

# **НЕОНАТАЛЬНЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

**ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России  
Кафедра педиатрии ДПО и пропедевтики  
педиатрии  
Сиротченко Т.А., Миргородская А.В.**

Несмотря на множество исследований причин возникновения желтухи у новорожденных, **актуальность данной проблемы не уменьшается.**

В структуре желтушного синдрома **ведущее место принадлежит физиологической гипербилирубинемии**, относящейся к пограничным состояниям периода новорожденности, далее следуют неонатальные желтухи вследствие гемолитической болезни новорожденных и внутриутробных инфекций, желтухи недоношенных при пороках развития гепатобилиарной системы и наследственных заболеваниях.

В последние годы **гипербилирубинемия у новорожденных все чаще протекает с высоким уровнем билирубина** в сыворотке крови и **принимает затяжное течение.**

**Причины:** ухудшение здоровья женщин, увеличение частоты патологических родов, инфицирование плода во время беременности, низкий уровень здоровья самого новорожденного и других неблагоприятных факторов.

В неонатологии термином гипербилирубинемия обозначают состояния, при которых у доношенных и поздних недоношенных ГВ 35-36 недель отмечается повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови более **256 мкмоль/л**, а у детей, родившихся до 35 недели гестации - повышение концентрации общего билирубина более **171 мкмоль/л**.

Поскольку большинство новорожденных в настоящее время выписывают из больницы или палаты новорожденных в течение 48 часов, во многих случаях гипербилирубинемия обнаруживается только после выписки.



# Причины

Большинство случаев связано с неконъюгированной гипербилирубинемией.

Некоторые из наиболее распространенных причин желтухи новорожденных включают:

- Физиологическую гипербилирубинемию
- Желтуху грудного вскармливания
- Желтуху грудного молока
- Патологическую гипербилирубинемию вследствие гемолитической болезни
- Дисфункция печени (вызванная парентеральным питанием, провоцирующим холестаза, сепсис новорожденных, неонатальный гепатит) может привести к сопряженной или смешанной гипербилирубинемии.

Механизм	Причины
Повышенная энтерогепатическая циркуляция	<p>Грудное молоко (желтуха грудного молока)</p> <p>Недостаточность грудного вскармливания (желтуха грудного вскармливания)</p> <p>Паралитическая непроходимость кишечника, обусловленная действием лекарственных средств (сульфат магния или морфин)</p> <p>Голодание или другие причины сниженной перистальтики</p> <p><a href="#">Болезнь Гиршпрунга</a></p> <p><a href="#">Атрезия кишечника</a> или стеноз кишечника, в том числе <a href="#">кольцевидная поджелудочная железа</a></p> <p><a href="#">Мекониевая непроходимость</a> или <a href="#">синдром мекониевой пробки</a></p> <p><a href="#">Пилоростеноз*</a></p> <p>Заглатывание крови</p>
Гиперпродукция	<p>Разрушение внесосудистой крови (например, гематомы; петехии; легочного, церебрального или оккультного кровоизлияния)</p> <p>Полицитемия из-за трансфузий типа мать-плод или плод-плод или задержка пережатия пуповины</p>
Гиперпродукция в связи с <a href="#">гемолитической анемией</a>	<p>Некоторые лекарственные средства и агенты у новорожденных с <a href="#">дефицитом G6PD</a> (например, ацетаминофен, алкоголь, противомаларийные препараты, АСК, бупивакаин, кортикостероиды, диазепам, нитрофурантоин, окситоцин, пенициллин, фенотиазин, сульфаниламиды)</p> <p><a href="#">Несовместимость групп крови матери и ребенка</a> (например, Rh, ABO)</p> <p>Недостаточность ферментов эритроцитов (например, из <a href="#">G6PD</a> или пируваткиназы)</p> <p><a href="#">Сфероцитоз</a></p> <p><a href="#">Альфа-талассемия</a></p>

## **Коды по МКБ-10**

**Р 59 Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами**

**Р 59.0 Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением**

**Р 59.1 Синдром сгущения желчи**

**Р 59.2 Неонатальная желтуха, вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени**

**Р 59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами**

**Р 59.9 Неонатальная желтуха неуточненная**

На основании рутинных лабораторных методов при гипербилирубинемии во время раннего неонатального периода практически **весь билирубин является неконъюгированным** или **непрямым билирубином**; **конъюгированный билирубин** называется **прямым билирубином**.

Гипербилирубинемия может быть **безопасной и опасной** в зависимости от ее причины и степени повышения уровня билирубина.

**Некоторые причины желтухи по своей природе опасны независимо от уровня билирубина.**

**Однако, гипербилирубинемия любой этиологии является проблемой при достижении достаточно высокого уровня.**

# **Пороговый уровень** для данной проблемы **зависит от:**

- **возраста**
- **степени недоношенности**
- **исходного состояния здоровья ребенка и матери**





- Среди здоровых доношенных детей критическим порогом для данной проблемы обычно считается уровень билирубина  $> 18$  мг/дл ( $> 305$  мкмоль/л).
- Однако, дети, родившиеся преждевременно, малого гестационного возраста, и/или страдающие каким-либо заболеванием (например, сепсисом, гипотермией, или гипоксией) подвержены большему риску, а **вмешательство может проводиться при более низких уровнях.**
- Несмотря на то, что риск возрастает с повышением уровня гипербилирубинемии, для таких младенцев не существует уровня гипербилирубинемии, который бы считался безопасным; лечение назначается с учетом возраста и клинических факторов.

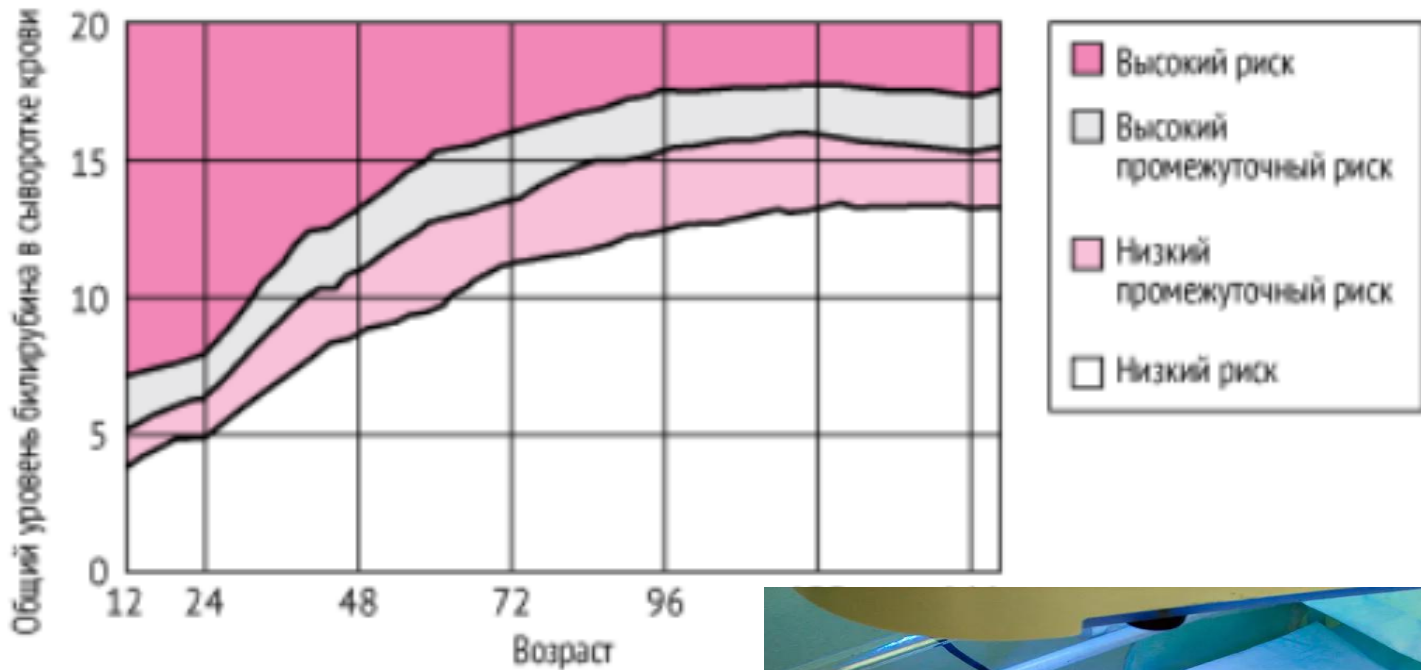
- **Физиологическая гипербилирубинемия** происходит почти у всех новорожденных. Более короткое время жизни неонатальных эритроцитов увеличивает образование билирубина, дефицитная конъюгация, связанная с дефицитом УДФ-глюкуронилтрансферазы, снижает его выведение, а низкое содержание бактерий в кишечнике в сочетании с повышенным гидролизом конъюгированного билирубина увеличивает энтерогепатическую циркуляцию. Уровень билирубина может подниматься до 18 мг/дл (308 мкмоль/л) к 3–4 дню жизни и затем снижается.
- **Желтуха грудного вскармливания** развивается у 1/6 младенцев, находящихся на грудном вскармливании в течение первой недели жизни. Грудное вскармливание повышает печеночную циркуляцию билирубина у некоторых младенцев со сниженным потреблением молока и связанными с ним обезвоживанием или низкой калорийностью питания. Увеличенная энтерогепатическая циркуляция также может возникнуть в результате сниженного содержания кишечных бактерий, которые преобразуют билирубин в невсасываемые метаболиты.
- **Желтуха грудного молока** отличается от желтухи грудного вскармливания. Она развивается после первых 5–7 дней жизни с пиком примерно в 2 недели. Считается, что она обусловлена повышенной концентрацией бета-глюкуронидазы в грудном молоке, что приводит к увеличению деконъюгации и реабсорбции билирубина.

## **Для физиологической желтухи (транзиторная гипербилирубинемия) характерно:**

- **удовлетворительное состояние ребенка**
- **нормальные пальпаторные размеры печени и отсутствие признаков увеличения селезенки;**
- **отсутствие клинико-лабораторных признаков анемии или полицитемии;**
- **появление желтой окраски кожи в возрасте более 24 час жизни (при этом почасовой прирост билирубина в первые сутки составляет менее 3,4 мкмоль/л, суммарно за первые сутки - менее 85,5 мкмоль/л);**
- **максимальная выраженность желтой окраски лица, туловища и конечностей на 3-4 сутки жизни; желтуха не распространяется на ладони и стопы;**
- **не наблюдается патологических оттенков желтой окраски кожи (серого, зеленоватого, лимонного);**
- **нормальная, соответственно возрасту, окраска стула;**
- **максимальная концентрация общего билирубина не более 255 мкмоль/л;**
- **концентрация прямой фракции билирубина – не выше 34 мкмоль/л;**
- **быстрое уменьшение интенсивности и распространенности желтухи после 4 суток жизни; угасание желтухи к 8-10 суткам жизни**

**понятие физиологическая желтуха применимо только по отношению к доношенным и «поздним» недоношенным (ГВ 35-36 нед) новорожденным**

!мг/дл



Дни!



**Риск основан на общем уровне билирубина в сыворотке крови.** (По материалам Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 103(1):6–14, 1999. doi: 10.1542/peds.103.1.6)

- **Неонатальные гипербилирубинемии** - визуальная желтушность кожи, видимых слизистых, конъюнктивы и склер глаз, вызванная повышением концентрации билирубина в сыворотке крови. **В первую очередь желтушное окрашивание появляется на склерах и слизистой твердого неба.**
- **Уровень сывороточного билирубина, необходимый для распознавания желтухи визуально, зависит от тона кожи и области тела, но видимый спектр на склерах - при уровне 2–3 мг/дл (35–50 мкмоль/л) и на лице при уровне 4–5 мг/дл (65–85 мкмоль/л).**
- **С повышением уровня билирубина желтушность имеет тенденцию распространяться от головы к ногам, проявляясь в области пупка при уровне билирубина 15 мг/дл ( $\leq 250$  мкмоль/л) и на стопах - при уровне около 20 мг/дл ( $\leq 340$  мкмоль/л).**
- **У половины новорожденных желтуха становится заметна в первую неделю жизни.**



Зоны по Крамеру	Предполагаемый уровень билирубина (мкМ/л)
1	31,5-136
2	93,5-204
3	136-280
4	187-306
5	>255

## **Факторы, предрасполагающие к развитию патологической гипербилирубинемии у доношенных новорожденных**

- **восточно-азиатское или средиземноморское происхождение**
- **несовместимость по АВО- или резус-фактору матери и плода**
- **использование окситоцина в родах**
- **желтуха, развившаяся в первые сутки (24 часа) жизни**
- **кефалогематомы/экхимозы, крупные гемангиомы**
- **гипогалактия при исключительно грудном вскармливании**
- **нарушенное сосание/недостаточное питание**
- **эксикоз (патологическая убыль массы тела)**
- **врожденные и перинатальные инфекции**
- **полицитемия (избыточное количество эритроцитов)**
- **эритроцитарные ферментопатии**

**Практически всегда гипербилирубинемия у недоношенных детей, родившихся ранее 35 недели гестации, обусловлена нефизиологическими причинами !!!**

**Патологическую гипербилирубинемию** у доношенных новорожденных диагностируют, если:

- желтуха проявляется в первые 24 часа, через неделю жизни или длится > 2 недель
- общий билирубин сыворотки крови возрастает на > 5 мг/дл/день (> 86 мкмоль/л/день)
- общий билирубин сыворотки крови составляет > 18 мг/дл (> 308 мкмоль/л/день)
- симптомы или признаки соматического заболевания

Некоторые из наиболее распространенных патологических причин:

- иммунная и неиммунная гемолитическая анемия
- резорбция гематомы;
- сепсис
- гипотиреоз



- **Нейротоксичность является основным последствием гипербилирубинемии новорожденных.** Острая энцефалопатия может сопровождаться рядом неврологических патологий, включая **церебральный паралич** и сенсорно-двигательные нарушения; когнитивные функции, как правило, сохраняются.
- **Ядерная желтуха** (билирубиновая энцефалопатия) является наиболее тяжелой формой нейротоксичности. В настоящее время она редка, но все же существует и ее почти всегда можно предотвратить.
- Ядерная желтуха – повреждение мозга, вызванное отложением неконъюгированного билирубина в базальных ганглиях и ядрах ствола мозга, обусловленное острой или хронической гипербилирубинемией.
- Обычно билирубин связывается с сывороточным альбумином, оставаясь во внутрисосудистом пространстве.

Однако, **билирубин** может **пересекать гематоэнцефалический барьер** и вызывать **ядерную желтуху** в определенных ситуациях:

- Когда концентрация сывороточного **билирубина** значительно повышена!
- Когда концентрация сывороточного **альбумина** значительно снижена (у недоношенных детей)!
- Когда билирубин вытесняется из альбумина конкурентоспособными лигандами.

Конкурентные лиганды включают препараты (цефтриаксон, ацетилсалициловую кислоту), и свободные жирные кислоты, и **ионы водорода** (например, у **младенцев с дефицитом питания, септическим состоянием или в состоянии ацидоза**).

**Вероятность развития билирубиновой энцефалопатии при патологической гипербилирубинемии повышается на фоне следующих факторов риска:**

- недоношенность или морфофункциональная незрелость организма ребенка
- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция (сепсис, менингит)
- тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по Апгар менее 4 баллов), артериальная гипотензия, апноэ, потребность в ИВЛ
- гипотермия (ректальная температура менее 35°C)
- обширная травма мягких тканей в родах, массивные кефалогематомы, перивентрикулярные, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния
- задержка отхождения мекония
- гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина менее 25 г/л)
- гемолитическая болезнь новорожденного
- выраженный метаболический ацидоз (рН артериальной крови менее 7,15 более 1 часа)

- В повседневной практике при определении риска развития БЭ ориентируются на **минимальные пороговые концентрации билирубина**.

**В течении билирубиновой энцефалопатии можно условно выделить 4 фазы:**

Острая билирубиновая энцефалопатия (ОБМ)

- **Наращение признаков билирубиновой интоксикации:** угнетение безусловно-рефлекторной деятельности – апное, апатия, вялость, сонливость, вялое сосание, монотонный крик, срыгивание, рвота, “блуждающий взгляд”. При неблагоприятном течении гемолитической болезни новорожденного эти признаки в большинстве случаев появляются на 4 день жизни. В случаях экстренного проведения ОЗПК, имеют обратимый характер.
- **Спастическая фаза:** спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, “негнуцимся” конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбуждение и резкий мозговой крик, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмахистый тремор рук, исчезновение рефлекса Моро и реакции на сильный звук, сосательного рефлекса; нистагм, апноэ, брадикардия, иногда повышение температуры; судороги, симптом «заходящего солнца». Эта фаза имеет продолжительность от нескольких дней до нескольких недель; поражение ЦНС носит необратимый характер.

- **Фаза ложного неврологического благополучия** и полного или частичного исчезновения спастичности (2-3 месяц жизни)
- **Период формирования** клинической картины **неврологических осложнений** (после 3-5 месяца жизни): параличи, парезы, атетоз, хореоатетоз, глухота, ДЦП, задержка психического развития, дизартрия



## **Гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационные желтухи).**

**Конъюгационные желтухи обусловлены преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах.**

- желтухи связанные с исключительно грудным вскармливанием (при гипогалактии) и особенностями состава грудного молока (семейной транзиторной гипербилирубинемии Ариаса–Люцея–Дрискола) (при нормальном уровне лактации)**
- желтухи, обусловленные диабетической фетопатией и врожденным гипотиреозом**

**Выраженные нарушения конъюгации билирубина отмечаются при ряде наследственных заболеваний: синдроме Криглера–Найяра 1-го и 2-го типов, синдроме Жильбера и др.**

## **Конъюгационные желтухи характеризуются следующими признаками**

### **Динамика желтухи:**

- **появляется не ранее 24 часов после рождения;**
- **продолжает нарастать или остается выраженной после 4 суток жизни**
- **сохраняется более 10 дней жизни.**

### **Особенности клинической картины:**

- **кожные покровы имеют оранжевый оттенок;**
- **пальпаторные размеры печени и селезенки не увеличены;**
- **кал и моча обычной окраски**

### **Лабораторные критерии:**

- **концентрация билирубина в пуповинной крови (в момент рождения) – менее 51 мкмоль**
- **концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме**
- **почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 6,8 мкмоль/л/час**
- **максимальная концентрация общего билирубина на 3–4 сутки в периферической или венозной крови у доношенных детей > 255 мкмоль/л**
- **общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции**
- **относительная доля прямой фракции составляет менее 20%**

- **Гипербилирубинемия, обусловленная повышением кишечной реабсорбции** чаще всего наблюдается при высокой кишечной непроходимости. Клиническая картина зависит от причины кишечной непроходимости (атрезия 12-ти перстной кишки, пилоростеноз, обструкция кишечника объемным образованием и т.п.), а также, нередко, сопутствующими симптомами обезвоживания и гипогликемии. Лабораторные критерии сходны с критериями конъюгационной желтухи.
- **Непрямая гипербилирубинемия смешанного генеза** чаще является ранним клиническим проявлением врожденной или перинатальной инфекции. Клиническая картина и лабораторные признаки являются составной частью симптомов TORCH или сепсиса.





## **Стандартное обследование новорожденного с подозрением на патологическую желтуху:**

- **Уточнение срока появления желтухи**
- **Физикальный осмотр (степень распространенности желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи)**
- **Группа крови и Rh-фактор, реакция Кумбса**
- **Клинический анализ крови (Hb, ретикулоциты, особенности лейкоцитарной формулы крови и др.)**
- **Биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, другое – по показаниям)**
- **УЗИ органов брюшной полости**

# Обследование

## Анамнез

- В истории болезни следует отметить возраст начала и продолжительность желтухи. Важные сопутствующие симптомы включают летаргию и плохое питание (предполагают возможную ядерную желтуху), которые могут перейти в ступор, гипотонию или судороги и в конечном счете в гипертонию.

Модели кормления могут предполагать возможное нарушение грудного вскармливания или недоедание. Поэтому анамнез должен включать особенности кормления: что младенец ест, в каком количестве и как часто, образование мочи и кала (возможное нарушение грудного вскармливания или недоедание), насколько хорошо младенец фиксируется на груди или берет соску бутылки, чувствует ли мать, что молоко пришло, глотает ли младенец во время кормления и кажется ли он сытым после него.

- **Обзор систем** должен выявлять симптомы причины, в т.ч. дыхательную недостаточность, лихорадку и раздражительность или летаргию (сепсис), гипотонию и плохое питание (гипотиреоз, нарушение обмена веществ), а также повторные эпизоды рвоты (кишечная непроходимость).

- При **оценке истории болезни** нужно уделять особое внимание инфекционным заболеваниям матери (TORCH-инфекции), заболеваниям, которые могут привести к ранней гипербилирубинемии (сахарному диабету у матери), материнскому резус-фактору и группе крови (несовместимости групп крови матери и плода), а также истории длительных или трудных родов (гематома или травмы от щипцов)
- Необходимо отслеживать наследственные заболевания в семейном анамнезе, которые могут вызвать желтуху, в т.ч. дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) или другие дефициты эритроцитарных ферментов, талассемию и сфероцитоз, а также любые случаи желтухи у братьев и сестер.
- В изучении анамнеза следует обратить особое внимание на препараты, которые могут способствовать появлению желтухи (цефтриаксон, сульфонамиды [эти препараты не вызывают желтуху, но они вытесняют билирубин из альбумина, увеличивая фракцию свободного билирубина] и противомаларийные средства).

## Объективное обследование

- Осмотр общих клинических внешних признаков и витальных знаков.
- Кожу проверяют на степень желтушности, щадящее давление на кожу может помочь выявить наличие желтухи.
- Объективное обследование должно быть сфокусировано на признаках причинных расстройств.
- Общий осмотр проводится с целью выявления макросомии (сахарный диабет у матери); заторможенности или крайней возбудимости (сепсис или инфекции), а также любых дисморфических особенностей, таких как макроглоссия (гипотиреоз) и плоская спинка носа или двусторонний эпикантус (синдром Дауна).
- При обследовании головы и шеи отмечают любые признаки кефалогематомы. Легкие: хрипы, крепитация и ослабленное дыхание (пневмония). Живот: вздутие, увеличенные размеры (гепатоспленомегалия) или болевой синдром (кишечная непроходимость). Неврологическое обследование: признаки гипотонии или слабости (нарушение обмена веществ, гипотиреоз, сепсис).

## **Лечебные мероприятия, направленные на уменьшение концентрации непрямого билирубина**

**Общие принципы.** Важным условием для профилактики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных является создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка. При этом все здоровые и условно здоровые новорожденные дети нуждаются в проведении раннего (начиная с первого часа жизни) и регулярного грудного вскармливания.

Необходимо рекомендовать матери кормить грудью как минимум 8 - 12 раз в сутки без ночного перерыва в течение первых нескольких дней жизни. Увеличение частоты кормления грудью снижает вероятность последующей тяжелой гипербилирубинемии у новорожденных при грудном вскармливании.

В качестве крайней меры может рассматриваться временное (1-3 дня) прекращение грудного вскармливания и переход на кормление адаптированной смесью (способствовать снижению уровня билирубина и/или повышению эффективности фототерапии в случае желтухи обусловленной составом грудного молока).

Физиологическая желтуха обычно не является клинически значимой и проходит в течение 1 недели.

- Основным методом лечения непрямо́й гипербилирубинемии является **фототерапия**. При неэффективности фототерапии и угрозе развития БЭ показано проведение обменного переливания крови.



# ОШИБКИ!!

## Назначение фенобарбитала.

- Значимая индукция ферментов печени происходит к концу первой - второй недели жизни.
- Кроме того, при лечении желтухи фенобарбиталом возникают нежелательные эффекты в виде вялости, угнетения дыхания и снижения активности сосания. По этим причинам в течение последних лет фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии не применяется.

# ОШИБКИ

- Нет убедительных научных доказательств и патогенетического обоснования для лечения непрямой гипербилирубинемии гепатопротективными и желчегонными препаратами.
- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) показаны только при развитии синдрома холестаза или при затяжном течении желтухи— препарат урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) в виде суспензии. Начальная лечебная доза составляет 15– 20 мг/кг 2 раза/сут за 15 мин до кормления.



