфицируются от матерей-носительниц вируса С**
- **63,2%** детей-подростков заражаются при введении наркотиков
- Риск хронизации после острого гепатита С достигает **69,2-82,5%**
- ХГС отмечается у **49%** соматических больных

## Морфологическая характеристика склеротических изменений у детей первого года жизни



## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

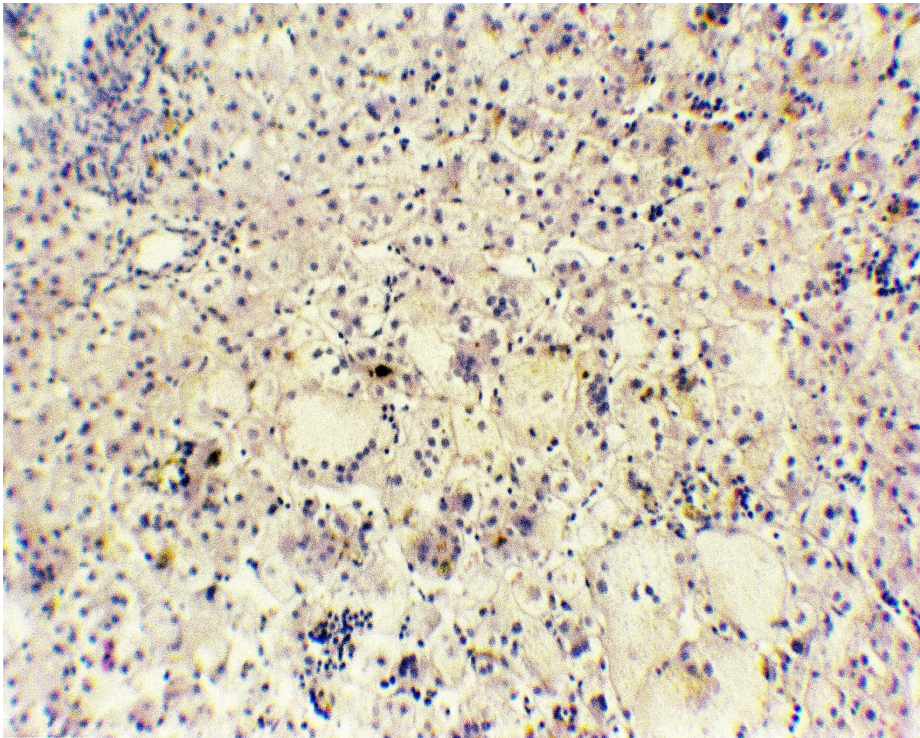
Здоровая печень → Заболевание печени



**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.

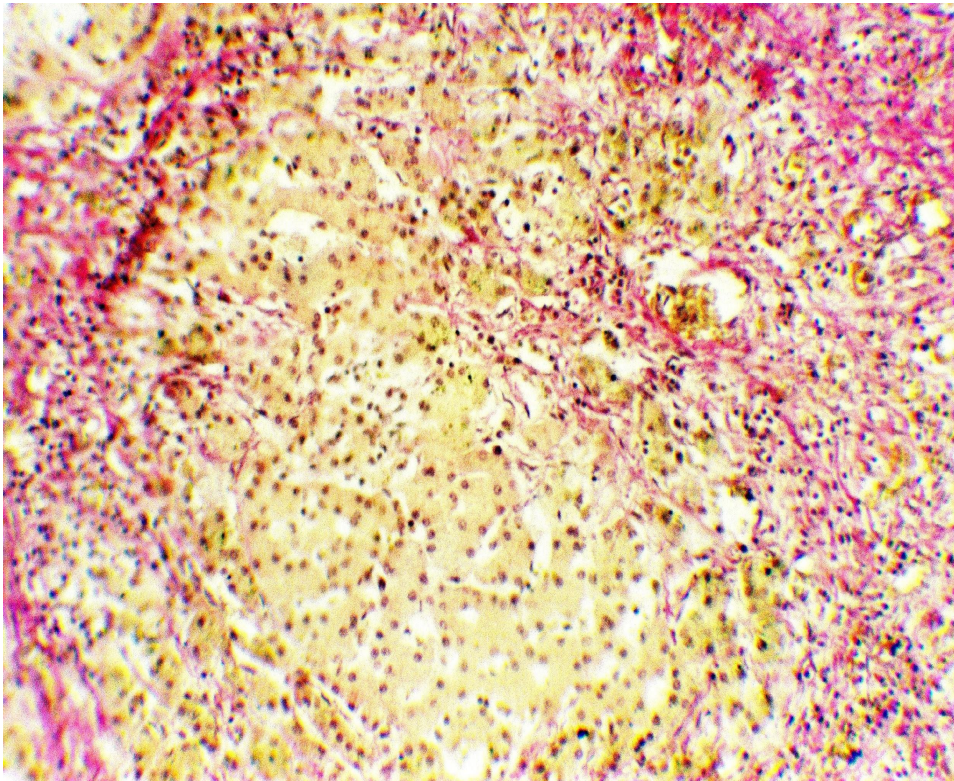
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение x160)



- 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



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; низкоавидные 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**  
**PHK HCV**

Диагностика герпесвирусной инфекции  
**antiHSV IgM, IgG; низкоавидные 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; низкоавидные 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; низкоавидные антитела**  
**ДНК TOXO+** в крови, ликворе

Диагностика краснухи  
**antiRub IgM, IgG; PHK 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  $\alpha$ -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

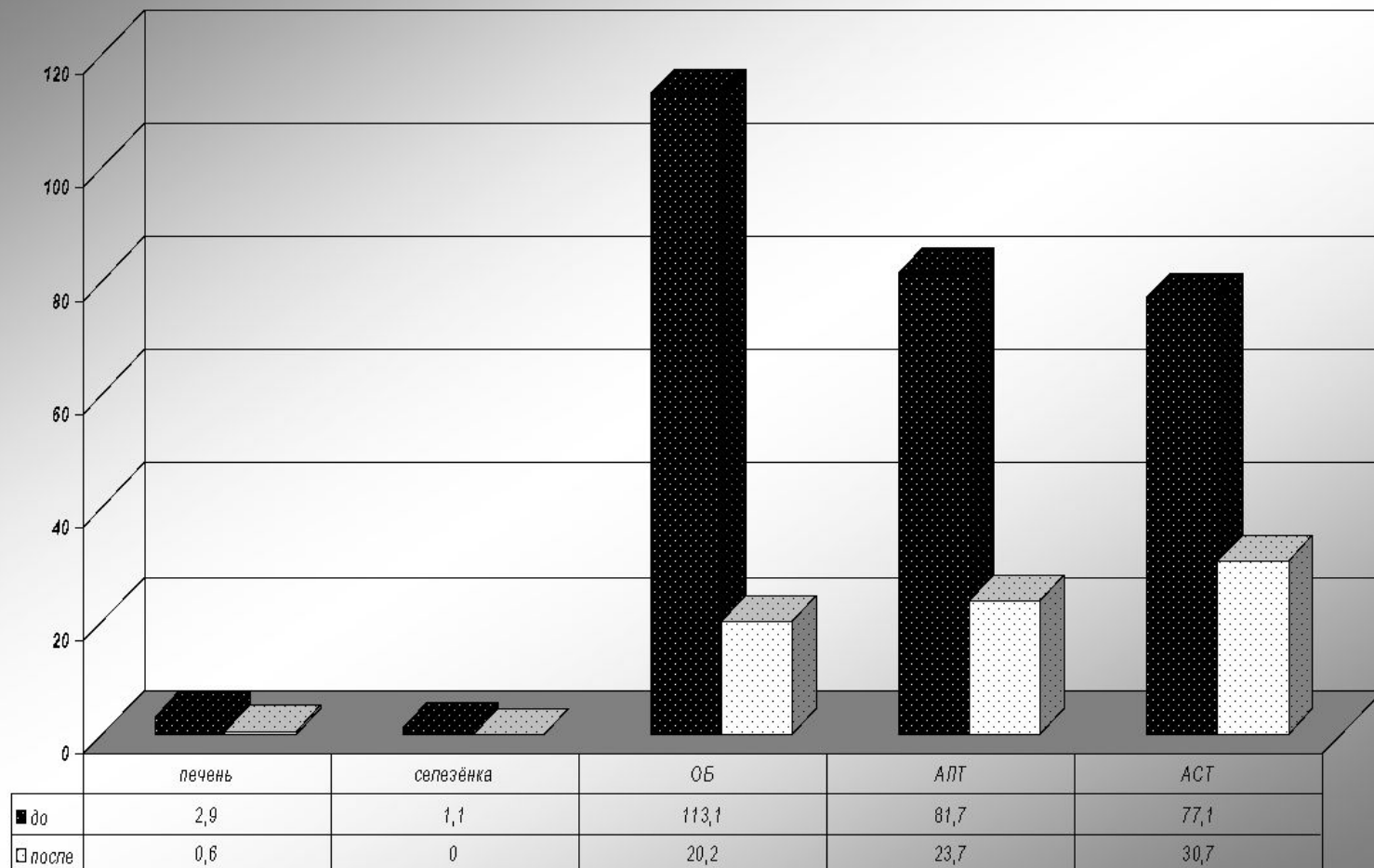
## Патогенетическая терапия

- 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





## 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
<b>Муковисцидоз</b>	<b>30</b>	<b>2-3 р/д до 12-24 мес или пожизненно</b>
<b>Неонатальные холестаза</b>	<b>30</b>	<b>2-3 р/д до разрешения холестаза</b>
<b>Холестаза новорождённых при ППП</b>	<b>30-40</b>	<b>На весь период парентерального питания</b>
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



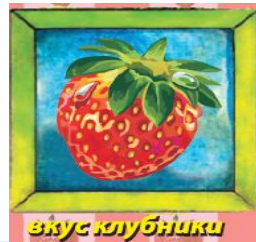
Потеря жидкости из-за  
длительного пребывания  
на солнце



# РЕГИДРОН БИО

Устраняет обезвоживание при диарее и температуре

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



<b>Саше А</b>	<b>Саше В</b>
<p>Кукурузный мальтодекстрин - 1900 мг</p> <p><b>Lactobacillus rhamnosus GG - 100 мг</b></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*

