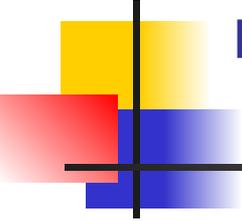


A newborn baby is lying in a hospital bed, wearing a white diaper and a white bandage on their right wrist. The baby has a green nasal cannula in their nostrils and a white bandage around their neck. The baby is lying on a green patterned blanket. The background shows a white wall and a white bed frame.

ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

**Горбунова М.В. к.м.н. доцент кафедры детских
болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО
ТГМА**



ПОЧЕМУ НАС БЕСПОКОИТ ЖЕЛТУХА ?

- Неонатолога: может привести к поражению головного мозга – ядерной желтухе
- Участкового педиатра: нет ли здесь гепатита?



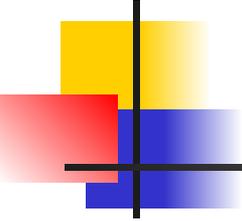
Причины транзиторного повышения концентрации билирубина после рождения

- повышенная скорость образования билирубина за счет: физиологической полицитемии, короткой жизни эритроцитов, катаболическая направленность обмена веществ
- Снижена функциональная способность печени: захват билирубина, активность ГТФ и УДФ ГТФ, экскреция билирубина
- Повышена энтерогепатогенная рециркуляция НБ в связи: с высокой активностью β -глюкуронидазы в кишечнике, поступлением части крови из кишечника через аранцев проток, транзиторным дисбиозом кишечника

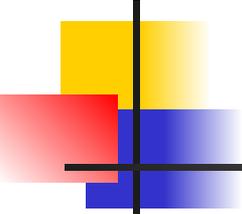
Физиологическая желтуха

- Появляется спустя 24 – 36 ч после рождения, нарастает в течение 3 – 4 дней, полностью исчезает к концу 2-ой началу 3-й недели жизни
- Максимальная концентрация общего билирубина на 3-4 сутки: <256 мкмоль/л у доношенных, <171 мкмоль/л у недоношенных
- Относительная доля прямой фракции составляет менее 20%
- Нормальное значение гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов

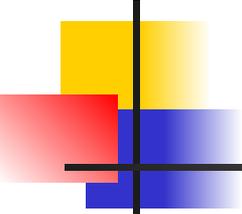
Основные причины патологической гипербилирубинемии

- 
-
- гиперпродукция билирубина за счет гемолиза
 - нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах
 - нарушение экскреции билирубина в кишечнике
 - сочетанное нарушение конъюгации и экскреции

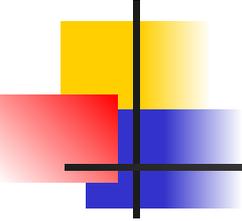
Причины нарушения конъюгации билирубина

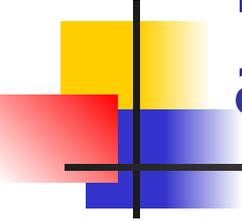
- 
- Поступление в кровь ребенка (от матери или при лечении ребенка) лекарственных препаратов, конкурирующих с билирубином за ГТФ (окситоцина, оксациллина, цефалоспоринов и др.)
 - Замедленное «созревание» фермента УДФ ГТФ у недоношенных и незрелых новорожденных (в т.ч. при в.гипотиреозе, сахарном диабете у матери)
 - Поступление при ГВ в кровь ребенка субстратов, ингибирующих ГТФ печени (желтуха от материнского молока –ЖММ)
 - Наследственно обусловленные дефекты синтеза фермента УДФ ГТФ (синдромы Жильбера и Криглера-Найяра типов 1, 2)

Патологические желтухи

- 
- Появление до 24 часов жизни
 - Нарастание после 3-4 суток
 - Сохраняется более 3-х недель
 - Имеет волнообразное течение
 - Наличие бледности кожных покровов
 - Зеленоватый оттенок желтухи
 - Ухудшение состояния на фоне нарастания желтухи
 - Темный цвет мочи или обесцвеченный стул
 - Увеличение общего билирубина более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных
 - Относительное увеличение прямой фракции билирубина

Гемолитические желтухи

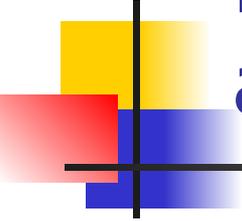
- 
- Гемолитическая болезнь новорожденного
 - Структурные и ферментные аномалии мембран эритроцитов (анемия Минковского-Шоффара, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)
 - Дефекты строения и синтеза гемоглобина (альфа- и бета-талассемии)
 - Лекарственные препараты (высокие дозы викасола)
 - Инфекционные заболевания (ЦМВ. Герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис, неонатальный сепсис)



Наследственные гемолитические анемии

Подозревают у детей с наличием четких признаков повышенного гемолиза:

- анемия
- ретикулоцитоз
- непрямая гипербилирубинемия
- умеренно увеличенная селезенка
- отсутствие лабораторных данных, свидетельствующих об иммунологическом конфликте



Наследственные гемолитические анемии

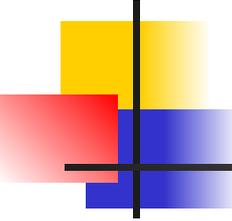
- Микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз и др.
- Эритроцитарные энзимопатии (дефект Г-6-ФД и др.)
- Гемоглобинопатии (дефекты структуры и синтеза глобина или гема)

Гемолитические анемии у детей

Энзимопатии

Дефицит Г-6-ФД

- Ген картирован на X-хромосоме, наследование X-сцепленно, болеют мальчики, редко девочки (гомозиготы)
- Около 300 млн. человек в мире с патологическим геном.
- Частая патология среди народов Закавказья, Средиземноморья, Азии, Африки, Славяне – 0,5 на 100

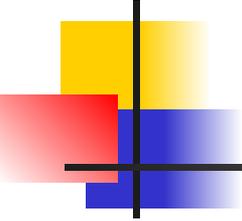


Дефицит Г-6-ФД

Клиника:

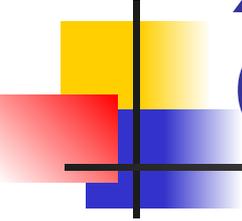
- Острая гемолитическая анемия
- Гемолиз внутрисосудистый: резкая анемия, желтуха, нет спленомегалии, темная (черная) моча
- В анализах: Нв снижен, ретикулоциты – норма (затем повышаются), тельца Гейнца, свободный гемоглобин в моче, проба Кумбса отрицательная
- Вне криза ребенок практически здоров

Коньюгационные желтухи

- 
-
- Возникновение желтухи в возрасте более 24 часов
 - Повышение общего билирубина за счет НБ
 - Отсутствие гепатоспленомегалии, анемии и ретикулоцитоза
 - Обычная окраска кала и мочи

Желтуха от материнского молока (ЖММ)

- Впервые выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 1963 г. И.М Ариасом (I.M.Arias) и соавт., но до сих пор многие аспекты патогенеза, клиники и частоты возникновения ее остаются неясными
- Частота встречаемости: от 10 – 30% детей, находящихся на грудном вскармливании

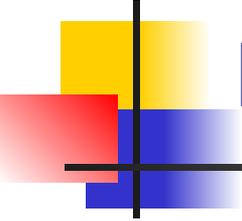


Желтуха от материнского молока (ЖММ)

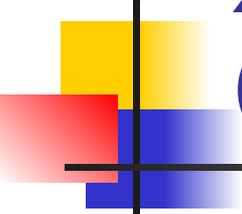
Причины:

- Повышенное содержание метаболитов прогестерона (5- β -прегнан-3 α , 20- β -диола)
- Высокая активность липопротеинлипазы в молозиве и грудном молоке
- Высокий уровень НЭЖК
- Усиленная реабсорбция НБ в кишечнике

Желтуха от материнского молока



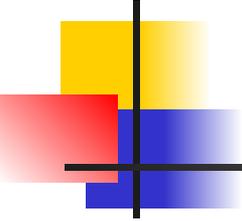
- Максимальное повышение содержания билирубина в крови отмечается на 10-15 сутки за счет НБ
- Концентрация НБ не превышает 360 мкмоль/л
- Случаев ядерной желтухи не описано
- Достоверным диф.признаком является снижение ОБ на 85 мкмоль/л и более при прекращении кормления грудью на 2-3 дня
- Желтуха может сохраняться до 4-6 недель
- Полная нормализация билирубина в крови наступает к 12-16-й неделе жизни
- Дети имеют хороший аппетит, прибавка в массе доходит до 1,0-1,5 кг
- Решающим моментом в патогенезе ЖММ является снижение экскреции и/или повышение энтеропатогенной циркуляции билирубина



Желтуха грудного вскармливания (ЖГВ)

Большее значение имеют :

- Голодание
- Частота кормлений
- Дефицит жидкости
- Отхождение мекония позднее 12 час.
- Задержка пережатия пуповины
- Назначение матери в родах окситоцина
- Более высокий уровень холевой и дезоксихолево́й кислоты



ЖММ

ЖГВ

- ***Следует подчеркнуть:*** ЖММ и ЖГВ – диагнозы, выставляются только после исключения патологических желтух новорожденных

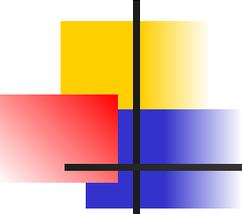
Типы наиболее частых желтух у новорожденных (Gourley G., 1992)

Параметры	Физиологическая желтуха	Желтуха грудного вскармливания (ЖГВ)	Желтуха от материнского молока (ЖММ)
Время появления (НБ сыворотки >120 мкмоль/л)	После 36 ч	2-4-й дни	2-3 нед.
Обычное время пика НБ в крови	3-4-й дни	3-6-й дни	8-15-й дни
Максимальный уровень (пик) НБ в сыворотке	85-205 мкмоль/л	>205 мкмоль/л	>171 мкмоль/л (вплоть до 291 мкмоль/л)
Возраст ребенка, когда общий билирубин снижается <51 мкмоль/л	1-2-я нед.	>3 нед.	9 нед.
Частота у доношенных новорожденных	56%	12-13%	2-4%



Терапевтическая коррекция ЖММ и ЖГВ

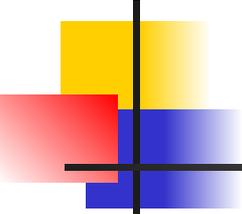
- Коррекция проблем вскармливания: дефицита молока, частоты кормлений (8-12 раз), транзиторной лактазной недостаточности, метеоризма, запоров, дисбиоза кишечника и др.
- Фототерапия с использованием ламп с мощностью до 30 мкВт/см²/нм (фотоодеяла, люминесцентных ламп синего свечения)
- Желчегонные препараты (сернокислая магнезия 12,5% 1/2 - 1 ч.л. 3 раза в день)
- Хофитол 3-5 капель 3 раза в день 5-7 дней за 15-20 мин до еды
- Лактулоза (дюфалак) 1/2 ч.л. в день как пробиотик, профилактика запоров для ускорения фекальной экскреции НБ из кишечника
- Сорбенты (спорно)
- Фенобарбитал (спорно)



ФОТОТЕРАПИЯ

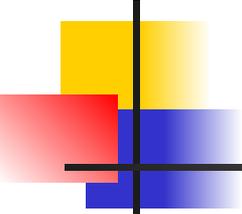
Основная цель фототерапии:

- Предотвратить операцию ЗПК
- Положительный эффект: увеличивает экскрецию билирубина из организма с калом и мочой, уменьшает токсичность НБ
- Эффективность фототерапии определяется спектром излучения, мощностью излучения и площадью облучаемой поверхности
- Оптимальная длина волны 425-475 нм
- Мощность не менее 6-12 мкВт/см²/нм



ФОТОТЕРАПИЯ

- Хорошо зарекомендовали себя комбинации: 4 лампы синего света и 2 лампы дневного света
- В настоящее время используется фиброоптическая фототерапия – использование специальных «светящихся» матрацев и одеял
- Так как фотоизомеризация билирубина происходит в коже, то, чем большая поверхность тела подвергается воздействию света, тем эффективнее фототерапия
- Максимальный перерыв между сеансами фототерапии составляет не более 2-4 часов



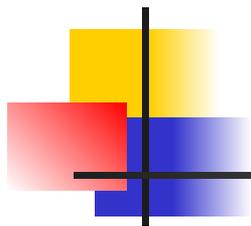
ФОТОТЕРАПИЯ

- Суточный объем вводимой ребенку жидкости необходимо увеличить на 10-20% (у детей с КНМТ – на 40%) по сравнению с физиологической потребностью ребенка
- Проведение инфузионной терапии показано только в случае, если дополнительную гидратацию невозможно осуществить путем выпаивания ребенка
- В процессе проведения фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов как показатель интенсивности гипербилирубинемии, только анализ крови может быть критерием эффективности фототерапии

Транскутанное измерение билирубина

При выявлении коэффициентов прокрашивания кожи, соответствующих гипербилирубинемии 256 мкмоль/л и более показано определение концентрации билирубина в периферической и венозной крови стандартным методом





**Облучатель
фототерапевтический
неонатальный
ОФН-02, «УОМЗ»**

Мощность - 40 мкВт/см²

Высота – 460 мм





СИСТЕМА VILIBLANKET

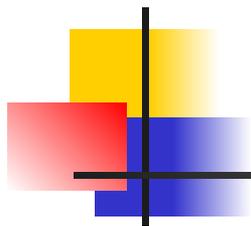


- Галлогеновая лампа находится в основном модуле
- Свет передается по оптоволокну к подушке
- Маленькая площадь поверхности
- Мощность до 50 мкВт/см²/нм
- Может использоваться для домашней фототерапии

СИСТЕМА NEOBLUE



- Источник света - светодиоды на основе нитрида 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)



Фотосистема Baby-Therm 8004

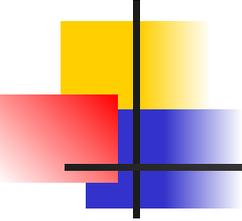
(6 ламп белого света)



Фенобарбитал

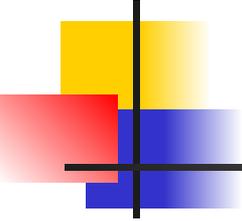
(Протокол Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины)

- В настоящее время большинство авторов считают, что лечение фенобарбиталом желтух у новорожденных не эффективно
- Нежелательные эффекты в виде вялости и снижения активности сосания
- В течение последних 15 лет в Европе фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии не применяется
- Нет ни доказательств, ни патогенетического обоснования для лечения непрямой ГБ-немии такими препаратами, как эссенциале, ЛИВ-52 и др. «гепатопротекторами»



Эффективность препарата *хофитол* в терапии желтух у новорожденных (Г.В.Яцык с соавт. 2007г.)

- препарат растительного происхождения - экстракт из зеленых листьев *артишока полевого*
- оказывает желчегонное, гепатопротекторное действие, улучшает фильтрационную способность почек, способствует нормализации обменных процессов
- Назначают per os по 3-5 капель 3 раза в день курсом 5-7 дней
- Ни у одного ребенка не выявлено побочных эффектов
- Использование *хофитола* в комплексной терапии желтух у новорожденных, приводило к более быстрой ее (желтухи) регрессии и уменьшению числа детей, требующих длительной терапии в условиях 2-го этапа выхаживания



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

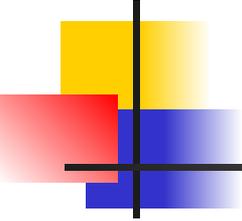
(Протокол Российской ассоциации
специалистов перинатальной медицины, 2006г.)

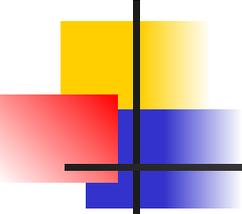
- **Инфузионная терапия** излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии
- Непрямой билирубин –жирорастворимый и не может быть выведен путем введения раствора глюкозы
- Плазма и альбумин не играют существенной роли в снижении риска билирубиновой энцефалопатии, кроме того, имеется риск от введения этих препаратов

Показания к инфузионной терапии при гипербилирубинемии:

- Наличие рвоты и срыгиваний
- Потери жидкости при проведении фототерапии и невозможности восполнения их энтеральным путем
- Наличие других состояний, требующих проведения инфузионной терапии

Синдром Криглера-Найяра

- 
- Наследственное заболевание
 - 1 тип характеризуется отсутствием глюкуронилтрансферазы, желтуха появляется в возрасте 2-3 дня, неуклонно нарастает, уровень НБ более 340 мкмоль/л, как правило заканчивается ядерной желтухой
 - При 2-ом типе активность фермента около 5%, отмечается положительный эффект от фенобарбитала



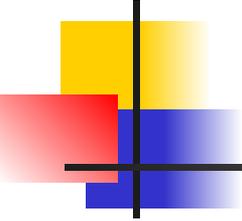
Синдром Жильбера

- Наследственное заболевание, связанное с нарушением *захвата билирубина гепатоцитом* и *нерезким снижением активности глюкуронилтрансферазы* печени
- Желтуха выражена умеренно (80-120 мкмоль/л), за счет НБ, «затянувшаяся» в неонатальном периоде
- Случаев ядерной желтухи не описано
- Желтуха интермиттирует, усиливаясь при интеркуррентных заболеваниях или после голодания, назначения парацетамола

Прямая гипербилирубинемия

Неонатальный холестааз

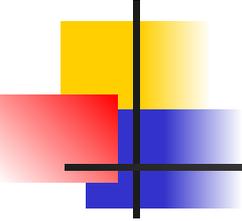
- Желтуха с зеленоватым оттенком
- Увеличение печени
- Ахолия стула и темный цвет мочи
- Повышение в крови ПБ более чем на 15-20% от уровня общего
- Увеличение концентрации холестерина, β -липопротеидов, желчных кислот, ферментов щелочной фосфатазы



Неонатальный холестаз

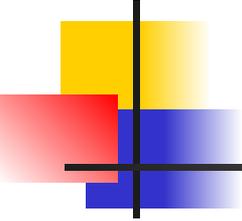
Внепеченочные причины

- Гипоксия или ишемия гепатобилиарной системы
- Гипоперфузия желудочно-кишечного тракта
- Стойкая гипогликемия
- Метаболический ацидоз
- Застойная сердечно-сосудистая недостаточность
- Гемолитическая болезнь новорожденного
- Системные и локализованные бактериальные инфекции
- Гепатотоксичные лекарства
- Полное парентеральное питание



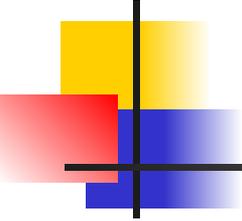
Неонатальный холестаз

- Характерной особенностью неонатального холестаза, обусловленного внепеченочными причинами, является его зависимость от тяжести и длительности патологических состояний перинатального периода и действий ятрогенных факторов. По мере улучшения общего состояния ребенка отмечается обратное развитие холестаза. Однако остаточные его явления могут сохраняться в течение длительного времени – до 6-8 мес. жизни
- Диагноз неонатального холестаза является правомочным только при исключении патологии гепатобилиарной системы



Поражение гепатоцитов инфекционного, токсического и метаболического генеза

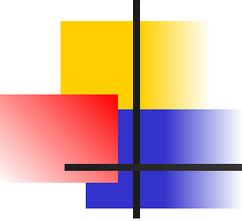
- Раннее появление желтухи с волнообразным характером
- Увеличение печени и селезенки
- Раннее появление геморрагического синдрома
- Непостоянная ахолия стула
- Темно-желтый цвет мочи
- Биохимический синдром холестаза (повышение ПБ более 20%, ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-ЛП, желчных кислот);
- Повышенное содержание АЛТ, АСТ (отношение АЛТ/АСТ > 1); нарушение синтетической функции печени (снижение альбумина, фибриногена, ПТИ < 80%)
- Визуализация желчного пузыря при УЗИ
- Вовлечение в патологический процесс других органов и систем



Гепатиты

- **Этиология:** вирусы (ЦМВ, краснуха, герпес, Коксаки, гепатит В, С, редко А), бактерии (листерии, сифилис, туберкулез), паразиты (токсоплазмы, микоплазмы), неспецифические бактерии
- **Клиника:** признаки инфекционного процесса (срыгивания, снижение аппетита, низкая прибавка в массе, вздутие живота, вялость, геморрагический синдром, субфебрилитет)
- **Параклиника:** анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличение СОЭ, биохимический синдром холестаза

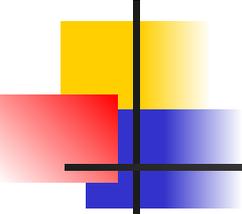
Наличие антител при ИФА к вышеперечисленным возбудителям, **тестирование генома** методом ПЦР



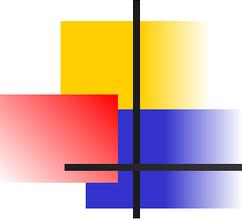
Токсический гепатит

- Может развиваться при любом *тяжелом инфекционном процессе* в структуре полиорганной недостаточности при ССВО
- Может иметь *лекарственный генез* (эритромицин, меронем, клавулоновая кислота, левомицитин, гентамицин, цефалоспорины 1 пок., фурагин, лазикс, индометацин, антиконвульсанты и др.)

Метаболические расстройства



- Манифестирующие в неонатальном периоде и проявляющиеся синдромом холестаза: галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, митохондриальная недостаточность
- В клинике чаще поражается ЦНС, почки, глаза
- Может появиться неприятный запах от ребенка, срыгивания и рвота, частый жидкий стул, раздражительность, дефицит массы тела, гипокликемия, галактозурия
- Учитывая высокую эффективность диетотерапии при галактоземии, фруктоземии – обследование на эти болезни следует проводить всем новорожденным с синдромом затянувшегося холестаза



Внутрипеченочный холеста́з

- Синдром Алажиля
- Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков
- Склерозирующий холангит
- Муковисцидоз
- Пороки развития при трисомии хромосом 13, 18, 21

Внепеченочный холестаз

Атрезия желчных протоков

- В 60% отмечается светлый промежуток
- Нарастание желтухи к концу месяца
- Постепенное увеличение печени с изменением ее консистенции
- Ахолия стула после отхождения мекония
- Повышение биохимических маркеров холестаза
- Отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ
- Отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ или в виде тяжа
- Удовлетворительное состояние при рождении и отсутствие признаков внепеченочной перинатальной патологии



Спасибо за внимание!