

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пензенский государственный университет» (ПГУ)

Синдром желтухи у детей, критерии потенциальной опасности

Учебное пособие

Пенза
Издательство ПГУ
2022

УДК 616-36-008.5-053.34 (075)

ББК 57.33

С38

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских инфекционных болезней
Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования Минздрава России
Т. А. Чеботарёва;

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии
Национального исследовательского Мордовского
государственного университета имени Н. П. Огарёва
С. В. Гарина

Авторы:

Л. А. Мусатова, Л. И. Краснова, Н. С. Карташева,
Г. В. Долгушкина, Ю. Г. Щербакова

**Синдром желтухи у детей, критерии потенциальной
С38 опасности : учеб. пособие / Л. А. Мусатова, Л. И. Краснова,
Н. С. Карташева [и др.]. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2022. – 88 с.**

ISBN 978-5-907600-23-2

Представлены современные взгляды на физиологическую и патологическую гипербилирубинемия у детей. Рассмотрены этапы обмена билирубина, причины, классификация желтухи; вопросы диагностики, лечения и критерии потенциальной опасности развития желтухи у детей. Особое внимание уделено алгоритму действия врача при патологических гипербилирубинемиях у детей. Приведены обучающие тесты и задачи для закрепления изученного материала.

Издание подготовлено на кафедре педиатрии Медицинского института ПГУ и предназначено для обучающихся 4–6 курсов медицинских вузов по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия».

*Рекомендовано к изданию методической комиссией
Медицинского института
Пензенского государственного университета
(протокол № 08 от 14.04.2022)*

**УДК 616– 36 – 008.5-053.34 (075)
ББК 57.33**

ISBN 978-5-907600-23-2

© Пензенский государственный
университет, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
1. Обмен билирубина	8
1.1. Этапы обмена билирубина	8
1.2. Особенности билирубинового обмена у новорожденных	9
1.3. Причины патологической гипербилирубинемии	10
2. Классификация желтух	11
2.1. Клинические проявления желтушного синдрома в зависимости от патогенетических механизмов	13
2.2. Этиология неконъюгированной (непрямой) гипербилирубинемии у новорожденных (в зависимости от времени возникновения)	14
3. Наиболее частые причины непрямой гипербилирубинемии у новорожденных	15
3.1. Желтухи вследствие повышенного образования билирубина (надпеченочные)	15
3.1.1. Надпеченочные желтухи (гемолитические). Патогенез	15
3.1.2. Наследственные гемолитические желтухи	16
3.1.3. Приобретенные гемолитические желтухи	17
3.2. Общие клинико-лабораторные признаки надпеченочной желтухи ..	21
3.3. Алгоритм действия врача первичного звена при надпеченочной желтухе	21
3.4. Билирубиновая энцефалопатия у новорожденных	21
3.4.1. Критический уровень билирубина для развития ядерной желтухи	22
3.4.2. Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)	23
4. Желтухи вследствие пониженного клиренса билирубина (конъюгационные желтухи)	24
4.1. Наследственные конъюгационные желтухи	25
4.1.1. Синдром Жильбера	25
4.1.2. Синдром Криглера – Найара (два типа)	26
4.1.3. Синдром Люцея – Дрисколла	26
4.1.4. Синдром Дубина – Джонса	26
4.1.5. Нарушения обмена веществ	27
4.2. Приобретенные конъюгационные желтухи	28
4.2.1. Желтуха от материнского молока	28
4.2.2. Желтуха при гипотиреозе	29
4.2.3. Неонатальные гепатиты	29
5. Обструктивные (механические) желтухи (наследственные и приобретенные)	32
5.1. Пороки развития желчных путей	32

5.2. Синдром сгущения желчи	34
5.3. Билиарная гипоплазия	34
5.4. Кисты	35
5.5. Врожденная билиарная дилатация	35
5.6. Транзиторный неонатальный холестаз	35
5.7. Семейный внутрипеченочный холестаз	36
5.8. Симптоматические холестазы.....	36
6. Печеночная недостаточность у новорожденных	38
Острая печеночная недостаточность.....	38
7. Желтухи смешанного генеза	39
Желтуха здоровых новорожденных (физиологическая)	39
8. Обследование новорожденных с желтухой	41
8.1. Принципы ведения детей с гипербилирубинемией.....	41
8.2. Использование биохимического метода определения уровня билирубина в сыворотке крови.....	42
8.3. Использование транскутанного метода определения уровня билирубина.....	42
8.4. Клиническое значение определения γ -глутамилтранспептидазы.....	44
8.5. Инструментальные методы исследования новорожденных с желтухой.....	44
9. Лечение гипербилирубинемии.....	45
Заключение.....	54
Тестовый самоконтроль знаний.....	55
Ситуационные задачи для самоконтроля	64
Приложение 1. Этапы обмена билирубина.....	78
Приложение 2. Характеристика гемолитической болезни, обусловленной АВО- и Rh-несовместимостью	79
Приложение 3. Поражение центральной нервной системы (билирубиновая энцефалопатия)	80
Приложение 4. Анемии	81
Приложение 5. Дифференциальный диагноз прямой и непрямой гипербилирубинемии	82
Приложение 6. Основные биохимические показатели, необходимые для проведения дифференциального диагноза желтухи	83
Приложение 7. Использование различных методов лечения желтухи у недоношенных новорожденных (гестационный возраст <37 недель).....	84
Приложение 8. Фототерапия недоношенных	85
Список литературы	86

Список сокращений

- АЛТ – аланинтрансаминаза
АСТ – аспартаттрансаминаза
ВПР – врожденный порок развития
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных
ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза
ЗПК – заменное переливание крови
ОАК – общий анализ крови
ОЦК – объем циркулирующей крови
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБИ – транскутанный билирубиновый индекс
ТТГ – тиреотропный гормон
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
УЗИ – ультразвуковое исследование
УДФГТ – уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза
ЦНС – центральная нервная система
ЦМВ – цитомегаловирус
FIC – FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS (семейный внутрипеченочный холестаз)
HAV – вирусный гепатит А
HBV – вирусный гепатит В
HCV – вирусный гепатит С
HBsAg – вирусный гепатит В австралийский
HBeAg – е-антиген вируса гепатита В
Hb – гемоглобин
Rh – резус фактор
TORH – группа внутриутробных инфекций (токсоплазмия, краснуха, цитомегаловирус, герпес)

Введение

В последние годы в России отмечается увеличение частоты неонатальных желтух (в 1,5 раза по сравнению с 2020 г.). Желтуха (гипербилирубинемия) – симптомокомплекс, сопровождающийся желтым окрашиванием кожных покровов и слизистых оболочек, является «пограничным состоянием», наиболее часто встречающимся в периоде новорожденности, но в большинстве случаев носит физиологический характер и не требует лечения.

Тем не менее желтухи периода новорожденности, обусловленные накоплением в крови избыточного количества билирубина, иногда требуют проведения неотложных лечебных мероприятий. Непрямой билирубин является нейротоксическим ядом и при определенных условиях (недоношенность, гипоксия, гипогликемия, длительная экспозиция и т.д.) вызывает специфическое поражение подкорковых ядер и коры головного мозга – билирубиновую энцефалопатию. По различным данным, на первой неделе жизни желтуха встречается у 25–50 % доношенных и у 70–90 % недоношенных новорожденных. Значимость роста частоты неонатальной желтухи возрастает в связи с увеличением в последнее время в популяции патологии нервной системы, поскольку билирубиновая энцефалопатия в результате тяжелых форм неонатальной желтухи сопровождается значительными неврологическими расстройствами (Нургалимов М. К., 2020).

Актуальность темы. С увеличением частоты неонатальных желтух, прежде всего конъюгационной, а также гемолитической болезни новорожденного, все чаще встречается проблема так называемой затяжной желтухи, выявляемой у детей старше одного месяца жизни. Сведения о роли различных этиологических факторов, способствующих увеличению частоты неонатальных желтух, в литературных источниках весьма разрозненны. По некоторым данным, этому способствует увеличение числа недоношенных детей, новорожденных с задержкой внутриутробного развития и с морфофункциональной незрелостью, перенесших острую или хроническую гипоксию, рожденных от матерей с эндокринной и другой соматической патологией. Вероятно, определенный вклад в увеличение частоты неонатальных желтух вносят увеличение числа детей с внутриутробными инфекциями (прежде всего TORH, гепатитами), увеличение частоты иммуноконфликтной беременности, прием матерью во время беременности медикаментов, влияющих на созревание гепатобилиар-

ной системы плода, нарушения экологии питьевой воды и питания беременных женщин.

Врачу-педиатру необходимо знание основных особенностей билирубинового обмена у новорожденных, клинических и лабораторных критериев физиологической и патологических желтух, а также критериев потенциальной опасности гипербилирубинемии, чтобы своевременно выявить отклонения от «нормального» течения неонатальной желтухи и решить вопрос о необходимости амбулаторного или стационарного обследования и лечения.

Дети, перенесшие тяжелую гипербилирубинемия, требуют правильной оценки прогноза дальнейшего развития и наблюдения с проведением реабилитационных мероприятий педиатрами поликлинического звена и другими специалистами.

1. Обмен билирубина

1.1. Этапы обмена билирубина

I этап. В макрофагах печени, селезенки и костного мозга под влиянием фермента гемоксигеназы и при участии кислорода и кофермента НАДФН гемоглобин расщепляется на четыре основных компонента: глобин, железо, монооксид углерода и линейный тетрапиррол (или IX α -биливердин).

II этап. Цитозольный фермент биливердинредуктаза трансформирует IX α -биливердин в жирорастворимое вещество IX α -билирубин (свободный, или неконъюгированный, или непрямой билирубин), способный растворяться в липидах, но не в воде.

III этап. Образовавшийся в макрофагах непрямой билирубин в свободном состоянии поступает в кровь, где прочно связывается с альбумином и транспортируется в синусоиды печени (1 г альбумина может связать от 1 до 8,2 мг билирубина).

IV этап. В синусоидах печени на уровне мембраны гепатоцита неконъюгированный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина и диффундирует с помощью транспортных белков через слой воды, окружающей гепатоцит, и цитомембрану внутрь гепатоцита.

V этап. В гепатоцитах под влиянием микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) неконъюгированный (непрямой) билирубин связывается (конъюгируется) с глюкуроновой кислотой и в значительно меньшей степени – с сульфатами, ксилозой, глюкозой. Образуются моно- и диглюкуронид билирубина (конъюгированный, или прямой, или связанный водорастворимый билирубин). Образование прямого билирубина требует присутствия кислорода и глюкозы.

VI этап. Конъюгированный (прямой) билирубин секретируется в просвет желчных капилляров и в составе желчи, пройдя желчные протоки, поступает в желчный пузырь и кишечник.

VII этап. В толстой кишке конъюгированный (прямой) билирубин подвергается гидролизу с образованием уробилиногена (свободного билирубина). Часть уробилиногена реабсорбируется в кишечнике и вновь поступает в кровь (этот путь называется «кишечно-печеночная рециркуляция билирубина») (приложение 1).

1.2. Особенности билирубинового обмена у новорожденных

Билирубин в организме плода практически не подвергается конъюгации, так как в печени отсутствуют белки, которые обеспечивают захват билирубина гепатоцитами, и угнетается активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы материнскими гормонами. Основным органом, осуществляющим выведение билирубина из организма плода, является плацента, через которую билирубин поступает в кровоток матери, где подвергается дальнейшей утилизации.

В период новорожденности связывание билирубина с альбумином снижено, особенно у недоношенных детей, замедлена конъюгация и транспорт билирубина в печени, повышена реабсорбция билирубина (кишечно-печеночная рециркуляция) в кишечнике. Повышение реабсорбции билирубина в кишечнике обусловлено преобладанием у новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом. В кишечнике новорожденных также повышена концентрация глюкуронидазы, вызывающей гидролиз, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

Следствием особенностей билирубинового обмена новорожденного является развитие ряда состояний, которые характерны для неонатального периода:

1. Развивается физиологическая желтуха на 2–5-е сут жизни.
2. У новорожденных с низкой массой тела при рождении желтуха может сохраняться до двух недель и более. Возможно кратковременное обесцвечивание кала, наличие прямого билирубина в моче за счет транзиторного холестаза.
3. Интенсивность желтухи у новорожденных увеличивается при гипоксии и гипогликемии, а также при назначении водорастворимых аналогов витамина К.
4. При высоком уровне свободного (неконъюгированного, непрямого) билирубина в сыворотке крови возникает угроза развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), которая встречается исключительно в период новорожденности.

1.3. Причины патологической гипербилирубинемии

Гипербилирубинемия – повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови сверх нормы.

Желтуха – визуальное проявление повышенного уровня билирубина в крови:

- у доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л;

- у недоношенных – более 120 мкмоль/л.

Причины патологической гипербилирубинемии:

- 1) гиперпродукция билирубина за счет гемолиза эритроцитов (гемолитическая болезнь новорожденных, эритро- и гемоглобинопатии, обширные кровоизлияния);

- 2) нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах – печеночные (конъюгационные) желтухи;

- 3) сочетанное нарушение конъюгации и экскреции – печеночные желтухи;

- 4) нарушение экскреции билирубина в кишечник – механические желтухи;

- 5) повышение кишечной реабсорбции (пилоростеноз, парез кишечника).

Признаки патологической гипербилирубинемии:

- 1) раннее (до 24 ч жизни) или позднее (на второй неделе) появление, длительное сохранение (более трех недель), «волнообразное» течение;

- 2) бледность или зеленоватый оттенок кожи;

- 3) ухудшение общего состояния;

- 4) темный цвет мочи, обесцвеченный стул;

- 5) общий билирубин крови более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных детей;

- 6) прямая фракция билирубина более 20 %.

2. Классификация желтух

В связи с существованием двух фракций билирубина (прямого (или связанного) и непрямого (или свободного)), а также множества причин, способных вызвать гипербилирубинемия, различают несколько вариантов классификации желтух. Наиболее распространенными являются классификация по уровню нарушения обмена билирубина (надпеченочная желтуха, печеночная или печеночно-клеточная, подпеченочная) и по содержанию фракций билирубина (неконъюгированная, или непрямая; конъюгированная, или прямая).

Классификация неонатальных желтух

В связи с многообразием причин гипербилирубинемии у новорожденных, существует много классификаций неонатальных желтух. Так, все желтухи можно разделить на физиологические (до 90 % желтух новорожденных) и патологические (10 % всех желтух). По генезу все желтухи подразделяются на наследственные и ненаследственные, врожденные и приобретенные. По лабораторным данным все неонатальные желтухи делятся на гипербилирубинемии с преобладанием непрямого билирубина и гипербилирубинемии с преобладанием прямого билирубина.

Наиболее информативной является патогенетическая классификация. Она опирается на четыре основных механизма развития патологической гипербилирубинемии:

- 1) гиперпродукция билирубина (чаще всего за счет гемолиза);
- 2) пониженный клиренс билирубина за счет:
 - дефекта захвата билирубина гепатоцитом;
 - нарушения конъюгации билирубина в гепатоцитах;
 - дефекта экскреции билирубина из гепатоцита;
- 3) нарушение экскреции билирубина в кишечник (механические желтухи);
- 4) сочетанное нарушение конъюгации и экскреции.

Чаще всего на практике используется патогенетическая классификация неонатальных желтух (Шабалов Н. П., 2020) (табл. 1).

Таблица 1

Наследственная желтуха	Приобретенная желтуха
Повышенная продукция билирубина	
Эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз и др.)	Гемолитическая болезнь новорожденных
Эритроцитарные энзимodeficits (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.)	Секвестрация крови
Гемоглобинопатии	Синдром заглоченной крови
	Полицитемия
	Лекарственный гемолиз
	Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, непроходимость кишечника)
Пониженный клиренс билирубина	
Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильбера)	Дефициты гормонов (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или их избыток (желтуха материнского молока)
Дефекты конъюгации (с. Криглера – Наджара 1-го и 2-го типа, Люцей – Дрисколла)	Гепатиты (инфекционные, токсические)
Дефекты экскреции билирубина из гепатоцита (с. Дубина – Джонса, Ротора)	Полное парентеральное питание
Симптоматические (гипотиреоз, галактоземия и др.)	
Обструктивные (механические) желтухи	
Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей фетального типа – синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими врожденными пороками развития (синдром Алажилля, трисомии 13, 18, 21-й пар хромосом)	Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей из-за перинатального гепатита
Семейные несиндромальные холестазы (Байлера, Мак-Элфреша)	Внутрипеченочные атрезии и гипоплазии желчных путей при перинатальном гепатите, циррозе
Симптоматические холестазы (муковисцидоз, дефицит α_1 -антитрипсина и др.)	Стеноз или киста общего желчного протока
	Холедохолитиаз
	Сдавление опухолями
	Синдром холестаза
Желтухи смешанного генеза	
Транзиторная (физиологическая) желтуха новорожденных	
Неонатальная желтуха недоношенных	
Сепсис	

2.1. Клинические проявления желтушного синдрома в зависимости от патогенетических механизмов

Клинико-лабораторные признаки надпеченочной желтухи:

- развивается при гемолизе и наследственных нарушениях обмена билирубина;
- уровень билирубина в сыворотке крови повышен в основном за счет фракции свободного билирубина;
- активность сывороточных трансаминаз (аланин-трансаминазы и аспартат-трансаминазы), щелочной фосфатазы сохраняется в пределах нормы;
- билирубин не определяется в моче;
- нередко отмечается гепатоспленомегалия.

Клинико-лабораторные признаки печеночной (печечно-клеточной) желтухи:

- развивается при гепатитах, сепсисе, токсическом повреждении печени (например, при отравлении бледной поганкой);
- уровень билирубина в сыворотке крови повышен за счет двух фракций: свободного и связанного (уровень связанного билирубина более 30 % от общего количества билирубина);
- повышена активность трансаминаз;
- кал обесцвечен;
- имеются признаки печеночной недостаточности разной степени выраженности;
- развивается очень быстро (в течение нескольких часов);
- нарушается сознание – от незначительных изменений психического статуса до спутанности, комы, появления «хлопающего» тремора;
- слабость и утомляемость;
- появляются кровоподтеки (спонтанные и после венепункций);
- задерживается жидкость (от увеличения массы тела до появления отеков и асцита);
- нередко развивается гепатоспленомегалия.

Клинико-лабораторные признаки подпеченочной (холестатической) желтухи:

- развивается при различных врожденных и приобретенных заболеваниях, сопровождающихся развитием холестаза (например, при атрезии желчевыводящих путей);
- в крови повышен прямой (конъюгированный или связанный) билирубин (более 15 % от уровня общего билирубина);

- желтуха прогрессирует и имеет зеленоватый оттенок;
- повышен уровень щелочной фосфатазы;
- в моче определяется конъюгированный билирубин;
- кал обесцвечен;
- отмечается кожный зуд;
- развивается синдром мальабсорбции (стеаторея);
- при хроническом холестазе прогрессирует остеодистрофия;
- в крови появляются тригидроксижелчные кислоты;
- нарушается адаптация глаза к темноте («куриная слепота»);
- повышен уровень сывороточных липопротеинов;
- появляются ксантомы и ксантелазмы (отложение холестерина в коже);
- усилена пигментация кожи;
- снижена масса тела;
- накапливается медь в печени;
- гепатоспленомегалия.

2.2. Этиология неконъюгированной (непрямой) гипербилирубинемии у новорожденных (в зависимости от времени возникновения)

Уровень непрямого билирубина более 85 % от общего билирубина:

- 1) с момента рождения до второго дня жизни – гемолитическая болезнь новорожденных;
- 2) 3–7-й дни жизни – физиологическая гипербилирубинемия;
- 3) 1–8-я недели жизни:
 - врожденные гемолитические анемии;
 - желтуха грудного молока;
 - синдром Люцея – Дрискола (преходящая семейная гипербилирубинемия);
 - гипербилирубинемия Криглера – Найяра;
 - гипотиреоз;
 - кефалогематома;
 - сепсис;
 - пилоростеноз.

3. Наиболее частые причины непрямой гипербилирубинемии у новорожденных

3.1. Желтухи вследствие повышенного образования билирубина (надпеченочные)

Для всех гемолитических желтух характерно наличие симптомокомплекса, включающего желтуху на бледном фоне (лимонная желтуха), увеличение печени и селезенки, повышение в сыворотке крови уровня непрямого билирубина, разной степени тяжести нормохромную анемию с ретикулоцитозом. Тяжесть состояния ребенка всегда обусловлена не только билирубиновой интоксикацией, но и выраженностью анемии.

3.1.1. Надпеченочные желтухи (гемолитические). Патогенез

Под воздействием патологических факторов на эритроциты и органы ретикулоэндотелиальной системы возникает значительно ускоренный (*патологический!!!*) распад эритроцитов (гемолиз), что в итоге приводит к быстрому нарастанию концентрации несвязанного билирубина в плазме крови.

При быстром росте концентрации несвязанного билирубина развивается относительная печеночная недостаточность, гепатоциты значительно увеличивают свою конъюгирующую функцию, однако справиться со всем объемом образовавшегося несвязанного билирубина не имеют возможности. Большая часть несвязанного билирубина остается в плазме крови, и его концентрация возрастает. Концентрация в желчи связанного билирубина, образованного в результате усиления конъюгирующей функции печени, также возрастает.

В тонкой кишке возрастает концентрация образовавшегося стеркобилиногена и уробилиногена.

В результате большой концентрации в кале стеркобилиногена его цвет становится интенсивно темно-коричневой окраски.

Концентрация уробилиногена в венозной крови тонкой кишки, а затем и в системе воротной вены значительно возрастает.

Гепатоциты не захватывают уробилиноген из крови, как раньше (в результате развившейся относительной печеночной недостаточности они не могут захватить даже весь несвязанный билирубин), он

проникает в печеночные вены, а затем достигает почек и мочи, окрашивая ее в цвет «темного пива».

В биохимическом анализе крови отмечается повышение концентрации общего билирубина за счет повышения концентрации обеих фракций, преимущественно за счет несвязанного билирубина.

В клиническом анализе крови отмечается хроническая анемия за счет ускорения гемолиза и развившейся относительной (или абсолютной) недостаточности функции системы гемопоеза.

3.1.2. Наследственные гемолитические желтухи

Для наследственных гемолитических желтух характерно отсроченное (после 24 ч жизни) появление клинических и лабораторных признаков, присущих гемолитической болезни новорожденных, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости.

Кроме того, важны анамнестические данные (семейный желтушный синдром, анемия, возникающие обычно на фоне провоцирующих факторов, особенности строения скелета, стигмы дизэмбриогенеза), а также наличие прогрессирующей анемии, часто достигающей тяжелой степени.

Наследственные гемолитические анемии отличаются большим разнообразием. Самая распространенная из них – *микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского – Шоффара*. Дефектный ген локализован в 8-й паре хромосом. Результатом мутации является продукция аномальных эритроцитов, имеющих сферическую форму и меньшие (менее 7 нм) размеры, подвергающиеся избыточному разрушению в криптах селезенки. Для анамнеза характерно наличие в семье родственников с аналогичным заболеванием. Диагноз подтверждается обнаружением микросфероцитарных эритроцитов, сдвигом кривой Прайс – Джонса влево, снижением осмотической стойкости эритроцитов, изменением индекса сферичности и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. Заболевание протекает волнообразно, гемолитические кризы сопровождаются повышением температуры тела, снижением аппетита и рвотами. Кризы провоцируются, как правило, острыми вирусными заболеваниями, переохлаждением, назначением сульфаниламидов и т.д. Основным методом лечения считается спленэктомия.

В период новорожденности может выявляться еще один вид наследственной гемолитической анемии, характеризующийся изме-

нением формы эритроцитов – так называемый *инфантильный пикноцитоз*. Первые признаки заболевания появляются на первой неделе жизни и чаще у недоношенных детей. Эритроциты в окрашенном мазке крови имеют шиповидные отростки. Помимо анемии, выявляются также отеки и тромбоцитоз. Назначение витамина Е в дозе 10 мг/кг/сут приводит в большинстве случаев к клинико-лабораторной ремиссии.

При исследовании мазка крови у новорожденных могут быть выявлены и мишеневидные эритроциты, что характерно для *гемоглобинопатий* (талассемия, серповидно-клеточная анемия). Серповидно-клеточная анемия встречается чаще у жителей Средней Азии, Азербайджана и Армении и проявляется в неонатальном периоде только у гомозиготных носителей s-гемоглобина.

Диагноз *наследственных энзимопенических анемий* (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексогеназы, 2,3-дифосфоглицеромутазы, фосфогексоизомеразы) новорожденным ставится крайне редко, так как требует проведения высокодифференцированных исследований. В клинической картине у новорожденных с этой патологией выявляются гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, увеличение печени и селезенки. Характерен семейный анамнез.

3.1.3. Приобретенные гемолитические желтухи

3.1.3.1. Гемолитическая болезнь новорожденных

В 1900 г. Ландштейнером было установлено, что человек имеет четыре группы крови. Группы крови наследуются по трем аллельным генам О, А, В. Ген А доминирует над генами О и В, ген В доминирует над геном О. Групповые антигены находятся на наружной поверхности мембраны эритроцитов и обнаруживаются уже на 5–6 неделе беременности. Антигены А и В содержатся не только на эритроцитах, но и во всех тканях плода, околоплодных водах и амниотической оболочке плаценты. Поражение плода групповыми антигенами (по АВО-системе) наблюдается в 2–3 раза чаще, чем другими (1 на 140 родов).

Среди множества причин, способствующих повышению уровня билирубина в крови, большое значение имеет гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), возникающая при групповой (АВО) или Rh-несовместимости матери и плода. В основе ГБН лежит транспорт материнских антител (иммуноглобулинов G3) к эритроцитам плода

через плаценту. Как правило, ГБН вследствие Rh-несовместимости протекает тяжелее.

АВО-несовместимость, являясь основной причиной ГБН, протекает легче. Тем не менее описаны случаи атипичного тяжелого течения ГБН вследствие АВО-несовместимости, сопровождавшиеся гепатоспленомегалией, гемаглобинурией, тромбоцитопенией и развитием почечной недостаточности.

Тромбоцитопения, с которой ассоциируется ренальный тромбоз, очень часто встречается у маловесных новорожденных. У подавляющего большинства новорожденных ГБН вследствие АВО-несовместимости протекает легко, ее выраженность зависит от принадлежности новорожденного к этнической группе. Лишь 0,33–2,2 % новорожденных с АВО-несовместимостью имеют признаки манифестации болезни. Основным проявлением АВО-несовместимости является гипербилирубинемия, когда назначение фототерапии приводит к быстрому положительному эффекту. Выраженная гипербилирубинемия обычно ассоциируется с анемией. К большому сожалению, в последние годы ГБН по АВО-несовместимости в родильных домах своевременно не диагностируется. Тяжесть состояния новорожденного с ГБН, обусловленной Rh-несовместимостью, зависит от продолжительности внутриутробной сенсibilизации. Для возникновения ГБН недостаточно только проникновения в материнский организм антигенов плода. Нормальная плацента выполняет защитную функцию, находящиеся в ней антитела (глобулиновые фракции) нейтрализуют поступающие антигены из организма плода. Повышение сенсibilизации организма матери происходит при нарушении целостности плацентарного барьера вследствие сосудистых или дистрофических изменений в плаценте. Большое значение при Rh-несовместимости имеет предварительная сенсibilизация матери в результате повторных аборт, проведенных после 10–14-й недели беременности. Благодаря иммунопрофилактике, проводимой во время беременности, количество новорожденных с тяжелым течением ГБН по Rh-несовместимости значительно уменьшилось. Основные признаки ГБН по АВО- и Rh-несовместимости приведены в приложении 2.

Клинические критерии ГБН:

- 1) появляется в первые 24 ч после рождения (обычно – в первые 12 ч);
- 2) нарастает в течение первых 3–5 дней жизни;
- 3) начинает угасать с конца первой – начала второй недели жизни;
- 4) исчезает к концу третьей недели жизни.

5) кожные покровы при АВО-конфликте, как правило, ярко-желтые, при Rh-конфликте могут иметь лимонный оттенок (желтуха на бледном фоне);

6) общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии (от удовлетворительного до тяжелого);

7) в первые часы и дни жизни, как правило, отмечается увеличение размеров печени и селезенки;

8) обычно – нормальная окраска кала и мочи, на фоне фототерапии может быть зеленая окраска стула и кратковременное потемнение мочи.

Лабораторные критерии ГБН:

1) концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) при легких формах иммунологического конфликта по Rh и во всех случаях АВО-несовместимости – менее 51 мкмоль/л; при тяжелых формах иммунологического конфликта по Rh и редким факторам – существенно выше 51 мкмоль/л;

2) концентрация гемоглобина в пуповинной крови в легких случаях – на нижней границе нормы, в тяжелых – существенно снижена;

3) почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни больше 5,1 мкмоль/л/ч, в тяжелых случаях – более 8,5 мкмоль/л/ч;

4) максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови: более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л – у недоношенных;

5) общий билирубин крови повышается преимущественно за счет непрямой фракции;

6) относительная доля прямой фракции составляет менее 20 %;

7) снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в клинических анализах крови в течение первой недели жизни.

Профилактические мероприятия для предупреждения развития гемолитической болезни новорожденных, которые должны проводиться уже в женской консультации, заключаются в постановке на учет всех женщин с резус-отрицательной и с O(I) группой крови, выяснении данных анамнеза в плане наличия фактора сенсибилизации, определении уровня резус-антител и при необходимости проведения досрочного родоразрешения. Всем женщинам с резус-отрицательной кровью в первый день после родов показано введение анти-D-глобулина.

Как правило, диагноз ГБН устанавливают в роддоме. Однако участковому педиатру необходимо проанализировать данные анамнеза, клинические и лабораторные признаки, так как не всегда диагноз ГБН может быть выставлен на этапе роддома. Не следует забывать о том, что конфликт по АВО-системе возможен не только при наличии у матери О(І) группы крови, а у ребенка А(ІІ) группы. Несовместимость возможна во всех случаях, когда у ребенка присутствует отцовский антиген, отсутствующий у матери. Поэтому при подозрении на ГБН, особенно у ребенка, находящегося с рождения на грудном вскармливании, необходимо стационарное обследование. При дальнейшей диспансеризации детей с ГБН, особенно вакцинации, необходимо помнить о том, что данные дети перенесли иммунный конфликт в перинатальном периоде.

3.1.3.2. Желтуха при геморрагиях

Кефалогематомы, субдуральные гематомы, экхимозы, гемангиомы могут быть причиной высокого содержания билирубина вследствие большого числа поврежденных эритроцитов. Этот феномен отмечается также при других кровоизлияниях. Гипербилирубинемия наблюдается у новорожденных, получавших внутриутробно переливание крови, вследствие замедленной абсорбции интраперитонеальной крови. Удаление эритроцитов при перитонеальном лаваже способствует замедлению продукции билирубина.

У новорожденных с кефалогематомой или распространенными подкожными экхимозами нарастание желтухи (непрямого билирубина) может быть очень значительным. Установлено, что 1 г гемоглобина является источником 35 мг билирубина. При концентрации гемоглобина в периферической крови 200 г/л (что нередко для новорожденного) каждые 10 мл крови содержат 2 г гемоглобина. Таким образом, кровоизлияние (кефалогематома) объемом 10 мл может стать источником 70 мг билирубина.

3.1.3.3. Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина

В 1 г мекония содержится приблизительно 1 мг билирубина, а общее его количество – 100–200 мг. Нарушение пассажа содержимого по кишечнику (болезнь Гиршпрунга, кишечная атрезия, стеноз, мекониальная пробка, или илеус) повышают уровень билирубина в крови за счет возрастания энтерогепатической циркуляции. Желтуха в этих случаях редко развивается в первые 24–48 ч жизни ребенка.

3.2. Общие клинико-лабораторные признаки надпеченочной желтухи

Главный признак надпеченочной желтухи – повышение общего билирубина за счет непрямого билирубина:

- 1) общий билирубин редко превышает 90 мкмоль/л;
- 2) плейохромия (повышенное содержание желчных пигментов в желчи);
- 3) анемия;
- 4) увеличение количества ретикулоцитов (незрелых эритроцитов (повышенная регенерация эритроцитов));
- 5) важный клинический признак – отсутствие ахолии, наоборот, характерна темная окраска кала и мочи (повышенное содержание стеркобилиногена и уробилиногена).

3.3. Алгоритм действия врача первичного звена при надпеченочной желтухе

1. Клинический анализ крови (уровень Нb, ретикулоциты).
2. Общий анализ мочи (наличие уробилина).
3. Анализ кала на наличие стеркобилина.
4. Биохимический анализ крови (общий билирубин, свободный билирубин, непрямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, белковые фракции, альфа-амилаза).
5. Исследование крови на наличие в ней антител к вирусам гепатита А, В и С.
6. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
7. Консультация врача-гематолога, при необходимости госпитализация пациента.

3.4. Билирубиновая энцефалопатия у новорожденных

Нейроны в процессе созревания и дифференцировки являются чрезвычайно восприимчивыми к воздействию непрямого билирубина. Проникновение непрямого (жирорастворимого) билирубина в ткань мозга приводит к накоплению его в базальных ганглиях и развитию билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи) у новорожденных. Морфологически при ядерной желтухе обнаруживают отложение билирубина в сером веществе базальных ганглиев, мозжечка, продолго-

ватого мозга и гипоталамических центрах, прокрашивание висцеральных оболочек внутренних органов. Для поздних стадий билирубиновой энцефалопатии характерны глиоз и разрушение нейронов базальных и субталамических ядер. У недоношенных детей подобные изменения могут обнаруживаться при отсутствии характерных клинических симптомов и относительно низком уровне непрямого билирубина в крови.

Факторы, способствующие развитию билирубиновой энцефалопатии у новорожденных:

- гипоальбуминемия;
- повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови;
- гипогликемия;
- ацидоз;
- гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы;
- инфузия жировых эмульсий;
- накопление органических анионов в крови (свободные желчные кислоты, гематин, салицилаты, сульфаниламиды);
- сепсис.

3.4.1. Критический уровень билирубина для развития ядерной желтухи

Вследствие того что у недоношенных новорожденных или родившихся с низкой массой тела снижен порог чувствительности нейронов к билирубину, имеются различия в определении критического уровня для доношенных и недоношенных новорожденных:

- у недоношенных и маловесных новорожденных (с массой менее 2500,0 г) показано проведение специфической терапии при уровне билирубина 170 мкмоль/л и выше;
- у доношенных новорожденных с нормальной массой показано проведение специфической терапии при уровне билирубина 255 мкмоль/л и выше.

Критическими уровнями билирубина являются 170 мкмоль/л для недоношенных новорожденных и 306 мкмоль/л – для доношенных.

3.4.2. Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

Выделяют острую и хроническую формы ядерной желтухи.

А. Острая форма.

Фаза 1 (первые два дня жизни): угнетение со стороны ЦНС, снижение спонтанной двигательной активности, мышечная гипотония, ослабление сосательного рефлекса, появление апноэ, приступы асфиксии.

Фаза 2 (середина первой недели жизни): гипертонус, повышение температуры, опистотонус, пронзительный «мозговой» крик, спазм взора, симптом «заходящего солнца».

Фаза 3 (после первой недели жизни): спастический парез, глазодвигательные и вестибулярные расстройства, потеря слуха, отставание в психомоторном развитии, формирование детского церебрального паралича.

У недоношенных, как правило, отсутствуют стадии развития билирубиновой энцефалопатии, для них характерны угнетение, мышечная гипотония, неспецифические симптомы.

Б. Хроническая форма.

В течение первого года жизни у детей отмечаются гипотония, повышение сухожильных рефлексов, гипертонус шейных мышц, задержка в развитии моторных навыков.

После первого года жизни характерны нескоординированные движения (хореоатетоз, движение в виде резких подергиваний или дрожания, тремор), закатывание глаз, сенсорно-неврологическая потеря слуха (приложение 3).

4. Желтухи вследствие пониженного клиренса билирубина (конъюгационные желтухи)

Конъюгационные желтухи обусловлены преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах. Наиболее частой причиной *конъюгационных гипербилирубинемий* у новорожденных является несоответствие между нормальной продукцией билирубина и несовершенной системой его выведения из организма вследствие незрелости ферментных систем печени. К ним относятся желтуха условно здоровых недоношенных и незрелых новорожденных детей, желтуха при диабетической фетопатии и врожденном гипотиреозе, желтуха при высокой кишечной непроходимости и др. Выраженные нарушения конъюгации билирубина отмечаются при ряде наследственных заболеваний: семейной транзиторной гипербилирубинемии типа Ариаса – Люцея – Дрискола, синдроме Криглера – Найяра, синдроме Жильбера.

Основные признаки конъюгационной желтухи:

1. Начало – обычно не ранее 24-го ч жизни.
2. Нарастают после четырех суток.
3. Не угасают до конца третьей недели.
4. Обычно удовлетворительное состояние.
5. Оранжевый оттенок кожи.
6. Нет увеличения печени, селезенки.
7. Обычная окраска кала, мочи (за исключением синдрома Криглера – Найяра).
8. В общем анализе крови: Нб, эритроциты, ретикулоциты – в норме.
9. Общий билирубин крови на 3–4-е сут более 255 мкмоль/л у доношенных, более 171 мкмоль/л у недоношенных до 35 недель.
10. Прямой билирубин менее 20 %.

Причины конъюгационной желтухи:

- дети от матерей с сахарным диабетом;
- наследственные заболевания: синдромы Жильбера, Криглера – Найяра;
- желтуха от материнского молока;
- гипотиреоз;
- гипербилирубинемия недоношенного;
- побочное действие лекарств.

Лабораторные критерии конъюгационной желтухи:

- 1) концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) – менее 51 мкмоль;
- 2) концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- 3) почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 6,8 мкмоль/л/ч;
- 4) максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови: более 256 мкмоль/л у доношенных, более 171 мкмоль/л у недоношенных;
- 5) общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;
- 6) относительная доля прямой фракции составляет менее 10 %;
- 7) нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.

4.1. Наследственные конъюгационные желтухи

4.1.1. Синдром Жильбера

Частота: от 2 до 6 % в популяции. Мальчики болеют в 2–4 раза чаще девочек.

Тип наследования: аутосомно-доминантный с различной степенью пенетрантности. Часто сочетается с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В этом случае наблюдается более тяжелое и длительное течение желтухи, билирубин может достигать критических цифр.

Патогенез. Развитие заболевания обусловлено дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита с нарушением внутриклеточного транспорта билирубина и снижением активности процессов конъюгации до 50 % от нормы.

Клиника. В периоде новорожденности желтуха протекает как физиологическая и не вызывает тревоги у врачей. Заболевание диагностируется обычно в школьном или юношеском возрасте.

Лабораторная диагностика. В периоде новорожденности сложна. Диагноз ставится, как правило, когда отвергаются другие виды желтух.

4.1.2. Синдром Криглера – Найара (два типа)

1 тип. *Тип наследования:* аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. Развитие заболевания обусловлено отсутствием фермента глюкуронилтрансферазы в печени.

Клиника. Желтуха появляется в первые часы жизни, отмечается быстрый и неуклонный рост билирубина (до 500–700 мкмоль/л и выше), который сохраняется на всю жизнь. Характерно развитие ядерной желтухи. Стул ахоличен, отмечаются дефекты зубной эмали. Отсутствует эффект от назначения фенobarбитала. Фототерапия и заменное переливание крови обеспечивают лишь кратковременное снижение уровня билирубина. Дети обычно погибают на первом году жизни от ядерной желтухи.

2 тип. *Тип наследования:* аутосомно-доминантный. Дефект конъюгации билирубина отмечают обычно у одного из родителей.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит резкое снижение (до 5–10 % от нормы) глюкуронилтрансферазной активности печени.

Клиника. Неонатальная желтуха не столь тяжелая, уровень билирубина обычно не превышает 350–380 мкмоль/л, ядерная желтуха развивается реже и только в неонатальном периоде. Стул и моча – светлые в первые дни жизни, но через несколько суток приобретают нормальную окраску. В желчи выявляется билирубин-моноглюкуронид (угнетение конъюгации на втором этапе конъюгирования). При назначении фенobarбитала желтуха уменьшается, но после отмены препарата вновь рецидивирует.

4.1.3. Синдром Люцея – Дрисколла

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. Сыворотка крови матерей таких детей содержит ингибитор активности глюкуронилтрансферазы (вероятно, это один из гормонов беременности).

Клиника. Желтуха развивается в первые дни жизни. Гипербилирубинемия может быть выраженной и привести к развитию ядерной желтухи. При своевременном лечении прогноз благоприятный.

4.1.4. Синдром Дубина – Джонса

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит дефицит каналькулярной секреции билирубина из гепатоцита.

Клиника. В периоде новорожденности диагностируется редко. Характеризуется умеренной желтухой и незначительным увеличением печени.

Лабораторная диагностика:

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием прямого билирубина.
2. Общий анализ мочи – копропорфирия.
3. Биопсия печени. При синдроме Дубина – Джонсона находят коричнево-черные включения, гранулы, напоминающие меланин (липофусцин). При синдроме Ротора накопления пигментов в печени не выявляют.

4.1.5. Нарушения обмена веществ

Галактоземия – нарушение обмена галактозы, вызванное врожденной недостаточностью галактокиназы, галактозоэпимеразы или галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. При этом заболевании вначале нарушается процесс конъюгации, а затем и экскреции билирубина.

Клиника. С первых суток жизни отмечается выраженная, стойкая желтуха. Поначалу преобладает непрямой билирубин, затем растет удельный вес прямого. Гепатоспленомегалия всегда выраженная, печеночная недостаточность развивается к концу периода новорожденности. Симптомами основного заболевания являются рвота, понос, отказ от кормления. Характерен гемолиз, обусловленный снижением осмотической стойкости эритроцитов, может наблюдаться геморрагический синдром.

Лабораторная диагностика:

1. Биохимический анализ крови. Вначале растет неконъюгированный, а затем прямой билирубин.
2. Осмотическая стойкость эритроцитов – снижена.
3. Определение галактозы в моче, крови. Ее уровни повышены.
4. Определение галактозо-1-фосфата и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах.

Фруктоземия. Протекает более доброкачественно, чем галактоземия.

Диагностика основывается на определении фруктозы в моче и крови.

4.2. Приобретенные конъюгационные желтухи

4.2.1. Желтуха от материнского молока

Желтуха от материнского молока (диагноз исключения других причин желтухи – максимальный уровень билирубина не превышает 250 мкмоль/л). Характерно исключительно грудное вскармливание; наличие не прямой гипербилирубинемии; хорошая прибавка массы, нормальное нервно-психическое развитие; нет признаков гемолиза, увеличения печени, селезенки, при прекращении естественного вскармливания на короткий срок уровень билирубина резко падает и после возобновления кормления грудью не превышает 80–85 мкмоль/л с полной нормализацией к 4–6 неделе жизни.

Частота: 1 на 50–200 новорожденных (0,5–2 %), находящихся на грудном вскармливании.

Этиопатогенез. Причины заболевания гетерогенны:

- меньший калораж пищи при естественном вскармливании в первые дни жизни (из-за неустановившейся лактации);
- повышенный уровень прегнандиола в женском молоке;
- высокая активность липопротеиновой липазы молока;
- повышенный уровень свободных жирных кислот;
- наличие в женском молоке бета-глюкуронидазы.

Ведущим в патогенезе в настоящее время считают нарушение экскреции, а не конъюгации билирубина.

Клиника. Желтуха начинается как физиологическая (на третий день жизни), но характеризуется затяжным течением. Пик подъема билирубина приходится на 6–15-й дни жизни ребенка, максимальный уровень общего билирубина редко превышает 200–250 мкмоль/л, длительность желтухи до 9 недель.

Диагностика. Прекращение кормления материнским молоком и перевод ребенка на вскармливание адаптированными смесями на 48–72 ч (должно произойти снижение уровня общего билирубина на 85 мкмоль/л и более). Через 4–6 дней после отмены кормления материнским молоком можно возобновить, так как повторно желтуха, как правило, не усиливается или возрастает незначительно.

Несмотря на длительное сохранение желтушного окрашивания кожи, при желтухе от материнского молока прекращать грудное вскармливание нецелесообразно. Следует подчеркнуть, что уровень билирубина менее 354 мкмоль/л у здоровых доношенных новорожденных не влияет отрицательно на развитие ребенка.

4.2.2. Желтуха при гипотиреозе

Частота. Встречается у 70–80 % детей, страдающих врожденным гипотиреозом.

Этиопатогенез. Возникновение желтухи обусловлено недостаточностью гормонов щитовидной железы, которые способствуют созреванию фермента глюкуронилтрансферазы. Кроме того, кожа детей с гипотиреозом способна задерживать билирубин.

Клиника. Характерна длительная желтуха. Она возникает на 2–3-й дни жизни и сохраняется от 3–12 до 16–20 недель. Сопровождается симптомами гипотиреоза (умеренный отечный синдром, вялость, адинамия, грубый голос, мраморные и сухие кожные покровы). Назначение тиреоидных гормонов приводит к нормализации уровня билирубина.

Лабораторная диагностика:

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина. Уровень общего билирубина не превышает 200–220 мкмоль/л.

2. Определение T_3 , T_4 , тиреотропного гормона (ТТГ) в крови.

4.2.3. Неонатальные гепатиты

Этиопатогенез. Гепатиты новорожденных, как правило, имеют инфекционный генез.

Среди них можно выделить:

1. Врожденный неонатальный гигантоклеточный гепатит с внутрипеченочным холестазом.

2. Постнатальные гепатиты, обусловленные внутриутробными инфекциями (ЦМВ, листериоз, токсоплазмоз, вирус краснухи, Коксаки, герпес, HAV, HBV, HCV и др.).

3. Токсико-септическое поражение печени при сепсисе и других инфекциях.

Среди неонатальных гепатитов с установленной причиной первое место занимает гепатит В, имеющий вертикальный путь передачи. Трансмиссия достигает 70 % от матерей, серопозитивных по HBsAg и HBeAg. Большинство инфицированных новорожденных становятся асимптоматическими носителями. Дети, родившиеся от HBeAg-негативных матерей, имеют высокий риск развития гепатита в течение первых 12 недель жизни в результате передачи прекокор-мутанта вируса от матери к ребенку. Возможно как отсутствие заболевания, так и развитие легких и тяжелых форм гепатита.

Носительство и гепатит могут быть предупреждены, если проводится вакцинация всех детей, родившихся от матерей-носителей.

Гепатит А чрезвычайно редко встречается у новорожденных. Для гепатита С не характерен трансплацентарный путь передачи.

Клиника. Зависит от срока воздействия вируса и может протекать в двух вариантах – подостро (наиболее часто) и остро (манифестно). Желтуха может наблюдаться с рождения или появляться в первые 2–3 недели жизни. Длится от 2–3 недель до 2–3 месяцев. Стул становится слабо окрашенным вплоть до ахоличного (выраженность ахолии говорит о тяжести заболевания). Моча имеет темную окраску (при появлении конъюгированного билирубина) за счет большого содержания в ней желчных пигментов (уробилина). Характерно увеличение печени, плотная ее консистенция, спленомегалии может не быть. Отмечается снижение аппетита, срыгивания, рвота, вздутие живота, а также неврологические симптомы (снижение рефлексов, гипотония, могут отмечаться судороги, менингеальные знаки). Может присоединяться геморрагический синдром. У отдельных больных в клинической картине могут доминировать признаки холестаза, цитолиза гепатоцитов, острой печеночной недостаточности. При внутриутробных инфекциях, сепсисе на первый план выступают симптомы основного заболевания.

Варианты клинических проявлений гепатита В у новорожденных:

- бессимптомное течение с лабораторными признаками хронического поражения печени и стойкими положительными реакциями на HBsAg;
- бессимптомное течение или развитие легких форм гепатита с положительными реакциями на HBsAd с последующим выздоровлением и исчезновением антигенемии;
- развитие тяжелого острого гепатита с некрозом печени, положительными реакциями на HBsAg.

Лабораторная диагностика:

1. Биохимический анализ крови. При определении общего билирубина и билирубиновых фракций в первые дни заболевания в анализе преобладает непрямой, затем растет удельный вес прямого билирубина. Активность аминотрансфераз и других гепатоспецифических ферментов повышена. Уровень щелочной фосфатазы и урскиназы также повышается при холестазе.

2. Протромбиновый индекс снижается.

3. Определение уровня альфа-фето-протеина. Его содержание повышается при врожденных гепатитах.

4. Определение маркеров гепатита (HBsAg и др.).

5. Исследование на внутриутробные инфекции. Проводится методом иммуноферментного анализа с определением специфических иммуноглобулинов.

6. Биопсия печени. При токсических гепатитах, сепсисе выявляются признаки холестаза, очаговые некрозы гепатоцитов, участки фиброза.

5. Обструктивные (механические) желтухи (наследственные и приобретенные)

Холестаз – уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие патологического процесса на каком-либо участке от гепатоцита до фатерова соска. Клинически холестаз ассоциируется со светлым стулом и темной мочой. Холестаз является результатом структурных и функциональных повреждений гепатобилиарной системы и нередко может быть признаком тяжелой и прогрессирующей болезни.

У новорожденных с холестазом необходимо настраиваться на широкий дифференциальный диагноз, поскольку причиной холестаза могут быть вирусные инфекции, метаболические нарушения, токсические инсульты. К счастью, холестаз у новорожденных в большинстве случаев изначально сопровождается нормальной синтетической функцией печени.

Клиническая манифестация холестаза обусловлена накоплением нормальных экскретируемых субстанций желчи: билирубина, желчных кислот, холестерина. Накопление прямого билирубина ведет к желтухе и темной моче, желчные кислоты вызывают зуд, холестерол-гиперхолестеринемию и появление ксантом.

У детей с экстремально низкой массой тела значительно выше риск холестаза. Это связано с незрелостью билиарной экскреторной системы, высоким риском сепсиса из-за низкого иммунного ответа, вероятностью некротизирующего энтероколита, синдрома короткой кишки, длительного парентерального питания.

Желтуха считается пролонгированной, если гипербилирубинемия сохраняется более шести недель.

Общее количество причин, способных привести к развитию холестаза у новорожденных, по данным разных авторов, достигает 35–40.

5.1. Пороки развития желчных путей

Частота: 6–8 % от всех врожденных аномалий. В популяции 1 : 10 000–20 000 новорожденных.

Выделяют внутripеченочную и внепеченочную атрезию желчных путей.

Этиопатогенез. Большая часть атрезий и гипоплазий желчных путей является результатом перенесенного гепатита (неонатальный гепатит с установленной причиной – в 45,5 %, идиопатический неонатальный гепатит – в 19,7 %). Во всем мире билиарная атрезия является главной причиной хронической печеночной недостаточности. При внутripеченочных атрезиях и гипоплазиях в печени находят гигантские клетки (гигантскоклеточный гепатит) с участками фиброза и склероза вокруг них. Внепеченочные атрезии чаще всего вызываются реовирусом третьего типа. Нарушение оттока желчи приводит к проникновению ее составных частей (в том числе прямого билирубина) в кровь. Прогрессирующие дистрофические изменения гепатоцитов приводят к их некрозу. В условиях холестаза возникает воспалительный процесс в желчных путях – холангит. Развивается дефицит витамина К, всасывание которого из кишечника в отсутствие желчи невозможно.

Клиника. Желтушный синдром в первые дни жизни может быть обусловлен гипербилирубинемией с преобладанием непрямого билирубина, но в дальнейшем происходит рост удельного веса прямого билирубина и окрашивание кожи приобретает зеленоватый оттенок. Появляется ахоличный стул, темная моча. Печень увеличена в размерах, плотной консистенции. Появляются признаки портальной гипертензии (расширение вен передней брюшной стенки и др.). Через 1–2 недели от появления ахоличного стула могут развиваться геморрагические проявления (за счет дефицита витамин-К-зависимых факторов). Кожный зуд в периоде новорожденности не характерен. Общее состояние ребенка может быть удовлетворительным в течение 2–3 месяцев жизни.

Клинически дифференцировать внепеченочную и внутripеченочную атрезии желчных путей сложно, однако важно установить диагноз внепеченочной атрезии до 1,5–2 месяцев (хирургическое лечение в этих случаях может быть успешным, а в противном случае развивается цирроз печени). В настоящее время проводят хирургическое лечение при атрезии как дистальных, так и проксимальных отделов наружных желчных протоков.

При отсутствии своевременного лечения фатальный исход наступает в течение двух лет, средняя продолжительность жизни составляет восемь месяцев. Портоэнтеростомия по Kasai у 25–35 % пациентов позволяет продлить жизнь до 10 лет и более с последующей трансплантацией печени. Билиарная атрезия является на сегодня самым главным показанием для трансплантации печени.

Лабораторная диагностика:

1. Общий анализ крови. Выявляются нарастающая анемия и тромбоцитопения.
2. Биохимический анализ крови. Общий белок снижен, уровень альбумина снижен, содержание прямого билирубина повышено, активность щелочной фосфатазы повышена.
3. Определение уровня альфа-фетопротеина. Его содержание повышается при врожденных гепатитах.
4. Копрограмма – стеаторея.
5. Ультразвуковая диагностика печени.
6. Рентгенологическое исследование (возможно при уровне билирубина не выше 170 мкмоль/л).

5.2. Синдром сгущения желчи

Генез – закупорка желчных ходов (как внепеченочных, так и внутрипеченочных) слизистыми пробками. Может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина.

Клиника. Синдром сгущения желчи появляется обычно на 5–12-й дни жизни и проявляется усилением желтухи, зеленоватым окрашиванием кожи, обесцвеченным стулом. Обычно исчезает через 1–4 дня под влиянием терапии либо спонтанно.

5.3. Билиарная гипоплазия

Существует большое количество вариантов холестаза, которые ассоциируются с внутрипеченочной билиарной гипоплазией, например отсутствием или редукцией части внутрилобулярных желчных протоков или капилляров. Размеры воротной вены и печеночной артерии у таких детей соответствуют норме. Наиболее изученным состоянием является синдром Алажилля (*Alagille syndrom*), описанный в 1975 г.

Синдром Алажилля.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу с частотой 1:100 000 живорожденных. Характеризуется мультисистемными нарушениями с поражением сердца, развитием лицевых, почечных, зрительных и скелетных аномалий. Прогноз зависит от серьезности поражения печени и сердца. У 50 % детей наступает нормализация функций печени по мере взросления.

5.4. Кисты

Возможно наличие трех видов кист: экстрапеченочные (большинство), интрапеченочные и смешанные. Все больные с кистами имеют затяжную желтуху в неонатальном периоде. Летальность среди пациентов с множественными кистами значительно выше из-за развития вторичных осложнений в виде холангита.

5.5. Врожденная билиарная дилатация

Диагностика врожденной билиарной дилатации возможна еще в антенатальном периоде. Хирургическое лечение, проведенное в первые два месяца жизни, может обеспечить благоприятный прогноз.

Другие редкие причины развития холестаза у новорожденных:

1. Синдром лимфедемы и холестаза – *Agenas-syndrom-T*.
2. Болезнь Гоше.
3. Сахарный диабет.
4. Синдром Dubin – Johnson.
5. Гипотиреоз.
6. Врожденный печеночный фиброз.
7. Склерозирующий холангит.
8. Диафрагмальная грыжа.
9. Ювенильная ксантогранулема.
10. Аутоиммунная энтеропатия.
11. Галактоземия.
12. Синдром Zellweger.
13. Болезнь Нимана – Пика, тип С (NPC).
14. Аномалии строения желчных кислот.
15. Некротизирующий энтероколит.

5.6. Транзиторный неонатальный холестаз

В основе развития транзиторного неонатального холестаза лежит острая и хроническая перинатальная гипоксия печени. Развитие холестаза отмечается в среднем к 7-м сут жизни, может продолжаться до 3,5 месяцев. Гепатоспленомегалия иногда сохраняется до года. Риск развития неонатального холестаза очень высок у новорожденных, родившихся ранее 35-й недели гестации, с антенатальной гипотрофией. Среди доношенных новорожденных с нормальной массой частота транзиторного холестаза не превышает 8,5 %.

5.7. Семейный внутрипеченочный холестаз

В оригинале семейный внутрипеченочный холестаз (FIC – Famhal intrahepatic cholestasis) был описан как болезнь Байлера, которая в настоящее время рассматривается как три различных состояния, ведущих к нарушению транспорта желчных солей и связанных с дефектами в хромосомах 2 и 18. Выделяют три типа FIC. При первом и втором типах (FIC1 и FIC2) отмечается низкий уровень сывороточной g-глутамилтранспептидазы, при третьем (FIC3) – высокий уровень g-глутамилтрансферазы. Развитие второго типа обусловлено мутацией гена BSEP (bile salt export pump), кодирующего насосный транспорт желчных солей.

5.8. Симптоматические холестазаы

А. Дефицит альфа-1-антитрипсина

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Клиника. Аналогична картине холестатического гепатита: желтуха появляется с первых дней жизни, обусловлена гипербилирубинемией с преобладанием прямого билирубина, характеризуется затяжным течением. Стул ахоличный, в моче появляются желчные пигменты. Печень увеличена в размерах, при неблагоприятном течении заболевания возможен исход в цирроз, при нетяжелых формах возможно выздоровление ко второму полугодию жизни.

Лабораторная диагностика:

1. Биохимический анализ крови – определение общего билирубина и билирубиновых фракций, электрофореза белков – отсутствие или резкое снижение менее 1 % альфа-1-глобулинов.

2. Определение антитриптической активности сыворотки и сывороточной концентрации альфа-1-антитрипсина методом иммунодиффузии – снижены.

3. Гистология печени – портальный фиброз, ШИК-положительные комки в цитоплазме гепатоцитов.

Б. Муковисцидоз

Частота муковисцидоза: 1 : 2 500 новорожденных в Европе. Печень при этом заболевании поражается в 20–40 % случаев.

Клиника. Желтуха при муковисцидозе связана с холестазом из-за закупорки желчных путей густой слизью. Деструктивные изменения в печени начинаются рано, иногда уже во внутриутробном периоде, в дальнейшем может развиваться цирроз.

Лабораторная диагностика:

1. Биохимический анализ крови – гипербилирубинемия смешанного типа.
 2. Копрограмма – стеаторея.
 3. Определение натрия и хлора в поте повышены до 60 ммоль/л.
 4. Скрининг-тест новорожденных – повышен иммунореактивный трипсин в крови.
 5. Анализ кала на трипсин и химотрипсин – резко снижены.
 6. Биопсия печени – характерные эозинофильные пробки и гиалиновые отложения в междольковых желчных протоках и стеатороз.
- !!! Желтухи с прямой гипербилирубинемией (нет привязанности к срокам возникновения, чаще – как следствие холестаза) всегда требуют уточнения диагноза!!! (приложение 5).**

6. Печеночная недостаточность у новорожденных

Печеночная недостаточность редко встречается у новорожденных и может быть связана с различными причинами. Необходимо помнить, что острая и хроническая печеночная недостаточность, независимо от причины возникновения, характеризуется обязательным присутствием трех синдромов: желтухи, энцефалопатии и коагулопатии. Степень выраженности каждого из синдромов может быть различной.

Острая печеночная недостаточность

Клиническая картина острой печеночной недостаточности может развиваться очень быстро – в течение дня, но может пролонгироваться до 10 недель, если вызвана метаболической болезнью печени. Интенсивность желтухи и выраженность энцефалопатии варьируют на разных стадиях, но у всех больных отмечается коагулопатия. Печеночную энцефалопатию трудно диагностировать у новорожденных, к ранним признакам можно отнести рвоту и снижение аппетита.

Основные причины острой печеночной недостаточности у новорожденных (Kelly O., 2002):

- гепатит В;
- неонатальный гемохроматоз;
- тирозинемия I типа;
- митохондриальные нарушения;
- семейный гемофагоцитарный синдром;
- сепсис.

Показания для трансплантации печени у детей с острой печеночной недостаточностью (Kelly O., 2002):

- протромбиновое время более 60 с;
- снижение уровня трансаминаз;
- повышение билирубина в крови более 300 ммоль/л;
- уменьшение размеров печени;
- рН менее 7,3;
- гипогликемия менее 4 ммоль/л;
- печеночная кома II или III степени.

Противопоказанием для трансплантации печени являются мультисистемные заболевания, такие как митохондриальные нарушения, а также выраженные церебральные изменения, выявленные при проведении исследования головного мозга с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

7. Желтухи смешанного генеза

Желтуха здоровых новорожденных (физиологическая)

Физиологическая желтуха — диагноз исключения патологических желтух. Важной задачей педиатра в период наблюдения за состоянием здоровья новорожденного ребенка является разграничение физиологических особенностей и патологических нарушений билирубинового обмена.

Под физиологической желтухой понимают желтушное окрашивание кожных покровов, которое наблюдается у большинства новорожденных детей в первые дни жизни. Патогенез физиологической желтухи обусловлен накоплением в крови непрямого билирубина в результате временной незрелости глюкуронилтрансферазной системы печени. У недоношенных детей восстановление глюкуронилтрансферазной системы наступает позднее, желтуха имеет пролонгированное течение, иногда до 2–3 месяцев.

Физиологическая желтуха отмечается у подавляющего большинства доношенных и недоношенных новорожденных (у 60 и 80 % соответственно).

Клинические критерии:

- 1) появляется спустя 24–36 ч после рождения;
- 2) нарастает в течение первых 3–4 дней жизни;
- 3) подъем уровня билирубина не достигает критического уровня, способного стать причиной ядерной желтухи;
- 4) начинает угасать с конца первой недели жизни;
- 5) исчезает на 2–3-й неделе жизни;
- 6) кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- 7) общее состояние ребенка — удовлетворительное;
- 8) не увеличены размеры печени и селезенки;
- 9) обычная окраска кала и мочи.
- 10) исчезает на 2–3-й неделе жизни (традиционно у доношенных — к 10-м сут, у недоношенных — к 14-м сут).

Лабораторные критерии:

- 1) концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) — менее 51 мкмоль;
- 2) концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- 3) почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/ч;

4) максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови: ≤ 256 мкмоль/л у доношенных, ≤ 171 мкмоль/л у недоношенных;

5) общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;

6) относительная доля прямой фракции составляет менее 20 %;

7) нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови;

8) почасовой прирост непрямого билирубина в первые сутки жизни не превышает 3,4 мкмоль/л, суточный – 85 мкмоль/л;

9) максимальный уровень общего билирубина в венозной крови не превышает 255 мкмоль/л, непрямого билирубина – 220 мкмоль/л;

10) пик подъема билирубина приходится на 4–5-е сут у доношенных, на 7–8-е сут жизни у недоношенных новорожденных;

11) содержание прямого билирубина не превышает 10–15 % от общего количества билирубина (до 25 мкмоль/л).

При физиологической желтухе нет необходимости в широком обследовании и лечении.

Нарастание билирубина в первые сутки жизни обусловлено следующими факторами:

1) большим количеством в костном мозге, печени, селезенке предшественников эритроцитов, которые не успевают созреть;

2) более коротким периодом существования циркулирующих эритроцитов (в среднем 70–80 дней);

3) большим объемом циркулирующих эритроцитов.

Физиологическая желтуха проходит две временные фазы. Первая охватывает 5 дней жизни с момента рождения и характеризуется относительно быстрым повышением уровня свободного (неконъюгированного) билирубина до средней пиковой величины, составляющей приблизительно 5 мг % (85 мкмоль/л) на 3-й день жизни, и резким снижением концентрации билирубина к 5-му дню. Вторая фаза характеризуется медленным снижением непрямого билирубина, который достигает нормального уровня, свойственного взрослым, к 11–14-му дню жизни.

Любые отклонения от «нормального течения» физиологической желтухи должны рассматриваться как признаки патологии.

8. Обследование новорожденных с желтухой

При осмотре новорожденного с желтухой необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Когда появилась желтуха?
 2. Каково общее состояние ребенка?
 3. Каков характер желтухи (оттенки)?
 4. Как меняются размеры печени и селезенки?
 5. Каков цвет мочи и кала?
 6. Есть ли геморрагические проявления?
- !!! В амбулаторной карте необходимо отразить:
- динамику самочувствия ребенка;
 - вид вскармливания;
 - цвет кожи;
 - наличие и изменение характера срыгиваний;
 - размеры печени и селезенки;
 - цвет мочи и стула.

8.1. Принципы ведения детей с гипербилирубинемией

Принципы ведения детей с гипербилирубинемией:

1. Клинико-anamnestический, клиниколабораторный скрининг.
2. Выявление механизма и причины гипербилирубинемии.
3. Создание оптимальных условий ухода за ребенком.
4. Лечение основного заболевания.
5. Фототерапия – при непрямах гипербилирубинемиях (соблюдая правила безопасности, учитывая побочные действия).
6. Осмотр проводить, полностью раздев ребенка, при дневном освещении, осуществляя легкое надавливание на кожу (шкала Крамера).
7. Шкала Крамера субъективна! Может быть использована для выявления показаний к биохимическому исследованию крови при отсутствии аппаратов для чрескожного определения билирубина.

Все методы определения уровня билирубина можно разделить на две группы:

1. Инвазивные методы – определение концентрации билирубина в биологических жидкостях биохимическими методами.
2. Неинвазивные методы – определение концентрации билирубина в крови чрескожным-транскутанным методом.

8.2. Использование биохимического метода определения уровня билирубина в сыворотке крови

Наиболее распространенным является биохимический метод определения уровня билирубина в сыворотке крови (метод Йендрашика и его модификации). При использовании рутинного метода необходимо не менее 0,7 мл сыворотки, микрометод позволяет ограничиться 0,4 мл сыворотки.

Достоинство биохимического метода – возможность раздельного определения прямого и непрямого билирубина.

Недостатки метода:

- необходимость использования больших объемов крови для исследования;
- сложность технического забора крови из вены, возможность гемолиза, особенно у детей с малой массой, при наличии тяжелого заболевания;
- невозможность в ряде случаев многократного обследования ребенка в течение суток, что необходимо для определения почасового контроля билирубина;
- несопоставимость результатов при использовании различных методов определения билирубина в сыворотке крови;
- необходимость частой калибровки и независимого лабораторного контроля;
- необходимость специальных реактивов в лаборатории;
- обязательное наличие специального персонала в лаборатории, что требует больших материальных затрат.

8.3. Использование транскутанного метода определения уровня билирубина

Достоинства метода:

- доступность, легкость применения, портативность прибора;
- возможность проводить многократные замеры в течение суток любым ухаживающим персоналом (медицинской сестрой, родителями);
- неинвазивность и безболезненность для ребенка, независимо от его гестационного возраста, массы тела и дня жизни;
- возможность контролировать течение желтухи, объективно определять ее нарастание и убывание;
- возможность использовать прибор в амбулаторных и домашних условиях для контроля течения желтухи;
- возможность определить индивидуальную эффективность проведения фототерапии.

Недостатки метода:

- транскутанная билирубинометрия позволяет измерять транскутанный билирубиновый индекс (ТБИ), т.е. уровень билирубина в дерме, а не в сыворотке крови, поэтому значение ТБИ передает лишь динамику течения процесса;
- прибор требует достаточно частой смены батареек или подзарядки аккумуляторного устройства;
- прибор не пригоден для использования у детей с тяжелыми формами гемолитической болезни, когда гемолиз и прирост свободного билирубина в крови значительно опережает проникновение его в дерму;
- не показывает фракции билирубина; погрешность $\pm 15\%$; не применяют у детей до 35 недель.

Чрескожное измерение уровня билирубина у новорожденных детей более объективный, чем шкала Крамера, скрининговый метод:

- выделяют группы детей для биохимического обследования крови (более 250 мкмоль/л в возрасте старше 72 ч у доношенных и поздних недоношенных);
- Билитест используют на 5-е сут (критический срок нарастания неонатальной желтухи), 7-й и 10-й дни жизни;
- удобство в использовании при патронаже, на приеме в поликлиниках;
- максимально сопоставимо с биохимическим анализом крови измерение в районе лба.

Для своевременной и обоснованной диагностики уровня гипербилирубинемии у новорожденных на всех уровнях оказания помощи должны быть приборы и методы для «трех уровней диагностики»:

1. Использование транскутанного метода как скрининга для выделения группы детей, нуждающихся в контроле уровня билирубина в сыворотке и его прироста, а также контроль желтухи в случае затяжного течения.

2. Динамическое наблюдение за детьми со среднетяжелыми и тяжелыми формами гипербилирубинемии целесообразно проводить методом прямой спектрофотометрии в связи с точностью, легкостью исполнения метода, малой травматичностью для ребенка, возможностью проводить многократные замеры.

3. Исследование уровня билирубина биохимическим методом должно проводиться в случае необходимости определения фракций билирубина при ГБН, подозрении на гепатит, «постпеченочного» нарушения обмена билирубина в связи с пороками развития желчевыводящей системы, при холестазах, а также при подозрении на генетически детерминированные желтухи (типа Криглера – Найяра).

8.4. Клиническое значение определения γ-глутамилтранспептидазы

γ-глутамилтранспептидаза (ГГТ) – это микросомальный фермент, широко распространенный в тканях человека, участвующий в секреторном процессе и абсорбции, особенно в желчных каналах. Уровень ГГТ в сыворотке крови повышается при заболеваниях печени, связанных с поражением билиарной системы, таких как экстрапеченочная билиарная атрезия, склерозирующий холангит, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3-го типа.

Определение ГГТ используется для обнаружения холестаза, вызванного парентеральным питанием, и для оценки терапии урсодезоксихолевой кислотой. Уровень колебаний ГГТ связан с возрастом. У новорожденных с нормальной терморегуляцией активность ГГТ в 6–7 раз выше, чем у взрослых. К 5–7 месяцу жизни активность ГГТ снижается до «взрослого уровня».

8.5. Инструментальные методы исследования новорожденных с желтухой

Методами выбора являются ультразвуковое исследование, гепатосцинтиграфия с введением мемброфенина, магнитнорезонансная холангиография, дуоденальный тест, лапароскопия, пункционная биопсия.

1. Дуоденальный тест проводится для диагностики билиарной атрезии, при котором назодуоденальный зонд вводится до дистального отдела двенадцатиперстной кишки и в течение 24 ч собирается жидкость (Largosa–Naro и соавт.). Дуоденальный тест считается положительным, если появляется окрашенная желчью жидкость, в этом случае дальнейшее проведение исследования прекращают и извлекают зонд. Отсутствие желчи в течение 24 ч указывает на отрицательный дуоденальный тест и наличие билиарной атрезии.

2. Лапароскопия особенно важна в тех случаях, когда затруднена постановка диагноза у детей с билиарной атрезией и неонатальным гепатитом. Темно-зеленый цвет печени и увеличенный желчный пузырь подтверждают экстрапеченочную билиарную обструкцию.

3. Пункционная биопсия печени выполняется у детей с неясным диагнозом и при подозрении на интрапеченочный генез желтухи. Выраженная желтуха не является противопоказанием для биопсии печени, но ее наличие увеличивает риск осложнений биопсии.

9. Лечение гипербилирубинемии

Показания для госпитализации при затяжной гипербилирубинемии:

- 1)ухудшение состояния (проявления билирубиновой интоксикации – утрата мышечного тонуса, вялое сосание, снижение аппетита, рефлексов, монотонный крик, срыгивание, рвота);
- 2)билирубин сыворотки более 200 мкмоль/л без тенденции к уменьшению или при его нарастании (превышении 3-й зоны по шкале Крамера) после 7–10-го дня жизни;
- 3)фракция прямого билирубина более 20 % от уровня общего билирубина сыворотки;
- 4)увеличение печени и/или селезенки;
- 5)наличие темной мочи и обесцвеченного стула;
- 6)проявления геморрагического синдрома (кровотечения, сыпь).

1. Оперативное лечение гипербилирубинемии:

- а) заменное переливание крови;
- б) плазмоферез;
- в) гемосорбция.

Лабораторные показания к оперативному лечению:

1. Уровень билирубина: в пуповинной крови более 170 мкмоль/л; на 1-е сут – более 170 мкмоль/л; на 2-е сут – более 256 мкмоль/л; на 3-и сут – более 340 мкмоль/л.
2. Почасовой прирост билирубина более 7–8 мкмоль/л.
3. Уровень гемоглобина менее 110 г/л.

Клинические показания к оперативному лечению:

1. Наличие признаков ГБН тяжелой степени при рождении у детей, родившихся от матерей с доказанной сенсibilизацией (положительная реакция Кумбса, тяжелое течение ГБН с проведением операции заменного переливания крови (ЗПК) у предыдущих детей).

2. Появление признаков билирубиновой интоксикации у новорожденного.

Подбор крови для операции ЗПК:

1. Операция ЗПК проводится в двух или трехкратном объеме циркулирующей крови (ОЦК), который у новорожденных равен 85–90 мл и соответственно составляет 170–250 мл/кг.

2. Для операции используют «свежую» кровь, сроком заготовки не более трех суток.

Компоненты переливаемой крови зависят от вида конфликта:

1. При Rh-несовместимости переливается цельная резус-отрицательная кровь одногруппная с кровью ребенка;
2. При АВО-несовместимости переливается эритроцитарная масса О(І) группы (отмытые эритроциты) крови, резус принадлежности ребенка и плазма АВ(IV) группы крови в соотношении 2 : 1.
3. При двойном конфликте переливается эритроцитарная масса О(І) группы, резус-отрицательная и плазма АВ(IV) в соотношении 2 : 1.

Возможные осложнения операции заменного переливания крови:

1. Сердечная недостаточность (при быстром введении большого количества крови вследствие гиперволемии, перегрузки объемом).
2. Сердечные аритмии и остановка сердца из-за гиперкалиемии, гипокальциемии или избытка цитратов.
3. Инфицирование.
4. Воздушная эмболия (при малом диаметре катетера из-за отрицательного давления в пупочной вене).
5. Перфорация пупочной вены и кишечника катетером.
6. Тромбозы воротной вены (из-за травмы катетером и повышенной вязкости крови).
6. Портальная гипертензия.
7. Анафилактический шок.
8. Гипотермия.
9. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

II. Консервативное лечение желтух:

1. Инфузионная терапия – проводится с целью дезинтоксикации, улучшения процессов конъюгации и выведения билирубина.

1) Используемые растворы:

- кристаллоиды – 5–7,5–10 % растворы глюкозы;
- коллоиды – 5–10 % раствор альбумина (10–15 мл/кг). Противопоказан при критических цифрах билирубина.

2. Объем жидкости для инфузионной терапии составляет обычно от 30 до 70 мл/кг массы тела ребенка.

3. Скорость внутривенного капельного введения жидкости – 3–5 капель в минуту (10 мл/ч).

2. Фототерапия – самый эффективный и безопасный метод консервативного лечения желтух.

1. Суть фототерапии: под действием света с длиной волны 460 нм происходит превращение в коже токсического изомера били-

рубина Z-Z в нетоксический изомер Y-Y, который является водорастворимым и выводится почками.

2. Используются лампы голубого (дневного) света, а также синего и зеленого света.

3. Расстояние от лампы до ребенка – 45–50 см.

4. Показания к началу фототерапии: уровень билирубина у доношенных новорожденных – более 205 мкмоль/л; у недоношенных – 170 мкмоль/л.

5. Лечение проводится непрерывным (24 ч в сутки) и прерывистым методами (по 2 ч через 2 ч, по 4 ч через 2 ч). Фототерапия длительностью менее 12 ч в сутки считается неэффективной.

6. На время сеанса ребенок обнаженным помещается в кювез. Глаза и гонады закрываются.

7. Курсовая доза 72–90 ч.

8. Фототерапию отменяют, когда уровень билирубина достигает цифр, физиологических для данного возраста ребенка.

Побочные эффекты фототерапии:

1. Потеря воды. Для ее предотвращения дети должны дополнительно получать жидкость в объеме 20–25 мл/кг.

2. Зеленый стул (выводятся фотодериваты билирубина).

3. Синдром «бронзового ребенка». Наблюдается у детей с высокими цифрами прямого билирубина.

4. Транзиторная сыпь на коже.

5. Транзиторный дефицит витамина B₂.

6. Перегревание.

7. Тенденция к тромбоцитопении, гемолизу.

Противопоказания к фототерапии:

1. Анемия тяжелой степени.

2. Сепсис.

3. Механическая желтуха.

4. Геморрагический синдром.

Не назначают при непрямах гипербилирубинемиях:

– ферменты;

– витамины;

– смекту;

– виферон;

– гепатопротекторы.

Урсофальк назначают при холестазах (10–20 мг/кг/сут).

3. Медикаментозное лечение:

1) Активация конъюгационной системы печени (фенобарбитал, зиксорин по 5–10–15 мг/кг/сут).

2) Препараты, адсорбирующие билирубин в кишечнике (холестирамин 1,5 г/кг/сут; агар-агар 0,3 г/кг/сут; карболен 0,15–0,25 г/кг/сут).

3) Желчегонные препараты (аллохол, 12,5 % раствор сернокислой магнезии внутрь; 2 и 6 % в виде электрофореза на область печени).

4) Стабилизаторы клеточных мембран (витамины Е, А; аденозинтрифосфат).

5) Гепатопротекторы (эссенциале, рибоксин).

Потенциально опасные состояния, требующие повышенного внимания педиатра

1. Потеря массы тела и прибавка за месяц менее 500 г.
2. Необычно «большой живот».
3. Частые, обильные срыгивания, которые появились на 3–4-й неделе, особенно сопровождающиеся потерей массы тела.
4. Необычный цвет кожи или ее оттенка на фоне желтухи.
5. Изменение сознания ребенка, наступившее остро или нарастающее.
6. Сонливость, вялость ребенка.
7. Недоношенность или незрелость.
8. Появление желтухи у ребенка на искусственном вскармливании.
9. Появление желтухи после нескольких недель ее отсутствия.
10. Преобладание в биохимическом анализе крои прямой фракции билирубина или равное соотношение прямой и непрямой фракций.
11. Любые заболевания, которые выявлены во время обследования.
12. Анемия, тем более с высоким уровнем ретикулоцитов.

Вакцинация детей с гипербилирубинемией

Желтуха – показание для временного медицинского отвода (время на дифференцированную диагностику).

При угасании желтухи, удовлетворительном состоянии, общем билирубине 40–60 мкмоль/л в биохимическом анализе крови показана вакцинация.

Профилактика гемолитической болезни новорожденных

1. Планирование семьи.
2. Введение первобеременным и первородящим (не сенсibilизированным) женщинам, родившим резус-положительных детей, анти-резус-глобулин в первые 3 сут после родов.
3. Подсадка «кожного лоскута» мужа беременной женщине.
4. Введение лимфовзвеси мужа беременной женщине.
5. Ультразвуковой мониторинг плода и определение титра анти-тел у женщин, которые находятся в группе риска по развитию ГБН плода и новорожденных для своевременного родоразрешения (в сроке 36–37 недель). Нельзя допускать перенашивания беременности.

Реабилитация детей, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных

Дети, перенесшие ГБН, нуждаются в диспансерном наблюдении и реабилитационной терапии в кабинете педиатра, семейного врача при участии невропатолога, отоларинголога, окулиста, логопеда.

Для проведения реабилитационных мероприятий врачу необходимо знать:

- акушерский анамнез (течение беременности, родов, наличие экстрагенитальной патологии, исход предыдущих беременностей);
- степень тяжести ГБН, лечение, проведенное в родильном отделении;
- показатели общего анализа крови, концентрацию билирубина, его максимальные цифры, степень анемии при рождении и выписке.

На основании этих данных педиатр совместно с невропатологом, отоларингологом и при необходимости с другими специалистами составляет план диспансерного наблюдения, обследования и реабилитационной терапии.

План реабилитационных мероприятий:

- а) обследование:
 - общий анализ крови после выписки и в динамике через 7–10 дней с определением уровня ретикулоцитов 1 раз в месяц;
 - концентрация билирубина крови в динамике 1 раз в неделю;
 - анализ мочи общий, желчные пигменты;
- б) консультации невропатолога, отоларинголога, окулиста в первые 2–3 недели жизни.

Реабилитационные мероприятия определяются осложнениями, которые развились у детей, перенесших ГБН: поражением ЦНС, наличием анемии или синдрома сгущения желчи.

Ранние анемии развиваются почти у всех детей, перенесших ГБН. Они гипорегенераторные, носят транзиторный характер.

Лечение анемии I степени – правильный уход, грудное вскармливание, максимальное пребывание на свежем воздухе, комплекс витаминов: С – 0,05 г, В₁ – 0,001 г, В₂ – 0,002 г 1 раз в день в течение 2–3 недель.

Лечение анемии II степени: дополнительно – витамин В₆ (10–12 инъекций) и витамин В₁₂ по 50 мкг через день (10 введений).

Лечение анемии III степени проводится в стационаре. Показано переливание эритроцитарной массы.

Лечение синдром сгущения желчи. Желчегонные – 10–12,5 % раствор магния сульфата по 10 мл, лучше через зонд, либо холосас (3–5 капель), сорбит 0,5 г (растворить в воде, по 5–10 мл в день); дуоденальное зондирование, тепло на область печени; электрофорез магния сульфата, активированный уголь – 0,3 г для адсорбции билирубина в кишечнике. Длительность лечения – 3–5 дней.

Реабилитационные мероприятия у детей с поражением ЦНС зависят от тяжести патологии. Лечение и реабилитация проводятся в специализированных психоневрологических отделениях психоневрологом, физиотерапевтом с участием педиатра, отоларинголога, окулиста, ортопеда.

Заключение

Целенаправленное выяснение причин, приводящих к развитию желтухи у новорожденных детей, комплексный анализ клинического статуса, а также детальная оценка фоновых состояний позволяют своевременно установить диагноз и выбрать адекватную тактику ведения ребенка, что не только улучшает прогноз заболевания, но и повышает качество его жизни в дальнейшем.

Тестовый самоконтроль знаний

1. Не является противопоказанием к кормлению грудью...

- 1) галактоземия;
- 2) фенилкетонурия;
- 3) болезнь «моча с запахом кленового сиропа»;
- 4) гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, начиная с шестых суток от рождения.

2. Развитие гемолитической болезни новорожденного по АВО-системе связано...

- 1) с наличием естественных альфа- и бетагемагглютининов у матери;
- 2) с наличием естественных альфа- и бетагемагглютининов у плода;
- 3) с выработкой у матери иммунных гемолизинов (анти-А или анти-В) против эритроцитарных антигенов (А или В) плода;
- 4) с выработкой у плода иммунных гемолизинов (анти-А или анти-В) против материнских эритроцитарных антигенов (А или В).

3. Падение гемоглобина на первом месяце жизни у здорового доношенного новорожденного ребенка связано...

- 1) с естественным гемолизом эритроцитов;
- 2) с торможением функции костного мозга;
- 3) с активацией ретикуло-гистиоцитарной системы;
- 4) со всеми перечисленными факторами.

4. Самым тяжелым осложнением при желтушной форме гемолитической болезни новорожденного является...

- 1) анемия;
- 2) поражение печени;
- 3) поражение ЦНС;
- 4) сердечная недостаточность.

5. Самая частая причина анемии при рождении –

- 1) кровопотеря или гемолиз;
- 2) наследственный микросфероцитоз;
- 3) дефицит эритроцитарных ферментов;
- 4) наследственная гипопластическая анемия.

6. Наиболее эффективный метод консервативной терапии при лечении свободной гипербилирубинемии у новорожденных –

- 1) фототерапия;
- 2) лечение фенobarбиталом;
- 3) инфузионная терапия;
- 4) комбинация перечисленных методов.

7. Снижение гемоглобина при гемолитической болезни новорожденных происходит...

- 1) до 2 недель жизни;
- 2) до 1 месяца;
- 3) до 1,5 месяца;
- 4) до 2 месяцев.

8. Чем отличается клиника дыхательной недостаточности при ядерной желтухе от пневмонии:

- 1) ничем не отличается;
- 2) наличием влажных хрипов в легких;
- 3) выраженной одышкой;
- 4) резким угнетением дыхательного центра (брадипноэ)?

9. Факторы, способствующие развитию билирубиновой энцефалопатии...

- 1) гипоксия;
- 2) ацидоз;
- 3) гипогликемия;
- 4) все перечисленные.

10. Профилактику билирубиновой энцефалопатии при конъюгационной желтухе недоношенных детей из группы высокого риска следует начинать...

- 1) с первого дня жизни;
- 2) со второго дня жизни;
- 3) на высоте желтухи;
- 4) на любом сроке при появлении признаков билирубиновой интоксикации.

11. Какой тип анемии наиболее часто встречается у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г в первые три недели жизни

- 1) железодефицитная;
- 2) витамин Е-дефицитная;
- 3) дефицитная;

- 4) белководефицитная;
- 5) витамин В₁₂-дефицитная?

12. По раннему развитию железодефицитной анемии наиболее угрожаемы недоношенные дети...

- 1) перенесшие после рождения тяжелые инфекции;
- 2) с внутриутробной гипотрофией;
- 3) незрелые к гестационному возрасту;
- 4) с общим отеочным синдромом.

13. Заместительная гемотрансфузия недоношенным детям с железодефицитной анемией показана при уровне гемоглобина:

- 1) 150 г/л;
- 2) 100–90 г/л;
- 3) 70 г/л.

14. Проведение фототерапии недоношенным детям может осложняться...

- 1) появлением жидкого стула с примесью зелени;
- 2) синдром сгущения желчи;
- 3) развитие гемолитической анемии;
- 4) присоединением инфекции.

15. Из перечисленных вирусных инфекций развитие желтухи не характерно для...

- 1) инфекционного мононуклеоза;
- 2) цитомегаловирусной инфекции;
- 3) геморрагической лихорадки с почечным синдромом;
- 4) герпетической инфекции.

16. Из перечисленных бактериальных инфекций развитие желтухи может наблюдаться при...

- 1) сепсисе;
- 2) лептоспирозе;
- 3) псевдотуберкулезе;
- 4) сифилисе;
- 5) менингококковой инфекции.

17. Неконъюгированный билирубин представляет собой комплекс билирубина...

- 1) с жирными кислотами;
- 2) с глюкозой;

- 3) с альбумином;
- 4) с трансферрином;
- 5) со всем вышеперечисленным.

18. Конъюгированный билирубин – это комплекс билирубина...

- 1) с аминокислотами;
- 2) с глюкуроновой кислотой;
- 3) с глюкозой;
- 4) с витаминами;
- 5) с солями жирных кислот.

19. Физиологическая желтуха новорожденного развивается в результате...

- 1) повышения образования непрямого билирубина из-за укороченной продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином;
- 2) гипоальбуминемии;
- 3) снижения активности глюкуронилтрансферазы;
- 4) повышения образования непрямого билирубина из-за укороченной продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином и гипоальбуминемии;
- 5) повышения образования непрямого билирубина из-за укороченной продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином, гипоальбуминемии и снижения активности глюкуронилтрансферазы.

20. Желтуха при синдроме Жильбера уменьшается при использовании:

- 1) фенобарбитала;
- 2) антисекреторных препаратов;
- 3) прокинетиков;
- 4) эссенциале-форте;
- 5) сульфаниламидов.

21. При гипотиреозе у новорожденных процессы конъюгации билирубина...

- 1) замедляются;
- 2) не изменяются;
- 3) ускоряются.

22. Причиной гемолитической болезни новорожденного является...

- 1) незрелость глюкуронилтрансферазы печени;
- 2) изоиммунная гемолитическая анемия;

- 3) гемоглобинопатия;
- 4) внутриутробная инфекция;
- 5) аутоиммунная гемолитическая анемия.

23. При несовместимости крови матери и плода по резус-фактору гемолитическая болезнь новорожденного чаще развивается...

- 1) при первой беременности;
- 2) при повторных беременностях.

24. Более тяжелое течение гемолитической болезни новорожденного отмечается при несовместимости крови матери и плода по...

- 1) резус-фактору;
- 2) группе крови.

25. Гемолитическая болезнь новорожденного при первой беременности обусловлена чаще несовместимостью крови матери и плода...

- 1) по АВО-системе;
- 2) по резус-фактору.

26. Желтуха при гемолитической болезни новорожденного появляется...

- 1) до 48 ч жизни;
- 2) после 48 ч жизни;
- 3) после 7 сут жизни;
- 4) после 10 сут жизни.

27. Выздоровление как исход фетального гепатита...

- 1) возможно;
- 2) невозможно.

28. Формирование атрезии желчевыводящих путей как результат перенесенного фетального гепатита...

- 1) возможно;
- 2) невозможно.

29. К проявлениям гемолитической болезни новорожденного относятся...

- 1) гепатоспленомегалия;
- 2) геморрагический синдром;
- 3) тромбоцитопения;
- 4) анемия;
- 5) диспепсический синдром.

30. В терапии гемолитической болезни новорожденного используют...

- 1) гормональную терапию;
- 2) внутривенное введение стандартного иммуноглобулина;
- 3) фототерапию;
- 4) антибактериальную терапию;
- 5) заменное переливание крови.

31. Гипербилирубинемия с повышением уровня прямого билирубина отмечается при...

- 1) гемолитической болезни новорожденных;
- 2) дефиците α -1-антитрипсина;
- 3) конъюгационной желтухе, обусловленной морфофункциональной незрелостью;
- 4) атрезии желчевыводящих ходов;
- 5) фетальном гепатите.

32. Физиологическая желтуха новорожденных характеризуется...

- 1) удовлетворительным общим состоянием;
- 2) обычным цветом кала и мочи;
- 3) анемией, увеличением размеров печени и селезенки;
- 4) удовлетворительным общим состоянием, обычным цветом кала и мочи.

33. Желтуха при галактоземии и муковисцидозе носит характер...

- 1) конъюгационной;
- 2) механической;
- 3) гемолитической;
- 4) паренхиматозной.

34. Желтуха при неосложненной форме гемолитической болезни новорожденных исчезает...

- 1) к концу первой недели жизни;
- 2) к концу второй недели жизни;
- 3) к концу третьей недели жизни;
- 4) к концу первого месяца жизни.

35. Критериями физиологической желтухи у новорожденного ребенка являются...

- 1) появление после 36 ч жизни;

- 2) максимум на 3–4-е сут жизни;
- 3) угасание после 10-х сут жизни;
- 4) максимальное значение общего билирубина не превышает 205 мкмоль/л у доношенных детей;
- 5) все ответы верны.

36. Показаниями к проведению операции ЗПК у доношенного новорожденного с ГБН могут являться:

- 1) отечность;
- 2) анемическая форма гемолитической болезни новорожденного при рождении – снижение гемоглобина в центральной крови ниже 120 г/л (в периферической ниже 140 г/л) в первые 2 сут жизни;
- 3) почасовой прирост билирубина выше 6,8 мкмоль/л/ч в первые 2 сут жизни;
- 4) повышение уровня непрямого билирубина в сыворотке крови у доношенных детей выше 342 мкмоль/л;
- 5) все ответы верны.

37. Первыми симптомами билирубиновой интоксикации у новорожденных детей являются...

- 1) резкое возбуждение;
- 2) появление симптомов угнетения;
- 3) повышение мышечного тонуса;
- 4) ригидность затылочных мышц.

38. Для диагностики гемолитической анемии необходимы...

- 1) данные семейного анамнеза;
- 2) количество, форма и величина эритроцитов;
- 3) уровень ретикулоцитоза;
- 4) осмотическая стойкость эритроцитов;
- 5) все ответы верны.

39. Прямая проба Кумбса положительна при:

- 1) гемолитической болезни новорожденных по Rh-фактору;
- 2) ГБН по системе АВО-геморрагической болезни новорожденных;
- 3) талассемии.

40. Дифференциальный диагноз при галактоземии следует проводить...

- 1) с внутриутробными инфекциями, сопровождающимися желтухой;
- 2) сепсисом;
- 3) гемолитическими и негемолитическими желтухами;
- 4) всеми перечисленными заболеваниями.

41. Основной задачей участкового врача-педиатра при наличии желтухи у новорожденного является...

- 1) назначение гепатопротекторов;
- 2) назначение желчегонных препаратов;
- 3) исключение патологического типа желтухи;
- 4) назначение дополнительного питания.

42. Развитие ядерной желтухи у доношенных новорожденных может произойти при уровне непрямого билирубина, составляющего (мкмоль/л)...

- 1) 170–249;
- 2) 150–169;
- 3) 340 и более;
- 4) 250–300.

43. Основным методом лечения желтух с преобладанием неяркой фракции билирубина у новорожденных является

- 1) фототерапия;
- 2) фенobarбитал;
- 3) инфузионная терапия;
- 4) гепатопротектор.

44. Для механической желтухи характерно повышение активности...

- 1) щелочной фосфатазы;
- 2) аспартаттрансаминазы;
- 3) аланинтрансаминазы;
- 4) альдолазы.

45. Конъюгационная желтуха появляется у новорожденного на...

- 1) 6-е сут;
- 2) 1-е сут;
- 3) 5-е сут;
- 4) 3-и сут.

46. Нормальным для недоношенного ребенка в возрасте одной недели считается уровень гемоглобина...

- 1) не ниже 120–130 г/л;
- 2) не ниже 160–180 г/л.

47. Клиническими проявлениями фетального гепатита являются следующие признаки, кроме...

- 1) желтухи;
- 2) увеличения размеров печени;
- 3) темной мочи;
- 4) грубого систолического шума;
- 5) обесцвеченного стула.

48. К признакам гемолитической болезни новорожденных не относится...

- 1) желтуха;
- 2) анемия;
- 3) геморрагическая сыпь;
- 4) ретикулоцитоз;
- 5) повышение уровня непрямого билирубина.

**49. При проведении фототерапии патогенетически показано од-
новременное назначение...**

- 1) дополнительного введения жидкости;
- 2) гидрокортизона;
- 3) кокарбоксилазы;
- 4) альбумина;
- 5) физиологического раствора.

**50. При гипербилирубинемии новорожденных возможно разви-
тие ядерной желтухи, если уровень непрямого билирубина повы-
сился...**

- 1) до 56 мкмоль/л;
- 2) до 100 мкмоль/л;
- 3) до 150 мкмоль/л;
- 4) до 250 мкмоль/л;
- 5) более 340 мкмоль/л.

Ситуационные задачи для самоконтроля

Задача 1

У резус-положительной матери с группой крови O(I) родился мальчик резус-положительный с группой крови A(II) от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок, продолжительность 15 ч. Отхождение околоплодных вод за 2 ч до родов. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 3000 г, длиной 50 см. В середине вторых суток жизни появилось неинтенсивное окрашивание кожи в желтый цвет. На четвертый день желтуха усилилась, ребенок стал вялым, заметно снизился сосательный рефлекс, тонус мышц, сухожильные рефлексy. Уровень билирубина – 300 мкмоль/л, реакция непрямая. Эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ /л, Hb – 130 г/л, цв. пок. – 0,9. Ретикулоциты – 10 %, лейкоциты – 18×10^9 /л, э – 2 %, ю – 1 %, п – 4 %, с – 43 %, л – 40 %, м – 10 %, СОЭ – 12 мм/ч.

Задание:

1. Ваш диагноз.
2. Какие дополнительные исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Перечислите заболевания, с которыми необходимо провести дифференциальный диагноз.
4. Выпишите рецепт на препарат, обладающий цитопротективным (цитозащитным) действием.

Задача 2

Мальчик родился от IV беременности, протекавшей с гестозом первой половины, двух родов, в срок, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 3000 г, длиной 50 см, у матери резус-отрицательная кровь A(II) группы. От первых родов ребенок здоров, вторая и третья беременности закончились медицинским абортom. Через 12 ч состояние ребенка тяжелое: желтушное окрашивание кожи, склер, вялость, срыгивания, снижение физиологических рефлексов и мышечного тонуса, приглушенные тоны сердца. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, селезенка – на 2 см, моча темного цвета. Кровь ребенка резус-положительная, группа A(II). Анализ крови: эритроциты – 4×10^9 /л, Hb – 140 г/л, ретикулоциты – 10 %, цв. пок. – 1,0, лейкоциты – 26×10^9 /л, э – 0 %, м – 1 %, п/я – 14 %, с – 50 %, л – 25 %, м – 8 %, СОЭ – 12 мм/ч. Уровень непрямого билирубина – 310 мкмоль/л, общий билирубин – 330 мкмоль/л.

Задание:

1. Ваш диагноз.
2. Какие дополнительные исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Перечислите заболевания, с которыми необходимо провести дифференциальный диагноз.
4. Какие специалисты должны осуществлять диспансерное наблюдение за этим ребенком после выписки из родильного дома?

Задача 3

Ребенок К., 5 дней, переведен в отделение патологии новорожденных из роддома с жалобами матери на желтушность кожи, снижение аппетита, отсутствие прибавки массы. Из анамнеза известно, что на третий день жизни у ребенка появилась желтушность кожных покровов, расцененная как физиологическая желтуха. В последующие дни стал вяло сосать, в массе не прибавил, желтушность кожи нарастала. Родился от первой беременности. На третьем месяце беременности мать перенесла острый бронхит. Масса при рождении 3200 г, длина тела 52 см, закричал сразу после рождения. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. К груди приложен через 2 ч. Пуповинный остаток в скобке, физиологическая потеря массы составила 10 %. При поступлении состояние тяжелое, вялый, высасывает по 30–40 мл грудного молока. Правильное телосложение. Масса 2900 г. Пуповинный остаток в скобке. Над легкими перкуторный легочный звук, аускультативно-пуэрильное дыхание. Границы сердца соответствуют возрастным, тоны сердца приглушены, ритмичные. Печень плотная, пальпируется на 4 см ниже реберной дуги, селезенка – на 2 см, стул обесцвечен, моча темного цвета. Рефлексы периода новорожденности сохранены. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Дополнительные данные обследования: эритроциты – $5,4 \times 10^{12}/л$, Hb – 161 г/л, СОЭ – 4 мм/ч. Общий билирубин – 171,04 мкмоль/л, прямой – 121,02 мкмоль/л, непрямой – 50,02 мкмоль/л, АСТ – 2,0 ммоль/л, АЛТ – 3,5 ммоль/л, реакция на желчные пигменты в моче положительная. В кале стеркобилин не обнаружен.

Задание:

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Перечислите основные клинические симптомы, подтверждающие установленный вами диагноз.
3. Перечислите основные лабораторные показатели, подтверждающие указанный диагноз.

Задача 4

Девочка О., 4 дня, находится в родильном доме. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с гестозом в первой половине. Роды срочные. Масса при рождении 3100 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Закричала сразу, к груди приложена в родзале, сосала хорошо. На третьи сутки появилась иктеричность кожи. При осмотре на четвертый день жизни состояние удовлетворительное, сосет хорошо, крик громкий. Кожные покровы чистые, умеренно иктеричны, пупочная рана чистая. В легких дыхание пуэрильное, сердечные тоны звучные, живот мягкий, печень +1 см, селезенка не увеличена. Стул желтого цвета. Физиологические рефлексы вызываются, мышечный тонус удовлетворительный. Группа крови матери A(I) резус-положительная. Группа крови ребенка O(I) резус-положительная. Общий анализ крови: эритроциты – $5,9 \times 10^{12}$ /л, Hb – 196 г/л, цв. пок. – 0,94, ретикулоциты – 1,5 %, лейкоциты – $9,0 \times 10^9$ /л, э – 1 %, п/я – 5 %, с – 42 %, л – 47 %, м – 5 %, СОЭ – 2 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, реакция – кислая, относительная плотность – 1004, белок отсутствует, эпителий плоский – немного, лейкоциты – 2–3 в поле зрения, эритроциты – нет, цилиндры – нет. Биохимический анализ крови на четвертый день жизни: общий белок – 52,4 г/л, билирубин непрямой – 140 мкмоль/л, прямой – нет, АЛТ – 0,25 ммоль/л, АСТ – 0,18 ммоль/л.

Задание:

1. Поставьте диагноз.
2. Оцените результаты общего анализа крови.
3. Оцените результаты общего анализа мочи.
4. Оцените результаты биохимического анализа крови. С чем связаны выявленные изменения?
5. Требуется ли лечения желтуха у данного ребенка?
6. Как кормить этого ребенка?
7. Каков прогноз для этого ребенка?

Задача 5

Мальчик А., 4 дня, поступил в отделение патологии новорожденных из родильного дома по поводу выраженной желтухи. Из анамнеза известно, что ребенок от женщины 23 лет, имеющей резус-отрицательную группу крови O(I). Отец ребенка имеет резус-отрицательную группу крови A(II). Первая беременность закончилась медицинским абортом при сроке 10 недель, настоящая беременность – вторая, протекала с гестозом во второй половине. Роды срочные. Масса при рождении 3200 г, длина 52 см. Закричал сразу, крик гром-

кий. К концу первых суток отмечалась иктеричность кожи и склер. На вторые сутки желтуха усилилась. При поступлении в стационар состояние тяжелое, выраженная иктеричность кожи и склер, ребенок вялый, отмечается мышечная гипотония, гипорефлексия. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см, селезенка у реберного края. Стул переходный. Общий анализ крови: эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, Hb – 141 г/л, цв. пок. – 0,99, лейкоциты – $9,4 \times 10^9$, э – 1 %, п/я – 7 %, с – 53 %, л – 32 %, м – 7 %, СОЭ – 2 мм/ч. Биохимический анализ крови на 2-й день жизни: общий белок – 54,4 г/л, билирубин непрямой – 180 мкмоль, прямой – нет.

Задание:

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.
2. Какие обследования надо провести дополнительно для уточнения диагноза?
3. Каковы возможные результаты дополнительного обследования?
4. Какие результаты могут быть получены при УЗИ органов брюшной полости?
5. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз в данном случае?
6. Назначьте лечение.
7. К какой группе здоровья следует отнести данного ребенка после выздоровления?

Задача 6

Девочка В., 3 дня, находится в родильном доме. Из анамнеза известно, что матери 21 год, она имеет резус-отрицательную группу крови А(II). Первая беременность закончилась родами 2 года назад, ребенок здоров, имеет резус-отрицательную группу крови О(I). Настоящая беременность вторая, протекала с отеками на ногах в третьем триместре. Роды срочные. Первый период 6 ч 30 мин, второй – 20 мин, безводный промежуток 4 ч 10 мин. Масса при рождении 3400 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Закричала сразу, крик громкий. В возрасте 12 ч появилось желтушное окрашивание кожи. Проводилась инфузионная и фототерапия. При осмотре на третий день жизни: кожные покровы интенсивно желтые с зеленоватым оттенком, склеры иктеричны, пупочная ранка сухая, в легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, тоны сердца ясные, живот мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 3,5 см, селезенка – на 1 см, моча имеет интенсивную окраску, физиологические рефлексы новорожденного снижены. Общий анализ крови: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, Hb – 152 г/л, ретикулоциты – 6 %, цв. пок. – 0,99, лейко-

циты – $12,0 \times 10^9$ %, э – 1 %, п/я – 6 %, с – 49 %, л – 36 %, м – 8 %, СОЭ – 2 мм/ч. Группа крови ребенка А(II) резус-положительная. Биохимический анализ крови на 4-й день жизни: общий белок – 54,8 г/л, билирубин непрямой – 328 мкмоль/л, прямой – 34 мкмоль/л, мочеви-на – 4,2 ммоль/л, холестерин – 7,0 ммоль/л, калий – 4,6 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л, кальций – 1,2 ммоль/л, АСТ – 65 ед., АЛТ – 71 ед., щелочная фосфатаза – 350 ед.

Задание:

1. О каком заболевании можно думать в данном случае?
2. Оцените результаты общего анализа крови.
3. Оцените результаты биохимического анализа крови.
4. Какое дополнительное обследование следует провести ребен-ку для подтверждения диагноза?
5. Какие результаты можно ожидать при УЗИ органов брюшной полости?
6. Назначьте лечение.
7. Как должен наблюдаться ребенок участковым педиатром по-сле выписки?

Задача 7

Ребенок М. Доношенная девочка, родилась у молодых родите-лей. Матери 28 лет, медсестра, считает себя здоровой. Группа крови В(III), Rf (+) пол. Отец – 30 лет, строитель, считает себя здоровым. Беременность у матери вторая, в анамнезе – медицинский аборт. Те-чение настоящей беременности осложнено неоднократными эпизода-ми угрозы невынашивания, гиперандрогенией, отечной формой гестоза. Роды самостоятельные в сроке 40–41 недель, быстрые. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. После рождения обнаружена кефалогема-тома в правой теменной области. Через 2 ч после рождения ребенок был переведен в палату «мать и дитя» на грудное вскармливание. В возрасте двух суток семи часов жизни поступила в отделение пато-логии новорожденных в связи с прогрессированием желтухи. При пе-реводе в отделение уровень билирубина в сыворотке крови составил 233,50 мкмоль/л (прямой – 5,10 мкмоль/л, непрямой – 228,4 мкмоль/л). В последующие дни жизни на фоне инфузионной и фототерапии от-мечалось дальнейшее прогрессирование желтухи. Появились элемен-ты петехиальной сыпи, гематома в правой локтевой области. Наросли симптомы токсикоза: вялость, угнетение сосательного рефлекса, сры-гивания. При осмотре обращали на себя внимание сухость кожного покрова, его землисто-серый оттенок на фоне желтухи, глухость сер-

дечных тонов, увеличение размеров печени до 4–4,5 см ниже края реберной дуги, плотная консистенция печени, ярко-желтая окраска мочи. Динамика уровня билирубина была следующей: 5-е сут – 357,87 мкмоль/л (прямой – 7,60 мкмоль/л, непрямой – 350,27 мкмоль/л); 7-е сут – 406,09 мкмоль/л (прямой – 10,15 мкмоль/л, непрямой – 395,94 мкмоль/л). 8-е сут – 458,2 мкмоль/л (прямой – 78,3 мкмоль/л, непрямой – 379,8 мкмоль/л); 9-е сут – 496,6 мкмоль/л (прямой – 113,1 мкмоль/л, непрямой – 383,5 мкмоль/л). Биохимическое исследование крови: общий белок – 55 г/л; сахар – 3,0 ммоль/г; АСТ – 112,4 ЕД/л (норма – до 80 ЕД/л); АЛТ – 82,8 ЕД/л (норма – 47 ЕД/л); γ -глутамилтрансфераза – 105,9 ЕД/л (норма). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, усиление ЭХО-плотности печени. На 12-е сут жизни из медико-генетического центра получена информация о положительных результатах скрининга на галактоземию у наблюдаемого ребенка. Ребенок был переведен на искусственное вскармливание смесями на основе ионного гидролиза белка. Продолжена инфузионная и фототерапия. На 24-е сут жизни уровень билирубина составил 48 мкмоль/л (прямой – 10,65 мкмоль/л, непрямой – 37,6 мкмоль/л). Ребенок был выписан домой.

Задание:

1. Какой клинический вариант гипербилирубинемии был у данной больной?
2. Какие клинические данные подтверждают генез желтухи?
3. Какие лабораторные показатели подтверждают диагноз?
4. Дайте совет по вскармливанию ребенка.

К задаче 1

1. Диагноз: гемолитическая болезнь новорожденных по системе АВО, средней степени тяжести, желтушно-анемическая форма.

2. Биохимический анализ: билирубин с фракциями; сахар; АСТ, АЛТ. Общий анализ крови: контроль уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, почасовой прирост билирубина. Определить иммуноглобулины в сыворотке крови новорожденного (JgM, JgG, JgA). Проба Кумбса. Анализ мочи.

3. Дифференциальный диагноз: гипербилирубинемия, обусловленная первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина (механическая желтуха); гипербилирубинемия, обусловленная сочетанным нарушением функции гепатоцитов (печеночная желтуха); гипербилирубинемия на фоне гемолитических анемий; билирубиновая энцефалопатия и ядерная желтуха.

К задаче 2

1. Диагноз: гемолитическая болезнь новорожденных по системе Rh-фактор средней степени тяжести, желтушная форма.

2. Биохимический анализ: билирубин с фракциями, сахар, АСТ, АЛТ. Общий анализ мочи: контроль уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. Почасовой прирост билирубина. Определить иммуноглобулины в сыворотке крови новорожденного (IgM, IgG, IgA). Проба Кумбса. Анализ мочи.

3. Дифференциальный диагноз: гипербилирубинемии, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина (механические желтухи); гипербилирубинемия, обусловленная сочетанным нарушением функции гепатоцитов (печеночные желтухи): врожденные инфекционные гепатиты, сепсис; наследственные гепатиты: муковисцидоз, галактоземия; гипербилирубинемии на фоне других гемолитических желтух (врожденная микросфероцитарная анемия Минковского – Шоффара, недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, полицитемическая и др.); билирубиновая энцефалопатия и ядерная желтуха.

4. Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими гемолитическую болезнь новорожденных, осуществляет педиатр совместно с неврологом, окулистом, отоларингологом. Частота профилактических осмотров педиатром на первом году жизни составляет два раза в месяц, на втором – один раз в месяц и на третьем – один раз в три месяца. В течение трех месяцев после рождения необходимо ежемесячное исследование крови (содержание в крови гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов). Профилактика анемии. Профилактические прививки по показаниям и после консультации иммунолога.

К задаче 3

1. Диагноз: неонатальная желтуха, вирусный гепатит, синдром цитолиза, синдром холестаза.

2. Симптомы: интоксикация; гепатоспленомегалия; ахоличный стул; темная моча; иктеричность кожных покровов.

3. Лабораторные данные:

– гипербилирубинемия (общий билирубин – 171 ммоль/л, преимущественно прямой билирубин – 121,02 мкмоль/л, повышение ферментов печени – АСТ и АЛТ, снижение коэффициента де Риттиса);

– реакция на желчные пигменты в моче положительная;

– отсутствие стеркобилина в кале.

К задаче 4

1. Транзиторная гипербилирубинемия. Диагноз поставлен на основании данных анамнеза (благоприятное течение беременности и родов, появление иктеричности кожных покровов на третьи сутки жизни, отсутствие данных за возможный резус-конфликт или конфликт по системе АВО); объективного статуса: на четвертый день жизни состояние удовлетворительное, отсутствует гепатоспленомегалия, а также прочие показатели в норме; данных лабораторных исследований – общий анализ крови и общий анализ мочи в пределах возрастной нормы, в биохимическом анализе крови уровень непрямого билирубина 140 мкмоль/л, что является допустимым на четвертый день жизни у доношенных новорожденных, прямой билирубин отсутствует.

2. Показатели общего анализа крови – в пределах возрастной нормы.

3. Показатели общего анализа мочи – в пределах возрастной нормы.

4. Показатели биохимического анализа крови: уровень непрямого билирубина – 140 мкмоль/л и отсутствие прямой фракции является допустимым для четвертого дня жизни, в норме – до 171 мкмоль/л. Остальные показатели в норме. Такое повышение уровня непрямого билирубина обусловлено рядом факторов: укороченной продолжительностью жизни эритроцитов из-за преобладания эритроцитов с фетальным гемоглобином выраженного неэффективного эритропоэза, повышенного образования билирубина в катаболическую фазу обмена из неэритроцитарных источников гема (миоглобин, печеночный цитохром и др.). Сниженным захватом непрямого билирубина гепатоцитами. Низкой способностью к глюкуронированию билирубина из-за низкой активности глюкуронилтрансферазы и уридиндифосфоглюкозодегидрогеназы в основном по причине угнетения их гормонами матери. Сниженной способностью к экскреции билирубина из гепатоцита. Повышенным поступлением непрямого билирубина из кишечника.

5. Желтуха у данного ребенка является физиологической, лечения не требует.

6. При наличии достаточной лактации у матери (не указано в условии задачи) этому ребенку показано грудное вскармливание.

7. Прогноз благоприятный, физиологическая желтуха угасает уже к концу первой недели жизни и не наносит вреда здоровью ребенка.

К задаче 5

1. Гемолитическая болезнь новорожденных (конфликт по системе АВО), анемическая форма, течение средней тяжести. Диагноз поставлен на основании: данных анамнеза: группа крови матери О(І), резус-отрицательная, группа крови отца – А(ІІ), резус-отрицательная. ГБН по системе АВО возникает у новорожденных, рожденных от матерей с первой группой крови, иктеричность кожи и склер в первые сутки жизни ребенка, усиление желтухи на вторые сутки (появление в первые сутки жизни – признак патологической гипербилирубинемии); данных объективного обследования – тяжелое состояние, выраженная иктеричность, вялость, гипотония, гипорефлексия, гепатоспленомегалия. Данных лабораторных исследований – признаки гемолитической анемии в общем анализе крови (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов), повышение непрямого билирубина до 180 мкмоль/л (верхняя граница нормы – до 171 мкмоль/л у доношенных новорожденных).

2. Дополнительно необходимо провести определение группы крови ребенка, анализ периферической крови с подсчетом количества ретикулоцитов, динамическое определение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка. Также можно провести иммунологические исследования: определение титра аллогемагглютининов в крови и молоке матери; непрямая проба Кумбса.

3. Скорее всего, у ребенка выявится А(ІІ), резус-отрицательная группа крови, повышенное количество ретикулоцитов, проба Кумбса будет слабоположительной (при резус-конфликте она выраженная, положительная).

4. На УЗИ органов брюшной полости можно выявить гепатоспленомегалию, возможно, наличие свободной жидкости в брюшной полости (в случае отечной формы ГБН).

5. Дифференцировать данное заболевание следует с физиологической желтухой, ГБН при резус-несовместимости, гемолитическими анемиями.

6. Лечение с учетом уровня непрямого билирубина (180 мкмоль/л), уровня гемоглобина (141 г/л); данному ребенку показано: вскармливание адаптированной молочной смесью, поддержание оптимального температурного режима, постоянная фототерапия, наблюдение за уровнем гемоглобина, билирубина и его почасовым приростом, а также подготовка к заменному переливанию крови в случае дальнейшего почасового прироста билирубина более 6,8 мкмоль/л/ч.

7. Группа здоровья – 3.

К задаче 6

1. В данном случае можно думать о гемолитической болезни новорожденных (конфликт по резус-фактору), P55.0, желтушная форма, тяжелое течение, учитывая группу крови матери O(II) (резус-отрицательная), группу крови ребенка O(I) (резус-положительная), динамику развития желтухи и данные лабораторного обследования. Однако зеленоватый оттенок кожи, наличие прямого билирубина позволяют также думать о механической желтухе, синдроме сгущения желчи.

2. В общем анализе крови – признаки гемолиза: снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, увеличение количества ретикулоцитов.

3. В биохимическом анализе крови – резкое повышение уровня непрямого билирубина (близко к уровню билирубина при риске билирубиновой энцефалопатии), наличие прямого билирубина, повышение уровня холестерина, печеночных ферментов, что указывает на вовлечение в патологический процесс печени.

4. Следует провести пробу Кумбса (должна быть резко положительной), а также общий анализ мочи, проверить уровень ГГТ, холестерина, бета-липопротеидов, желчных кислот, концентрации альбумина, фибриногена, протромбированный индекс – с целью исключения гипербилирубинемии, связанной с инфекционным, токсическим или метаболическим поражением печени; а также УЗИ органов брюшной полости с целью визуализации структуры печени, желчного пузыря – для исключения механической желтухи.

5. На УЗИ органов брюшной полости можно выявить увеличение размеров печени, различные пороки развития желчных путей, увеличение желчного пузыря в случае наличия препятствия оттоку желчи.

6. В случае подтверждения диагноза ГБН (конфликт по резус-фактору) возможно кормление грудным молоком, поддержание оптимального температурного режима, фототерапия и заменное переливание крови (замена 2 ОЦК). Если желтуха имеет иной характер, помимо перечисленных мероприятий, следует устранить причину холестаза и разрешить грудное вскармливание.

7. План наблюдения:

1) Перевод ребенка в специализированное отделение для дополнительного обследования. После выписки: общий анализ крови в динамике через 7–10 дней, концентрация билирубина крови в динамике

один раз в неделю, общий анализ мочи с исследованием желчных пигментов.

2) Консультации невропатолога, отоларинголога, окулиста, логопеда.

К задаче 7

1. Клинический вариант гипербилирубинемии связан с классической галактоземией – наиболее тяжелой формой нарушения метаболизма галактозы, вызванной дефицитом активности фермента ГАЛТ (галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы). Заболевание обычно манифестирует в первые дни, недели жизни, быстро прогрессирует на фоне вскармливания молоком.

2. Диагноз подтверждают следующие клинические данные: нарастание симптомов токсикоза с признаками вялости, угнетение сосательного рефлекса, срыгивания, мышечная гипотония, прогрессирование желтухи, гепатомегалия, элементы петехиальной сыпи, гематома в правой локтевой области. Улучшение состояния ребенка и исчезновение клинической симптоматики заболевания при переводе на искусственное вскармливание специальными смесями также подтверждает клинический диагноз и делает прогноз более позитивным. Необходима консультация офтальмолога с целью исключения катаракты.

3. Следующие лабораторные показатели подтверждают диагноз: положительные результаты скрининга на галактоземию (определение уровня тотальной галактозы в пятнах высушенной крови: пограничные значения 7,2–10 мг/дл и более 10 мг/дл – положительный результат. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови и повышение концентрации билирубина (неконъюгированная гипербилирубинемия, характерная для ранней стадии болезни, далее переходит в конъюгированную); ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, усиление ЭХО-плотности печени. Наличие воспалительных изменений в анализах периферической крови в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка и положительным прокальцитонинным тестом является критерием присоединения сепсиса. Рекомендуется провести исследования факторов свертывания крови, анализ мочи на обнаружение гипераминоацидурии.

4. Основным методом лечения при галактоземии является диетотерапия, предусматривающая пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу. Необходимо полностью исключить из рациона больного любой вид молока (в том числе женское, коровье, козье, детские молочные смеси и др.) и все молочные

продукты, а также в дальнейшем строго избегать употребления тех продуктов, куда они могут добавляться (хлеб, выпечка, сосиски, колбасы, карамель, сладости, маргарины и т.п.). Запрещается также использование низколактозных молока и смесей. Используются смеси на основе изолята соевого белка, в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды: Нутрилак Соя, Нутрилон Соя, Энфамил Соя. Возможно появление аллергических реакций на соевый белок, и в таких случаях целесообразно назначать смеси на основе гидролизатов казеина: Прегестимил, Нутрамиген. Безлактозные молочные смеси, содержащие в составе белкового компонента 50–60 % сывороточных белков, не должны использоваться для диетотерапии у детей с галактоземией грудного возраста, так как могут содержать следовые количества галактозы. Возможно применение только казеинпреобладающих безлактозных молочных смесей: Энфамил, Лактофри.

Клинический случай № 1

Девочка А. от первых срочных родов в головном предлежании, в сроке 40,5 недели (при наличии у матери первичной слабости родовой деятельности, анемии I степени, вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, хронического цистита в ремиссии; безводный период составил 6 ч 15 мин, воды передние – светлые, задние – зеленые; продолжительность первого периода – 5 ч 15 мин, второго периода – 15 мин), с весом 3200 г, ростом 50 см, окружностью головы 34 см, окружностью груди 33 см рождена в удовлетворительном состоянии. Закричала после санации верхних дыхательных путей. Крик громкий. Кожные покровы розовые, чистые, в обильной смазке зеленого цвета. Видимые слизистые розовые, чистые. Пуповинный остаток под скобой. Голова округлой формы, размеры большого родничка 1,5 × 1,5 см, не напряжен. Форма грудной клетки цилиндрическая. Дыхание в легких пуэрильное, частота дыхания – 40 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, частота сердечных сокращений – 148 уд/мин. Живот мягкий, доступен пальпации, печень +1,5 см из под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Тонус мышц достаточный. Физиологические рефлексы новорожденного вызываются. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Анус сформирован. Стул – меконий обильно, мочеиспускания не было. Разведение ног в тазобедренных суставах в полном объеме. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Реанимационная помощь – не проводилась.

Возраст матери – 30 лет. Первая беременность – настоящая, протекала на фоне уреаплазмоза в сроке 17–18 недель беременности

(лечилась – полижинакс, вильпрафен); острая респираторная вирусная инфекция во второй половине беременности, протекавшая с повышением температуры до 37,3 °С (лечилась симптоматическими средствами). У матери имеются перенесенные и хронические заболевания: хронический цистит (в ремиссии), ВСД по смешанному типу с 15 лет, острое респираторное заболевание, краснуха, тонзиллит. Вредные привычки отрицает во время беременности. Наследственность не отягощена. Операций и гемотрансфузий не было. Аллергологический анамнез отягощен реакциями на введение спазмолитических препаратов (спазган, спазмолгон) в виде резкого снижения артериального давления и сыпи. Здоровье мужа: 28 лет, здоров (со слов), брак гражданский, курит. Алкоголем не злоупотребляет. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Группа крови и Rh-фактор матери O(I) Rh(+). Группа крови ребенка: B(III) Rh(+). Через 1 ч 30 мин после рождения в биохимическом анализе пуповинной крови обнаружен непрямой билирубин – 63,84 мкмоль/л, при общем билирубине – 69,13 мкмоль/л и из родильного зала ребенок в состоянии средней степени тяжести за счет ранней реализации гемолитической болезни новорожденных по АВО-фактору переводится в отделение патологии новорожденных детей (второй этап выхаживания) с диагнозом: АВО-изоиммунизация плода и новорожденного (P55.1), желтушная форма, средне-тяжелое течение.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Явлений дыхательной недостаточности нет. Признаков билирубиновой интоксикации нет. Крик громкий. Активно проявляет голодное беспокойство. Кожные покровы розовые с субиктеричным оттенком. Отеков нет. Видимые слизистые чистые. Правильного телосложения. Подкожно-жировой слой развит равномерно. Ключицы целые. В зеве спокойно. Носовое дыхание свободное. Пуповинный остаток под скобой, держится. Околопупочная область без признаков воспаления. Голова округлой формы. Дыхание самостоятельное, пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания – 54 уд/мин. Пульс на *a. radialis* и бедренных артериях ритмичный. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. Частота сердечных сокращений – 132 уд/мин. Живот мягкий, пальпации доступен. Перистальтика выслушивается. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стула не было. Не мочился. Половые органы сформированы по женскому типу, правильно. Состояние тазобедренных суставов: разведение полное.

Неврологический статус: большой родничок 1,0 × 1,0 см не напряжен. Глаза открывает. Двигательная активность умеренно снижена.

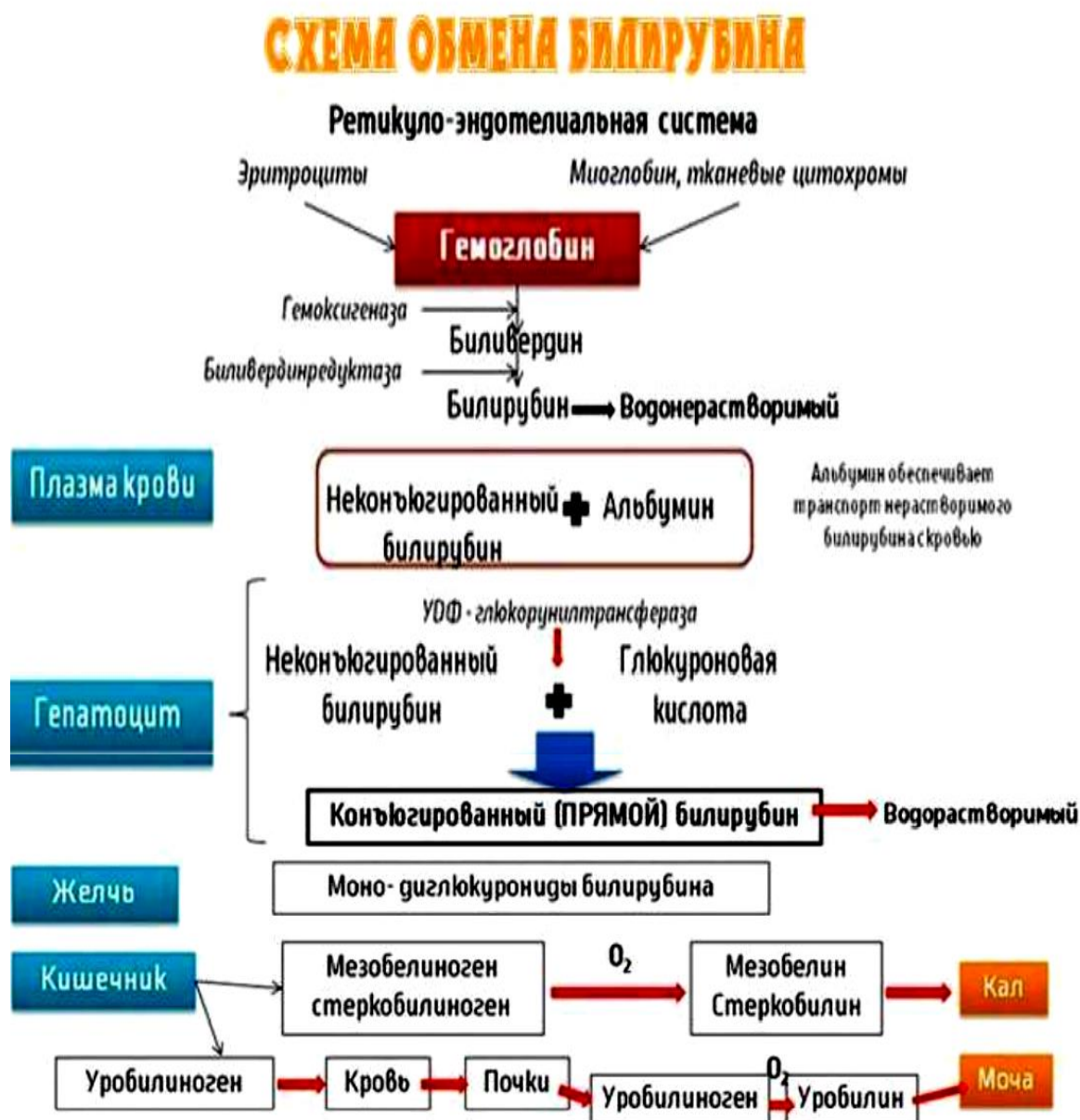
Мышечный тонус соответствует сроку гестации. Физиологические рефлексы вызываются. Патологические стопные знаки отрицательные. Черепно-мозговые нервы – глазные щели, зрачки D = S. Фото-реакция зрачков сохранена. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Носогубные складки симметричные. Сухожильные рефлексы живые. Менингеальных симптомов нет. Оценка по шкале Fenton T. R. соответствует сроку гестации.

Проведено полное клинико-лабораторное обследование. В течение четырех суток жизни общее состояние ребенка оставалось средне-тяжелым за счет течения гемолитической болезни новорожденного и реализации гипербилирубинемии в виде желтушного синдрома: желтушность кожи и видимых слизистых; положительная проба Кумбса; отмечался прирост уровня общего билирубина до 323,89 мкмоль/л за счет непрямой фракции (317,38 мкмоль/л). Уровень гемоглобина оставался в пределах физиологической нормы.

С лечебной целью проведена фототерапия постоянным курсом в течение 10 сут. В результате лечения самочувствие ребенка улучшилось, стал активнее, коммуникабелен. Сосет активно грудь, режим вскармливания свободный. Восстановил свой вес при рождении. Кожные покровы розовые с легким субиктеричным оттенком. Видимые слизистые чистые. Носовое дыхание свободное. Пупочная ранка в стадии эпителизации. Околопупочная область без признаков воспаления. Неврологический статус: большой родничок $1,0 \times 1,0$ см не напряжен. Глаза открывает. Двигательная активность сохранена в полном объеме. Мышечный тонус соответствует сроку гестации. Физиологические рефлексы живые. Дыхание самостоятельное, пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Живот мягкий, пальпации доступен. Перистальтика выслушивается. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул самостоятельно при осмотре, желто-зеленый, зернистый. Моча светлая. На 11-е сут показатели общего билирубина достигли 180,19 мкмоль/л.

Через сутки без фототерапии визуально желтуха в минимальном проявлении, при транскутанном обследовании общий билирубин 103/104 мкмоль/л. В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой.

Этапы обмена билирубина



**Характеристика гемолитической болезни,
обусловленной АВО- и Ph-несовместимостью**

Клинические симптомы	АВО- несовместимость	Ph-несовместимость
Возможность антенатального скрининга	нет	очень важен
Развивается уже при первой беременности	часто	редко
Влияние на последующие беременности	различное	отрицательное
Прямая реакция Кумбса в пуповинной крови	от – до $\pm$	+++
Непрямая реакция Кумбса в пуповинной крови	+	нет необходимости
Эритробласты в крови	+	+++
Ретикулоциты в крови	от + до ++	++
Сфероциты в крови	++	$\pm$
Гепатоспленомегалия	+/-	++
Желтуха	Различной степени	Тяжесть имеет прямую связь с ранним повышением билирубина и его почасовым приростом
Профилактика	невозможна	Введение анти-Ph-иммуноглобулина Ph(-) матери после рождения Ph(+) ребенка
Ранняя анемия	+/-	++
Поздняя анемия	редко	часто

Поражение центральной нервной системы (билирубиновая энцефалопатия)

Легкая степень		Средней тяжести		Тяжелая степень	
Поражение слухового или лицевого глазо-двигательного нерва		Поражение подкорковых отделов с выраженными гиперкинезами		Спастические парезы параличи, слухоречевые нарушения	
Удовлетворительное развитие интеллекта		Экстрапирамидная ригидность мышц, двусторонний атетоз, задержка психомоторного развития		Атетоз двусторонний с явлениями торсионного спазма Хореоатетоз – глубокая умственная отсталость	
Задержка моторного развития					
Диспансерное наблюдение педиатра, отоларинголога, невропатолога, логопеда. Обследование: УЗИ мозга. Лечение: ЛФК, физиотерапия, комплекс витаминов группы В		Лечение и обследование в специализированных психоневрологических отделениях		Инвалиды с рождения. Нуждаются в социальном обеспечении	
Прививки противопоказаны до 1 года		Прививки противопоказаны до 2–3 лет. В дальнейшем вопрос о прививках решается врачебно-консультативной комиссией			

Анемии

При рождении			Ранние			Поздние
Легкая (I ст.) Hb 160–140 г\л	Средней тяжести (II ст.) Hb 140–120 г\л	Тяжелая (III ст.) Hb 120–100 г\л	2–3 нед. I или II ст.	2–8 нед I, II или III ст.	3–7 нед. после замен- ного перели- вания крови II или III ст.	После 3-х мес. анемии смешанного генеза
Гиперрегенераторные, гемолиз превышает гемопоэз			I ст. Hb 120–100 г\л	II ст. Hb 100–80 г\л	III ст. Hb 80 г\л	
Лечение в родильном отделении или отделении патологии новорожденных			Продолжение гемолиза антителами, оставшимися в крови и тканях	Снижение активности костного мозга, гемолиз превышает гемопоэз	Усиление разрушения донорских эритроцитов	
Тактика врача	Анемия I ст. (анализ крови через 10–14 дней)	Правильный уход, грудное вскармливание, максимальное пребывание на свежем воздухе. Комплекс витаминов C, B ₁ , B ₂ , B ₆				
	Анемия II ст. (анализ крови через 7–10 дней)	Витамин B ₁₂ – 50 мг через день 10 доз				
	Анемия III ст.	Лечение в стационаре. Показана трансфузия эритроцитарной массы				

Прививки противопоказаны на первом году жизни.

Дифференциальный диагноз прямой и непрямой гипербилирубинемии

Клинический признак	Прямая гипербилирубинемия (холестаз)	Непрямая гипербилирубинемия
Окраска кожи	Желтушная с зеленоватым или коричневым оттенком	Желтушная
Стул	Обесцвеченный (ахоличный), слабоокрашенный или окрашенный фрагментированно	Обычной окраски
Моча	Темная («цвет пива»)	Обычной окраски

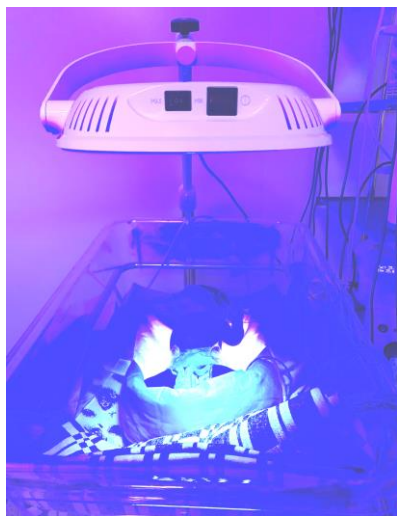
**Основные биохимические показатели, необходимые
для проведения дифференциального диагноза желтухи
(по Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999)**

Показатель	Нормальные значения
Билирубин общий связанный (прямой)	5–17 мкмоль/л (0,3–1,0 мг%) менее 15 % от уровня общего билирубина
Щелочная фосфатаза	35–130 МЕ/л
АСТ	5–40 МЕ/л
АЛТ	5–35 МЕ/л
Г-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	10–48 МЕ/л
Альбумин	35–50 г/гл
γ-глобулин	5–15 г/л
Протромбиновое время (после внутримышечного введения витамина К)	12–16 с

**Использование различных методов лечения желтухи
у недоношенных новорожденных (гестационный возраст <37 недель)**

Масса тела, г	Содержание общего билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л			
	Отсутствие фактора риска		Наличие фактора риска	
	Фитотерапия	Заменное переливание крови	Фитотерапия	Заменное переливание крови
<1000	85–119 (5–7)	170 (10)	68–102 (4–6)	
1001–1500	119–170 (7–10)	170–255 (10–15)	102–136 (6–8)	170–204 (10–12)
1501–2000	170 (10)	289 (17)	136–170 (8–10)	255 (15)
>2000	170–204 (10–12)	306 (18)	170 (10)	289 (17)

Фототерапия недоношенных



Проведение фототерапии недоношенному ребенку фотолампой и системой Bilisoft.



Проведение фототерапии недоношенному ребенку системой Bilisoft. Уровень общего билирубина – 220 ммоль/л.



Проведение фототерапии в фотобочке ребенку в возрасте 4 сут. Уровень общего билирубина – 280 ммоль/л.

Список литературы

1. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. Гл. 13 / под ред. проф. В. В. Щекотова, академика А. И. Мартынова, проф. А. А. Спасского. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 92 с.
2. Валишин Д. А., Мурзабаева Р. Т., Мамон А. П., Арсланова Л. В. Дифференциальная диагностика желтух в клинике инфекционных болезней // Креативная хирургия и онкология. 2017. № 7.
3. Чернобровкина Т. Я., Никифоров В. В., Янковская Я. Д., Бурова С. В. [и др.]. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики заболеваний с желтушным синдромом в практике инфекциониста // Архив внутренней медицины. 2017. № 1.
4. Стяжкина С. Н., Гадельшина А. А., Ворончихина Е. М. Аспекты динамики и лечения механической желтухи // Наука и образование сегодня. 2017. № 3.
5. Хаданов А. А., Привалов Ю. А., Неустроев В. Г., Журавлев С. В. [и др.]. Механическая желтуха как мультидисциплинарная проблема. Клинический случай // Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 1.
6. Савельева Г. М., Адамян Л. В., Курцер М. А., Сичинава Л. Г. [и др.]. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23, № 3.
7. О направлении клинических рекомендаций (протокола) «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода» : письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-330 от 18.05. 2017. URL: <http://docs.cntd.ru>
8. Базина К. А., Колосунин И. А., Кузнецова В. А., Шалин В. В. [и др.]. Патогенез механической желтухи // Colloquium-journal. 2020. № 10.
9. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н., Дегтярева А. Н., Нароган М. В. Желтухи новорожденных. М. : Гэотар-Медиа, 2018.
10. Мохова О. Г., Канкасова М. Н., Поздеева О. С. Синдром желтухи в практике педиатра // Практическая медицина. 2018. Т. 16, № 8.
11. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Г. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018.
13. Шалин В. В., Маркосьян С. А., Теричев А. Е., Гечас. А. А. [и др.]. Современные методы малоинвазивного лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 1.

14. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. РЦРЗ (республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) // Версия: клинические протоколы МЗ РК – 2019. URL: [https:// diseases.medelement.com/disease/гемолитическая-болезнь-плода-и-новорожденного-2019/16433](https://diseases.medelement.com/disease/гемолитическая-болезнь-плода-и-новорожденного-2019/16433)

15. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией // Версия: клинические рекомендации РФ 2013–2017 (Россия). URL: <https://diseases.medelement.com/disease/тактика-ведения-доношенных-и-недоношенных-новорожденных-детей-с-непрямой-гипербилирубинемией-кп-рф-2016/16849>

16. Шабалов Н. П. Детские болезни : учеб. для вузов. 8-е изд. СПб. : Питер, 2020. Т. 1.

17. Шабалов Н. П. Неонатология : учеб. пособие: в 2 т. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

18. Нургалимов М. К. Эпидемиология желтушного синдрома у детей раннего возраста с врожденными пороками развития желчевыводящих путей // Молодой ученый. 2020. № 9.

Учебное издание

**Синдром желтухи у детей,
критерии потенциальной опасности**

**Мусатова Людмила Александровна,
Краснова Людмила Ивановна,
Карташева Наталия Сергеевна,
Долгушкина Галина Викторовна,
Щербакова Юлия Геннадьевна**

Редактор *А. Г. Темникова*
Технический редактор *С. В. Денисова*
Компьютерная верстка *С. В. Денисовой*
Дизайн обложки *А. Е. Журиной*

Подписано в печать 12.07.2022.
Формат 60×84¹/₁₆. Усл. печ. л. 5,12.
Тираж 118. Заказ № 406.

Издательство ПГУ
440026, Пенза, Красная, 40
Тел.: (8412) 66-60-49, 66-67-77; e-mail: iic@pnzgu.ru