

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ

*Учебно-методическое пособие для студентов 5-6 курсов
педиатрического факультета медицинских ВУЗов*

ТАШКЕНТ-2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управления
науки и учебных заведений МЗ Р Уз
проф. Атаманов Ш. Э.
« 8 » февраля 2013 г.



Протокол № 2

«СОГЛАСОВАНО»

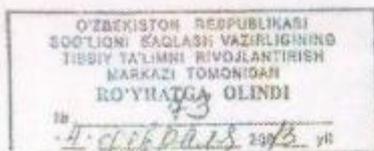


Директор Центра
развития медицинского
образования МЗ Р Уз
Алимова М.Х.

« 8 » февраля 2013 г.
Протокол № 2

ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ

*Учебно-методическое пособие для студентов 5-6 курсов
педиатрического факультета медицинских ВУЗов*



ТАШКЕНТ-2013

ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ. Учебно-методическое пособие
для студентов 6-5 курсов педиатрического факультета медицинских
ВУЗов. Самарканд, 2013, ___ стр.

Составители:

Абдуллаева М.Н. – Зав.каф. д.м.н.проф.

Бобоева Н.Т. – Асс.каф неонатологии

Рецензенты:

Саломов И.Т. – Заведующий курсом пропедевтики детских
болезней СамМИ, д.м.н., профессор.

Ишниязова Н.Д. – С.н.с., отдела реабилитации новорожденных
РСНПМЦП, к.м.н.

Составители:

**Абдуллаева М.Н.–Заведующая кафедрой неонатологии СамМИ
д.м.н.профессор**

Бобоева Н.Т.–Ассистент кафедры неонатологии СамМИ

Рецензенты:

**Саломов И.Т.–Заведующий курсом пропедевтики детских болезней
СамМИ, д.м.н., профессор.**

**Ишниязова Н.Д.–С.н.с., отдела реабилитации новорожденных
РСНПМЦП к.м.н.**

ЦНУМК(Цикловая научно-учебная методическая комиссия)

Протокол №2 от 6.12.2012г

ЦНМК (Центральная методическая комиссия)

Протокол №4 24.12.2012г.

Утверждено на Ученом Совете СамМИ

«28»декабря 2012г протокол№4

Председатель Ученого Совета

д.м.н.профессор:

Шамсиев А.М.

Ученый секретарь д.м.н.профессор:

Джурабекова А.Т.

Список сокращений

АлАТ- аланиновая аминотрансфераза
АсАТ- аспаргиновая аминотрансфераза
АТ – антитела
ГБ- гемолитическая болезнь
ГБН- гемолитическая болезнь новорожденных
ДГБ- диглюкуронидбилирубин
ИВЛ- искусственная вентиляция легких
КТГ-кардиотокограмма
НБ- неконъюгированный билирубин
ОПОВ - оптическая плотность околоплодных вод
ПКТ- прокальцитонин
ПНЖ-Пролонгированная неонатальная желтуха
СРБ- С- реактивный белок
УЗИ – ультразвуковое исследование
УДФГТ-уридиндифосфоглюкуронилтрансфераза
фетальный гемоглобин (HbF),
гемоглобин взрослых (HbA).
ЖГВ - желтуха грудного вскармливания
ЖММ - желтуха от материнского молока

Актуальность проблемы:

В последние годы системам общественного здравоохранения удалось добиться улучшения состояния здоровья на уровне всего населения в глобальном масштабе. Однако неравенства в отношении здоровья населения внутри стран и между странами значительно разнятся и продолжают увеличиваться. Большая часть этих неравенств связана с социальными факторами, поэтому действия в области общественного здравоохранения, направленные на борьбу с основными причинами бремени болезней, будут по-прежнему менее эффективны, чем это необходимо, и, возможно, до тех пор, пока не будет обеспечена большая направленность на устранение коренных причин заболеваемости и смертности. Этот общий вывод справедлив прежде всего для охраны здоровья детей. В связи с этим ВОЗ приняла решение: здоровье детей и матерей должно стать одним из важных вопросов в повестке дня министерств здравоохранения, а также в деятельности Организации Объединенных Наций.

Несмотря на определенные достижения современной перинатальной медицины, сохраняется тенденция к росту показателей заболеваемости новорожденных, что делает проблемы неонатологии очень актуальными.

Актуальной проблемой остаётся и желтуха новорожденных. В структуре заболеваемости и причин смертности в раннем неонатальном периоде гипербилирубинемия занимает довольно значимое место и является наиболее частым патологическим состоянием.

Актуальность этой проблемы определяется не только высокой частотой желтухи среди новорожденных, но и тем, что избыточное накопление неконъюгированного билирубина в крови вследствие несовершенства системы очищения организма от пигмента может стать причиной поражения центральной нервной системы, а также других не менее опасных осложнений и последствий. Данная проблема сохраняет свою актуальность еще и потому, что желтушный синдром в периоде новорожденности сопровождает многие инфекционные и неинфекционные заболевания, иногда имеет тяжелое течение с летальным исходом. В некоторых случаях оно имеет пролонгированное течение.

Пролонгированная неонатальная желтуха (ПНЖ)- это диагноз – исключения различных патологических желтух

Желтуха - визуальное проявление гипербилирубинемии, которое отмечается у доношенных при уровне билирубина 85 мкмоль/л, у недоношенных - более 120 мкмоль/л.

Динамика концентрации билирубина в сыворотке крови новорожденных

		Мг%	Мкмоль/л
Доношенные новорожденные	Венозная кровь пуповины	3	50
	1-й день	6	100
	3-5-й день	12	200
	7-й день	10	170
	10-й день	4	70
	Конец 1-го мес	1,7	30
Недоношенные новорожденные	Венозная кровь пуповины	3,5	60
	1-й день	8	140
	3-8-й день	23	400
	3-я неделя	12	200
	Конец 1-го мес	3	50

Желтуха это синдромокомплекс, основным симптомом которого является желтушное окрашивание кожи и слизистых и развивается в результате избыточного накопления билирубина.

В отличие от транзиторной (физиологической)желтухи новорожденных, гипербилирубинемии, являющиеся признаком болезней (патологические желтухи) требующие лабораторного обследования и терапии, имеют одну или несколько характерных черт:

- Имеются при рождении или появляются в 1-е сутки либо на 2-й неделе жизни;
- Сочетаются с признаками гемолиза (анемия, высокий ретикулоцитоз, в мазке крови- ядерные эритроидные формы, избыток сфероцитов- +++, ++++), бледностью, гепатоспленомегалией;
- Длятся более 1 недель у доношенных и 2 недели у - недоношенных детей;

- Протекают волнообразно (желтизна кожных покровов и слизистых оболочек нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения);
- Темп прироста (нарастания) неконъюгированного билирубина (НБ, непрямой билирубин) составляет $>3,4$ мкмоль/л/ч ($0,2$ мг%/ч) или 85 мкмоль/л/сут. (5 мг%/сут.).
- Уровень НБ в сыворотке пуповинной крови - >60 мкмоль/л ($3,5$ мг%) или 85 мкмоль/л (5 мг%) – в первые 12 ч жизни, 171 мкмоль/л (10 мг%) – на 2-е сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 221 мкмоль/л ($12,9$ мг%);
- Максимальный уровень билирубиндиглукуронида (БДГ. Прямой билирубин) >25 мкмоль/л ($1,5$ мг%).

Целесообразно подчеркнуть, что:

- Физиологическая желтуха – диагноз исключения патологических желтух;
- У детей с патологическими желтухами только по клиничко-анамнестическим данным (т.е. без привлечения дополнительных лабораторных исследований) поставить правильный диагноз можно лишь не более чем в $10-15\%$ случаев.

Желтухи, обусловленные накоплением в крови свободного (непрямого) билирубина, у новорожденных встречаются часто и в большинстве случаев требуют срочных лечебных мероприятий, так как свободный билирубин является нейротоксическим ядом и при определенных условиях вызывает специфическое поражение подкорковых ядер и коры головного мозга - билирубиновую энцефалопатию. У детей старшего возраста и взрослых механизмы обезвреживания и выведения билирубина хорошо развиты. У новорожденных они заметно снижены, и кроме того, ряд обстоятельств способствует накоплению свободного билирубина и облегчает его проникновение в ткани, в том числе клетки центральной нервной системы.

Прежде чем говорить о желтухах новорожденных вкратце изложим метаболизм билирубина.

Особенности обмена билирубина в перинатальном периоде

У плода и новорожденного метаболизм билирубина имеет особенности, которые при определенных условиях способствуют накоплению пигмента в крови и облегчают его проникновение в ткани.

Этот возрастной период характеризуется повышенным образованием билирубина из эритроцитов с фетальным гемоглобином из-за меньшей продолжительности их жизни ($70-80$ дней) и из незрелых эритроцитов в костном мозге (нормобластов, ретикулоцитов и др.).

Во внутриутробном периоде развития билирубин практически не подвергается конъюгации, что в настоящее время объясняют отсутствием в печени плода лигандина и Z-протеина, обеспечивающих захват билирубина гепатоцитами, и угнетением активности ферментов уридиндифосфогидрогеназы и глюкуронилтрансферазы гормонами

беременных. Основным органом, осуществляющим выведение билирубина из организма плода, является плацента. Концентрация билирубина в плазме плода низкая. Благодаря концентрирующей способности плаценты гемолитическая болезнь не сопровождается значительным повышением билирубина в плазме крови, даже при тяжелой отечно-анемичной форме заболевания. Для конъюгированного (прямого) билирубина плацента непроницаема в обоих направлениях, в связи с чем при фетальном гепатите у плода можно наблюдать желтушное прокрашивание околоплодных вод, оболочек последа и кожи. Неконъюгированный билирубин является постоянным компонентом мекония, даже у плодов с атрезией желчных ходов. Механизм поступления желчных пигментов в просвет кишечника плода недостаточно ясен. Видимо, следует согласиться с мнением, что у плода способностью образовывать глюкурониды обладает слизистая оболочка желудка и кишечника.

Патофизиологические особенности обмена билирубина

Главным источником билирубина является гемоглобин, высвобождающийся при распаде эритроцитов. Состарившиеся и измененные эритроциты захватываются ретикулогистиоцитарными клетками, которые в концентрированном виде находятся в селезенке, и в них разрушаются на 3 компонента: гем, глобин и вердоглобин. Последний выделяется клеткой в кровяное русло и тут же соединяется с альбумином и превращается в непрямой билирубин. От содержания альбумина зависит билирубинсвязывающая способность крови. Не связанный билирубин способен к диффузии в ткани и является токсичным. Следовательно, большое значение имеет не только концентрация билирубина в крови, но и связывающая способность белка. При снижении билирубинсвязывающей способности крови (недоношенные дети) токсические свойства непрямого билирубина будут проявляться при более низкой его концентрации. Билирубинсвязывающая способность крови снижается под влиянием сульфаниламидных препаратов, салицилатов, кофеина. Непрямой билирубин хорошо растворим в липидах. Ткани с большим сродством к этому билирубину, в особенности нервная ткань, могут накапливать значительные количества этого пигмента и вызывать значительные изменения в них. Поскольку непрямой билирубин связан с белком, он не выделяется с мочой. Следующий этап пигментного обмена связан с печеночной клеткой. Рецепторами гепатоцита непрямой билирубин улавливается из кровеносного русла и освобождается от альбумина. Превращение свободного билирубина в билирубин-глюкуронид (прямой билирубин) происходит в микросомах печени. Конъюгация это сложный процесс, в котором принимают участие разные ферменты, в том числе глюкуронилтрансфераза. Выделение связанного билирубина в желчные капилляры представляет собой самостоятельное звено внутриклеточного обмена. Это активный секреторный процесс, который увеличивает

концентрацию билирубина в желчи по сравнению с плазмой в 1000 раз. Прямой билирубин в отличие от непрямого в той же концентрации менее токсичен, хорошо растворим в воде, поэтому при избыточном накоплении в крови выделяется с мочой и окрашивает ее в цвет «пива». Дальнейшее превращение прямого билирубина происходит в кишечнике под воздействием бактериальной флоры. Часть его всасывается кишечной стенкой и поступает в систему воротной вены в виде уробилиногена, захватывается Купферовскими клетками и реэскретируется в желчь. Другая фракция прямого билирубина, проходя кишечный тракт, превращается в стеркобилиноген. У новорожденных и детей первых месяцев жизни стеркобилиноген не образуется и прямой билирубин выделяется с калом в неизменном виде, определяя золотистый цвет кала. Причин, связанных с повышением билирубина у здоровых и больных детей много. Одним из этих причин является физиологическая незрелость печени.

Физиологическая незрелость печени

Физиологическая незрелость печени в перинатальном периоде обусловлена становлением ее функциональных систем, что оказывает влияние на метаболизм и клиренс потенциально токсичных эндогенных и экзогенных соединений. Основными причинами этих изменений являются:

- низкая концентрация цитохрома P450 в печени младенцев (клиренс препаратов, зависящий от цитохрома P450 у детей старшего возраста выше, чем у взрослых);
- низкая активность аминопирин N-деметилазы и анилин р-гидроксилазы (снижается клиренс некоторых препаратов и билирубина, что приводит к быстрому достижению в крови токсичных концентраций этих соединений);
- низкие уровни глутатион-пероксидазы и глутатион-S-трансферазы (потенциальная уязвимость к повреждению оксидантами).

Физиологическая незрелость печени также характеризуется изменением концентрации и состава желчных кислот.

Резюмируя вышесказанное можно сделать вывод. Практически все этапы билирубинового обмена у новорожденных характеризуются рядом особенностей: относительно большее количество гемоглобина на единицу массы тела, умеренный гемолиз эритроцитов даже в нормальных условиях, даже у здорового доношенного новорожденного ребенка содержание Y- и Z-протеинов, а также активность уридиндифосфоглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) резко снижены в первые сутки жизни и составляют 5% от активности таковых систем у взрослых. Повышение концентрации билирубина приводит к повышению активности ферментных систем печени в течение 3–4 дней жизни. Полное становление ферментных систем печени происходит к 1,5–3,5 мес жизни. Морфофункциональная незрелость, эндокринные расстройства (гипотиреоз, повышение в женском молоке прогестерона), нарушения углеводного обмена (гипогликемия), наличие сопутствующей

инфекционной патологии существенно удлиняют сроки становления ферментных систем печени. Процессы выведения билирубина из организма также несовершенны, с чем связана повышенная кишечная реабсорбция билирубина. Заселение кишечника новорожденного нормальной кишечной микрофлорой резко сокращает количество билирубина, всасываемого из кишечника, и способствует нормализации процессов его выведения из организма.

Различие между двумя типами билирубина.

Как известно, имеются два вида билирубина. Непрямой, или свободный и прямой, или связанный билирубин, которого 1916 г. vandenBergh и Muller первыми установили. Они отметили, что образцы сыворотки крови от больных с гемолитической желтухой не давали сразу реакции с диатизированной сульфаниловой кислотой (дiazореактивом) и начинали реагировать только после предварительного добавления спирта, в то время как сыворотка крови и моча от больных с механической желтухой реагировали сразу при добавлении diazореактива.

В зависимости от реакции с diazореактивом и были введены обозначения – непрямой и прямой билирубин.

Непрямой, или непрямо реагирующий билирубин – это билирубин, который образуется непосредственно в результате разрушения гемоглобина и имеет свойство реагировать с diazореактивом только после предварительной обработки спиртом.

Непрямой билирубин выделяется клетками ретикулоэндотелиальной системы в кровь и затем током крови переносится в печень, где происходит дальнейшее его превращение в билирубин, который дает с diazореактивом прямую реакцию.

Эти два билирубина отличаются друг от друга не только по характеру реагирования с diazореактивом, но и по другим физико-химическим свойствам. Billing и Lathe суммировали различие между непрямым и прямым билирубином (табл.1).

Различие между непрямым и прямым билирубином

(табл.1).

Свойство билирубина	Непрямо реагирующий свободный билирубин	Прямо реагирующий (конъюгированный) билирубин
Реакция ван ден Берга	Непрямая	Прямая
Растворимость в водном растворе при кислой и нейтральной pH	-	+
Растворимость в липоидах и хлороформе	+	-
Нахождение в моче при желтухе	-	+
Нахождение в желчи	-	+
Склонность к поражению мозговой ткани	+	-
Способность прикрепления к альбумину	+	+

плазмы		
Родство с денатурированными протеинами плазмы	-	-
Легкость окисления	+	++
Чувствительность к свету	++	+
Связь с гемолитической желтухой	++	(+)
Связь с механической желтухой и гепатитом	+	+++

Из табл.1 видно, что имеется большое различие в отношении растворимости между непрямым и прямым билирубином. Если непрямой билирубин представляет собой нерастворимое в воде соединение, то, наоборот, прямой билирубин в ней хорошо растворяется. Растворимость прямого билирубина в воде и обуславливает выведение его печенью и почками. Имеется также различие в растворимости двух пигментов в липоидах. Прямой билирубин нерастворим в липоидах. В противоположность ему свободный билирубин хорошо растворяется в липоидах, что по-видимому, является основой для его родства с такими тканями, как мозг, содержащий липоиды в большом количестве.

Классификации желтух новорожденных.

Классификация по патогенезу желтух.

Наследственные	Приобретенные
Повышенная продукция билирубина	
I. Гемолитические	
1) Дефекты мембран эритроцитов (анемия Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз и др.); 2) Дефекты энзимов эритроцитов (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, пируваткиназы и др.); 3) гемоглобинопатии: а) дефекты структуры гемоглобина (серповидно-клеточная болезнь и др.); б) дефекты синтеза гемоглобина (талассемии); в) дефекты гема (врожденные эритропорфирии).	1) ГБН по резус-фактору или системе АВО; 2) Лекарственный гемолиз (назначение ребенку больших доз витамина К, назначение беременной перед родами салицилатов, сульфаниламидов, окситоцина и др.); 3) Кровоизлияния (кефалогематомы, внутричерепные и другие внутренние кровоизлияния, множественные петехии и экхимозы и др.); 4) Синдром заглоченной крови.
II. Не гемолитические	
	1) Полицитемия (идиопатическая,

	<p>вследствие фето-фетальной, фето-материнской трансфузии, при позднем пережатии пуповины, ЗРУР и др.);</p> <p>2) Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина (пилоростеноз, непроходимость кишечника, мекониальный илеус и др.).</p>

Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)

<p>1) Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит (болезнь Жильбера);</p> <p>2) Нарушение конъюгации билирубина: а) недостаток ферментов (с-м Криглера-Наджара I и II типа); б) ингибирование ферментов (с-м Люцея – Дрискола);</p> <p>3) Нарушение экскреции билирубина из гепатоцита (с-мы Дубина – Джонса и Ротора).</p>	<p>1) Избыток эстрогенов (желтуха от материнского молока);</p> <p>2) Гипотиреоз;</p> <p>3) Инфекционные гепатиты;</p> <p>4) Токсические и метаболические гепатозы;</p> <p>5) Полное парентеральное питание.</p>
---	---

Механические

<p>1) С-мы Алажилля, трисомий по 13, 18, 21 парам аутосом и др., (сопровождаются атрезией и гипоплазией внепеченочных желчных путей);</p> <p>2) Дефицит α-1-антитрипсина;</p> <p>3) Болезнь Ниманна – Пика;</p> <p>4) Муковисцидоз.</p>	<p>1) Атрезия или гипоплазия внутripеченочных желчных путей;</p> <p>2) Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей;</p> <p>3) Киста желчного протока или сдавление извне желчных путей (гемангиомы, опухоли);</p> <p>4) Синдром сгущения желчи.</p>
---	--

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения.

P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

P55.0 Резус - изоиммунизация плода и новорожденного

P55.1 АВО-изоиммунизация плода и новорожденного

P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного

P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная

P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью

P55.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией

- P56.9 Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью
- P57 Ядерная желтуха
- P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией
- P57.8 Другие уточненные формы ядерной желтухи
- P57.9 Ядерная желтуха неуточненная
- P58 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом
- P58.0 Неонатальная желтуха, обусловленная кровоподтеками
- P58.1 Неонатальная желтуха, обусловленная кровотечением
- P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией
- P58.3 Неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией
- P58.4 Неонатальная желтуха, обусловленная лекарственными средствами или токсинами, поступившими из организма матери или введенными новорожденному
- P58.5 Неонатальная желтуха, обусловленная заглатыванием материнской крови
- P58.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными формами чрезмерного гемолиза
- P58.9 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная
- P59 Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами
- P59.0 Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением
- P59.1 Синдром сгущения желчи
- P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других неуточненных повреждений клеток печени
- P59.3 Неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию
- P59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами
- P59.9 Неонатальная желтуха неуточненная

Классификация желтух новорожденных (А. Грегень, 1994)

I. Конъюгационная желтуха

- 1.1 Физиологическая (транзиторная) желтуха новорожденных
- 1.2 Желтуха недоношенных новорожденных
- 1.3. Наследственная желтуха (синдромы Жильберта, Криглера-Наджара и Люцея-Дрискола)
- 1.4. Желтуха детей, которые находятся на естественном (грудном) вскармливании (прегнанова или синдром Ариеса)
- 1.5. Желтуха у детей с асфиксией
- 1.6 Медикаментозная желтуха
- 1.7 Желтуха у детей с эндокринной патологией

II. Гемолитическая желтуха

- 2.1 Гемолитическая болезнь новорожденных

- 2.2 Эритроцитарная мембранопатия (анемия Минковского-Шоффара, пикноцитоз и др.)
- 2.3 Эритроцитарная ферментопатия (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы и др.)
- 2.4 Гемоглобинопатии (таласемия, серповидно-клеточная болезнь)
- 2.5. Полицитемия

III. Механическая или обтурационная желтуха.

- 3.1. Пороки развития желчевыводящих протоков (атрезия).
- 3.2. Внутрпеченочная гипоплазия.
- 3.3. Внутриутробная желчекаменная болезнь.
- 3.4 Сдавление желчных ходов опухолью.

IV. Паренхиматозная желтуха

- 4.1 Фетальный гигантоклеточный гепатит
- 4.2 Фетальный гепатит, связанный с внутриутробными инфекциями (цитомегалия, листериоз, токсоплазмоз, герпес, вирусный гепатит А, В, ни А ни В, Д)
- 4.3 Токсико-септическое поражение печени при сепсисе.
- 4.4 Токсико-медикаментозное поражение печени.
- 4.5 Желтуха при наследственных заболеваниях обмена веществ (галактоземия, муковисцидоз).

К конъюгационным относят, прежде всего, физиологическую желтуху новорожденных, которая связана с задержкой созревания глюкуронил-трансферазной системы печени.

I. Конъюгационные желтухи

1.1. Транзиторная гипербилирубинемия, физиологическая

желтуха(icterus neonatarum). Развивается у всех новорожденных в первые дни жизни, тогда как желтушность кожных покровов- лишь у 60-70 %. Нормальной концентрацией билирубина в сыворотке пуповинной крови считают 26-34 мкмоль/л. Практически у всех новорожденных в первые дни жизни концентрация билирубина в сыворотке крови увеличивается со скоростью 1,7- 2,6 мкмоль/л/ч, достигая на 3-5-й день в среднем 103-107 мкмоль/л. Приблизительно у 1/3 доношенных новорожденных подъем концентрации билирубина меньший и у 1/3-большой доходит до 171 мкмоль/л. При транзиторной желтухе увеличение уровня билирубина идет за счет неконъюгированной его фракции-непрямого билирубина. Желтизна кожных покровов появляется при транзиторной желтухе новорожденных на 2-3-й день жизни, когда концентрация непрямого билирубина достигает у доношенных новорожденных 105-120 мкмоль/л. А у недоношенных – 85 мкмоль/л. Транзиторная желтуха реже встречается и менее выражена у детей, рано приложенных к груди, часто прикладываемых к груди, находящихся на искусственном вскармливании, имеющих гормональный криз, по сравнению с новорожденными приложенными к груди на 2-е сутки, кормящихся строго по часам, находящимися на естественном

вскармливания или не имевших гормонального криза. Она развивается чаще и более выражена у новорожденных с синдромами плацентарной трансфузии, ведущим к полицитемии, а также у недоношенных, у которых сопровождается более высокой гипербилирубинемией. Причем у недоношенных ядерная желтуха может возникнуть при гипербилирубинемии около 171 мкмоль/л. Транзиторная желтуха сравнительно реже развивается у детей с внутриутробно отошедшим меконием. Патогенез транзитной желтухи новорожденных связывают с рядом факторов. Патогенез ее обусловлен накоплением в крови непрямого билирубина в первые дни жизни после рождения. В разные периоды внутриутробного развития синтезируются различные виды гемоглобина. С 3-го месяца синтезируется фетальный гемоглобин (HbF), с 5-го месяца – гемоглобин взрослых (HbA). До 8 месяцев количество HbA не превышает 10%. Фетальный гемоглобин отличается от гемоглобина взрослых большим сродством к кислороду, что очень важно в условиях внутриутробной гипоксии. К концу беременности у плода происходит смена в эритроцитах HbF на HbA. Как только рождается ребенок, делает первый вдох насыщаемость кислородом гемоглобина резко увеличивается. Избыточная оксигенация эритроцитов вызывает гемолиз последних, главным образом тех, которые содержат HbF.

Пониженной функциональной способностью печени проявляющейся в : а) сниженном захвате непрямого билирубина гепатоцитами; б) низкой способности к глюкуронированию билирубина и-за низкой активности глюкуронилтрансферазы и уридинфосфоглюкозодегидрогеназы в основном по причине угнетения их гормонами матери; в) сниженной способности к экскреции билирубина из гепатоцита.

Повышенным поступлением непрямого билирубина из кишечника в кровь в связи с : а) высокой активностью β -глюкоуонидазы в стенке кишечника; б) поступлением части крови от кишечника через венозный (аранциев) проток в нижнюю полую вену, минуя печень, т.е. нарушением гепатоэнтерогенной циркуляции билирубина; в) стерильностью кишечника и слабой редукцией желчных пигментов.

Физиологическая желтуха у большинства детей появляется на 2-3 день жизни и исчезает к концу первой, начале второй недели. Лечение не требует.

1.2. Желтуха недоношенных почти у всех недоношенных детей наблюдается желтуха, и она имеет пролонгированное течение, так как связана с незрелостью эритроцитов и печеночных ферментов. Желтуха недоношенных новорожденных проявляется при уровне непрямого билирубина (НБ) в пределах 85-103 мкмоль/л и отмечается у 90-95% недоношенных детей. Более чем у 20% детей максимальная концентрация НБ в крови превышает 171 мкмоль/л и возможно в таких случаях развитие ядерной желтухи.

В отличие от физиологической желтухи у доношенных, содержание непрямого билирубина в крови недоношенных обычно выше, но

накопление его идет медленнее. Если у недоношенных максимальная концентрация НБ в крови достигается к 5-8 дню и составляет в среднем 137-171 мкмоль/л, то у доношенных пик уровня непрямого билирубина приходится на 3-й день и составляет 77-120 мкмоль/л. Снижение содержания НБ у недоношенных идет также замедленно - до 3-х и более недель. Более медленное развитие ферментных систем печени у недоношенного ребенка создает угрозу билирубиновой интоксикации.

Тактика ведения и лечения больного ребенка при желтухе недоношенных детей.

- Если концентрация билирубина в сыворотке крови на уровне, требующем фототерапии (табл.6.), продолжайте фототерапию
- Если возраст ребенка менее трех дней, наблюдайте за желтухой в течение 24 часов после прекращения фототерапии.
- Если желтуха сохраняется в течение трех недель и более, лечите затянувшуюся желтуху.

Причинами затянувшейся желтухи могут быть в последствии следующих факторов. Торможение активности глюкуронилтрансферазы может происходить под влиянием эстрогенов материнского молока, при врожденных эндокринных заболеваниях (гипотиреоз), у детей от матерей с сахарным диабетом. Затяжной и выраженный характер физиологической желтухи наблюдается у детей с внутриутробными и сопутствующими заболеваниями, при применении некоторых лекарственных препаратов, тогда говорят о парафизиологической желтухе.

Принципы лечения затянувшейся физиологической желтухи:

- Прекратите фототерапию
- Если стул ребенка ахоличный или моча темная, организуйте перевод ребенка в стационар третьего уровня или специализированный центр для дальнейшего обследования
- Устранение факторов, способствующих развитию желтухи (отмена препаратов).
- Медикаментозное стимулирование ферментной активности в печеночной клетке (**Картан**- 60-150 мг в два приема в течении 14-28 дней).
- Если у матери определен сифлис, лечите ребенка от врожденного сифилиса

Конъюгационная желтуха развивается и при наследственно обусловленных дефектах в печеночной клетке: Болезнь Жильбера (нарушение захвата и транспорта непрямого билирубина).

Болезнь Криглера-Найяра (неспособность клетки конъюгировать непрямо билирубин),

Синдром Дубина-Джонса-Ротора (дефект выделения прямого билирубина).

Синдром Люцея-Дрискола

1.3. Наследственная конъюгационная желтуха (синдром Жильберта) –

Этот синдром назван в честь парижского терапевта Августина Жильбера (1858— 1927) . Синдром определяют как доброкачественную семейную неконъюгированную гипербилирубинемия умеренной выраженности (уровень билирубина в сыворотке в пределах 17—85 мкмоль/л (1—5 мг%), не связанную с гемолизом и имеющую доброкачественное течение. Гипербилирубинемия носит семейный характер и не сопровождается нарушением биохимических показателей функции печени и её гистологической картины. В популяции частота синдрома Жильбера составляет 2—5%. Передается по аутосомно-доминантному типу. Он может быть случайно выявлен при профилактическом медицинском обследовании либо при обследовании по поводу другого заболевания (например, вирусного гепатита). Прогноз благоприятный. В основе развития лежит дефект захвата билирубина гепатоцитами вследствие нарушения их функции и снижение активности глюкуронилтрансферазы печени.

Желтуха выражена умеренно и имеет интермиттирующий характер. Она может усиливаться после интеркуррентных инфекций или после голодания. Типичным признаком этого вида желтухи является отсутствие анемии, спленомегалии, ретикулоцитоза и других признаков цитолиза. Подъем непрямого билирубина в сыворотке крови не высок, случаев ядерной желтухи не описано. Каких-либо других симптомов при обследовании обычно выявить не удаётся, селезёнка не пальпируется.

В постановке диагноза придается значение длительно держащейся непрямой гипербилирубинемии, анализу родословной, исключению других причин гипербилирубинемии. Лечение. Положительный эффект достигается от применения фенобарбитала - интенсивность желтухи уменьшается или она исчезает.

1.3. Наследственная желтуха (синдром Криглера-Наджара).

При этой форме семейной негемолитической желтухи уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке очень высок. В печени можно выявить недостаточность конъюгирующего фермента. Концентрация пигмента в жёлчи минимальная. Синдром Криглера—Найяра типа 1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В печени отсутствует активность конъюгирующего фермента, в жёлчи — конъюгированный билирубин. В сыворотке не обнаруживаются глюкурониды билирубина. Поскольку уровень билирубина в сыворотке со временем стабилизируется, следует предположить существование альтернативного пути метаболизма билирубина. При первом типе желтуха проявляется в первые дни жизни и неуклонно растет по интенсивности. НБ в сыворотке крови достигает 428 мкмоль/л и более. Типичным является развитие ядерной желтухи. Приём фенобарбитала неэффективен. Обычно, хотя и не всегда, больные погибают в течение первого года жизни на фоне ядерной желтухи.. Кровопускания и

плазмаферез, применявшиеся для снижения уровня билирубина в сыворотке, давали лишь временный эффект. При фототерапии уровень билирубина в сыворотке удаётся снизить почти на 50%; этот метод лечения можно применять амбулаторно.

Синдром Криглера—Найяра типа 2 также наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Активность фермента, осуществляющего конъюгацию билирубина в печени, значительно снижается (до 10% от нормальной и менее) и не определяется обычными методами.

При втором типе синдрома неонатальная гипербилирубинемия не столь тяжелая, и НБ составляет около 257 мкмоль/л (обычно не превышает 376 мкмоль/л). Развитие ядерной желтухи возможно лишь в неонатальном периоде. В ответ на терапию фенобарбиталом гипербилирубинемия и желтуха уменьшается вплоть до исчезновения, но после отмены лечения может рецидивировать. Синдром Криглера—Найяра типа 2 не всегда протекает доброкачественно, и для обеспечения уровня билирубина ниже 450 мкмоль/л (26 мг%) требуется сочетание фототерапии с назначением фенобарбитала.

Разрабатываются и новые подходы к лечению - пересадка печени и дефектного гена.

Различить типы 1 и 2 синдрома Криглера—Найяра не всегда бывает легко. Отдифференцировать их можно, оценив эффективность лечения фенобарбиталом путём определения фракций билирубина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Кроме того, различить эти типы можно, определяя содержание в жёлчи жёлчных пигментов после назначения фенобарбитала. При типе 2 уровень билирубина в сыворотке и доля неконъюгированного билирубина снижаются, а содержание моно- и диконъюгатов в жёлчи увеличивается. При 1 типе уровень билирубина в сыворотке не снижается, а в жёлчи выявляется преимущественно неконъюгированный билирубин. По-видимому, в будущем диагностика будет основываться на экспрессии *in vitro* мутантной ДНК больных.

1.3. Синдром Дубина—Джонсона

Синдром Дубина—Джонсона — хроническое доброкачественное заболевание, проявляющееся непостоянной желтухой с повышением уровня преимущественно конъюгированного билирубина и билирибинурией. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, распространён преимущественно на Среднем Востоке среди иранских евреев. В основе синдрома лежит ухудшение транспорта в жёлчь многих органических анионов, не относящихся к жёлчным кислотам, которое обусловлено дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев.

При синдроме Дубина—Джонсона активность ЩФ и уровень жёлчных кислот в сыворотке сохраняются в пределах нормальных значений. Прогноз благоприятный.

1.3. Синдром Ротора

Эта форма хронической семейной гипербилирубинемии с повышением неконъюгированной фракции билирубина напоминает синдром Дубина-Джонсона. Основным отличием её от последнего служит отсутствие коричневого пигмента в гепатоцитах. Кроме того, при синдроме Ротора жёлчный пузырь при холецистографии контрастируется.

Изучение семейного анамнеза позволяет предположить возможность аутосомного наследования. Прогноз благоприятный.

1.3. Наследственная желтуха синдром Люцея-Дрискола наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена глубоким, но транзиторным, неонатальным дефектом активности глюкуронилтрансферазы. Высокая гипербилирубинемия представлена, в основном, непрямой фракцией билирубина и отмечается уже в первые дни жизни. Возможно развитие ядерной желтухи. Полагают, что ингибирующий конъюгацию билирубина фактор - один из гормонов беременности, т.к. он выявлен в сыворотке крови матерей. Диагноз ставится путем последовательного исключения других гипербилирубинемий и анализа семейного анамнеза. Своевременное заменное переливание крови, фототерапия эффективны, но возможны рецидивы заболевания.

1.4. Желтуха у детей, находящихся на естественном (грудном) вскармливании прегнанова или синдром Ариеса). Описана впервые в 1963 г. И. Ариесом и соавт. У 10-30% новорожденных находящихся на грудном вскармливании, на 2-6-й неделе жизни отмечается желтуха, а гипербилирубинемия сохраняется до 3-х месяцев. Частота развития патологических гипербилирубинемий в течение первой недели жизни 3 раза выше, у детей чем у детей, с первых дней переведенных на искусственное вскармливание адаптированными смесями из коровьего молока.

Гипербилирубинемия (уровень билирубина в сыворотке выше 12 мг%) выявляется у 34% новорождённых, вскармливаемых грудью, и только у 15% при искусственном вскармливании.

Причины ЖГВ и ЖММ, бесспорно не установлены, но обсуждается значение, следующих факторов: голодания, частоты кормления, выраженности потери первоначальной массы тела, дефицита жидкости(приминительно к ЖГВ), компонентов женского молока(прегнандиола, активности липазы и уровня жирных кислот, неидентифицированных факторов- применительно к ЖММ), увеличенной реабсорбцией билирубина из кишечника.

Основа патогенеза ЖММ- снижение экскреции билирубина и/или повышение его энтерогепатогенной циркуляции. Ранее прикладывание и частые кормления уменьшают частоту гипербилирубинемий у новорожденных. Причиной возникновения ЖГВ может быть повышенная активность в молоке некоторых женщин прегнан-3- α -, 20- β -диола, который может тормозить активность глюкуронилтрансферазы в

печени ребенка. В то же время у некоторых таких матерей в молоке была высокая активность липопротеиновой липазы и уровня неэтерифицированных длиноцепочечных кислот. Высокая концентрация свободных жирных кислот в грудном молоке способна угнетать конъюгацию билирубина.

Способствуют гипербилирубинемиям у новорожденных и ЖГВ позднее отхождение мекония (позже 12 ч жизни), задержка пережатия пуповины, назначение матери в родах окситоцина и др. Установлено, что концентрация билирубина и образование уробилина в кале новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, больше чем у детей, находящихся на естественном вскармливании. В стенке кишечника детей, находящихся на грудном вскармливании, более активна и β - глюкуронидаза (она также обнаружена в женском молоке, но не в коровьем), отщепляющая от ДГБ глюкуроновую кислоту и образующая вновь НБ, который, всасываясь из кишечника из-за незакрытого аранциевого протока, минуя печень, попадает в системный кровоток. У части новорожденных с ЖГВ обнаружили более высокие уровни в крови (по сравнению с детьми без ЖГВ) холиевой и дезоксихолиевой кислот. Таким образом, у разных новорожденных патогенез ЖГВ и ЖММ может быть гетерогенен, но все же ведущим механизмом в настоящее время считается нарушение экскреции, а не конъюгации.

Продолжительность желтухи — от 2 нед до 2 мес и более. Прекращение грудного вскармливания на 2-3 дня приводит к снижению уровня билирубина.

Новорожденные с ЖММ имеют хорошую прибавку веса и хорошо сосут. Прибавка массы тела у них за первый-второй месяц жизни доходят до 1,0-1,5 кг. У них отсутствует увеличение печени или селезенки и другие признаки повышенного гемолиза, нет никаких неврологических отклонений от нормы. Случаев ядерной желтухи не описано.

Диагностическим косвенным тестом для "желтухи от материнского молока" может быть снижение уровня НБ на 85 мкмоль/л и более при прекращении кормления материнским молоком на 48-72 часа. Также предложен тест на иктерогенность молока, основанный на реакции содержащихся в молоке неэстерифицированных жирных кислот с краской нильским голубым. Терапевтический эффект может быть и от назначения сернокислой магнезии внутрь, фенобарбитала, адсорбентов билирубина в кишечнике (агар-агар, холестирамин и др.), фототерапии.

1.5. Желтуха у детей с асфиксией и родовой травмой. В условиях гипоксии и асфиксии задерживается становление глюкуронилтрансферазной системы, наступает диссоциация комплекса билирубин-альбумин, повышается проницаемость сосудов и гематоэнцефалического барьера, вследствие чего у новорожденного может развиваться гипербилирубинемия и даже клиническая картина ядерной желтухи.

Внутричерепные кровоизлияния и нарушения мозгового кровообращения, значительные гематомы, возникающие в осложненных родах и родах в ягодичном предлежании, а также значительное кровоизлияние в кожу могут быть источниками образования НБ и усиленного проникновения его в кровь с развитием желтушного прокрашивания кожи и внутренних органов.

Клиническая картина при этом будет зависеть от тяжести гипоксически-асфиксического синдрома нарушения мозгового кровообращения и уровня билирубина в сыворотке крови.

Лечение: устранение гипоксически-асфиксического синдрома; назначение средств, направленных на уменьшение гипербилирубинемии (фототерапия, энтеросорбенты и др.); частая замена крови при критических уровнях билирубина.

1.6. Медикаментозная желтуха. Лекарственным препаратам, которые могут связываться с глюкуроновой кислотой относят левомецитин, ментол, салицилаты, сульфаниламиды, большие дозы вит. К, гормоны, хинин. Назначение их новорожденным может привести к выраженному гемолизу эритроцитов, гипербилирубинемии и развитию желтухи. При этом анемизации, обесцвечивания стула и гепатоспленомегалии не бывает. В клинике лишь на фоне интенсивной гипербилирубинемии появляются вялость, снижение аппетита, позднее восстановление первоначальной массы.

Лечение: обеспечение достаточным количеством жидкости (5% р-р глюкозы как источника образования глюкуроновой кислоты ежедневно в/в); АТФ; вит. В₁ В₆, В₁₅, оротат К, энтеросорбенты для предупреждения возможного обратного всасывания билирубина из кишечника; фототерапия, частичная замена крови.

Противопоказано назначение матери вышеперечисленных лекарственных препаратов.

1.7. Желтуха у детей с эндокринной патологией.

Является одним из симптомов врожденного гипотиреоза и обычно имеет затяжное течение. Встречается у 70 – 80% детей, страдающих врожденным гипотиреозом. Возникновение ее объясняют: каротинемией (печень теряет способность превращать каротин в вит.А); нарушением образования и выделения желчи; повышенной способностью кожи задерживать билирубин; дефицитом тироксина (замедляется продукция глюкуронилтрансферазного фермента и нарушается процесс конъюгации непрямого билирубина. Клинической картине гипотиреоза характерно длительная желтуха. Она возникает на 2-3 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, увеличение печени).

Лабораторная диагностика.

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

2. Определение Т3, Т4, ТТГ в крови.

Лечение основного заболевания - гипотиреоза. Назначение тиреоидных гормонов приводит к нормализации уровня билирубина.

Возможно возникновение желтухи у детей от матерей, больных диабетом.

Клиническая картина: задержка созревания глюкуронилтрансферазной системы печени у новорожденных в связи с развитием у плода гипогликемии и ацидоза. Проявляется непрямой гипербилирубинемией и тяжелым желтушным синдромом.

Лечение направлено на нормализацию углеводного обмена и ликвидацию ацидоза. Используется 5-10% р-р глюкозы внутрь или в/в капельно;

кокарбоксилаза; 4% р-р натрия гидрокарбоната; комплекс витаминов группы В. Ежедневно следует определять уровень сахара в крови и рН.

II. Гемолитические желтухи.

2.1. Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН). Обусловлена иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови плода и матери по эритроцитарным антигенам.

Изоантигенная несовместимость крови матери и плода

Изоиммунизация – одна из клинических форм иммунопатологии беременности, которая возникает при условии несовместимости организмов матери и плода по разным антигенам и приводит к тяжелым нарушениям состояния плода и грудного ребенка.

Чаще всего встречаются:

- изоиммунизация по резус (Rh) – фактору;
- изоиммунизация по АВО – системе.

Rh – изоиммунизация – гуморальный иммунный ответ на эритроцитарные антигены (Ar) плода Rh-группы. Антитела (At), проникая через плаценту, вызывают экстравазкулярный гемолиз и анемию, которая обуславливает эритробластоз плода.

Факторы риска:

- искусственный аборт в анамнезе;
- самопроизвольный аборт в анамнезе;
- переливание Rh-положительной крови в анамнезе;
- внематочная беременность;
- отсутствие специфической профилактики Rh-конфликта после завершенной предыдущей беременности;
- наличие Rh-конфликта при предыдущих беременностях.

Риск изоиммунизации увеличивают:

- отслойка плаценты;
- оперативные вмешательства (ручное отделение плаценты, кесарево сечение, амниоцентез) в анамнезе или во время данной беременности;
- вирусная инфекция (герпетическая, цитомегаловирусная).

ABO-конфликт развивается при условии существования несовместимости групп крови матери и плода и при наличии Ат к эритроцитам группы крови плода. Групповые Ат могут образовываться в организме матери в ответ на проведенную гемотерапию, введение вакцин и лечебных сывороток, при контакте матери с бактериями, которые содержат антигенные факторы А и В.

Чаще всего иммунная несовместимость оказывается при наличии в матери 0(I) группы крови, а плода А(II), реже В(III) или АВ(IV). Изоиммунизация по системе АВО может быть причиной гемолитической болезни (ГБ) грудного ребенка от субклинической легкой формы до тяжелого эритроblastоза или внутриутробной гибели плода. Однако при несовместимости по системе АВО эритроциты плода, попадая в организм беременной, быстро разрушаются, поэтому Ат не успевают синтезироваться и заболевание чаще протекает в легкой форме.

Обследования на групповые Ат целесообразно у женщин с привычным невынашиванием, антенатальной гибелью плода в анамнезе.

ABO-несовместимость смягчает течение беременности при Rh-конфликте. Rh-конфликт чаще возникает, если беременная и плод имеют одинаковые или совместные за системой АВО группы крови.

Диагностика изоиммунного конфликта

Анамнез: переливание крови без учета Rh-принадлежности, аборт, мертворождения или рождение детей с ГБ, сведения о специфической профилактике изоиммунизации при предыдущих беременностях.

Определения титра Rh-Ат: возрастание и нестабильность титра Rh-Ат свидетельствуют о Rh-конфликте. При титре 1:32 и выше ГБ встречается чаще, риск внутриутробной гибели плода высокий.

Определения групповых Ат проводят у беременных с О(I) группой крови, которые имеют в анамнезе самопроизвольные аборт, мертворождения, смерть ребенка от ГБ.

Диагностика ГБ плода

Ультразвуковое сканирование дает возможность установить признаки ранней водянки плода и водянки плода, что развилась.

Признака ранней водянки плода:

- полигидрамнион;
- гепатоспленомегалия.

Признака водянки плода, что развилась:

- увеличения эхогенности кишечника плода;
- кардиомегалия и перикардальный выпот;
- асцит и гидроторакс;
- поза «Будды»;
- снижения двигательной активности;
- утолщение плаценты.

Беременным группы риска по возникновению Rh-конфликта УЗИ проводят:

- до 30 недель беременности 1 раз на месяц;

- после 30 недель – 2 раза в месяц;
- при появлении признаков поражения плода – каждый день до родоразрешения.

КТГ – признаки хронической гипоксии плода и снижение компенсаторной способности фетоплацентарного комплекса.

Трансабдоминальный амниоцентез выполняют в срок после 26 недель беременности.

Вопрос о необходимости амниоцентеза решают в зависимости от титра Ат и данных анамнеза. При наличии показаний к амниоцентезу женщина направляется в учреждение здравоохранения III уровня предоставления медпомощи.

Показания к амниоцентезу:

- титр Ат 1:64 и выше;
- нарастание титра в 4 раза при повторном исследовании через 2 недели;
- нарастание титра Ат и УЗИ признака ГБ плода;
- мертворождение, рождение детей с ГБ в анамнезе и УЗИ признака ГБ плода.

Противопоказания:

- угроза преждевременных родов;
- лихорадка.

Исследование амниотической жидкости позволяет оценить тяжесть анемии у плода.

В случае развития ГБ плода повышение концентрации билирубина в околоплодных водах и возрастание показателя оптической плотности околоплодных (ОПОВ) отображает степень тяжести ГБ (таблица2).

Если ОПОВ 0,1 и ниже, то беременность можно пролонгировать, при 0,15 и выше начинают подготовку к родоразрешению.

Таблица 2.

Общий показатель ОПВО	Содержимое билирубина в амниотической жидкости, мг/л	Состояние плода
0,15 – 0,20	0 – 2,8	Риск развития ГБ плода низкий
0,21 – 0,34	2,9 – 4,6	Риск развития ГБ плода умеренный
0,35 – 0,70	4,7 – 9,5	Риск развития ГБ плода высокий
Больше 0,70	Больше 9,5	Риск развития ГБ крайне высокий

Кордоцентез – взятие крови из пуповины плода через переднюю брюшную стенку женщины (проводят в учреждении здравоохранения III уровня предоставления медпомощи при наличии подготовленных специалистов). В пуповинной крови плода определяют:

- гемоглобин и гематокрит;
- группу крови и Rh-фактор;
- уровень билирубина;
- количество ретикулоцитов;

- сывороточный белок;
- Ат, фиксированные на эритроцитах плода.

При Rh-отрицательной крови у плода необходимости в дальнейших исследованиях нет.

Постнатальная диагностика ГБ новорожденного – в крови из сосудов пуповины плода проводят определение группы крови, Rh-фактора, уровня билирубина. Скорость почасового нарастания уровня билирубина, уровень Hb и Ht. Постановка прямой реакции Кумбса осуществляется из периферической крови плода.

Тактика ведения беременности и родов

На этапе женской консультации:

Определяют титр Rh-Ат в крови при первом посещении, в 20 недель, в дальнейшем – каждые 4 недели.

В случае наличия у беременной 0(I) группы крови определяют группу крови мужчины для выявления группы риска грудного ребенка по АВО-конфликту.

На этапе акушерского стационара:

Родоразрешение беременной с Rh-отрицательным типом крови при условии наличия изоиммунизации проводится досрочно в зависимости от уровня титра Ат в крови беременной.

Показания к досрочному родоразрешению при Rh-конфликте:

- Титр Ат 1:64 (критический уровень);
- Нарастание титра при повторном анализе в 4 раза;
- ОПОВ 0,35-0,70 и выше, концентрация билирубина в амниотической жидкости 4,7-9,5 мг/л;
- УЗ признака ГБ у плода;
- Мертворождение и рождение детей с ГБ в анамнезе.

Сразу после рождения ребенка пуповину пережимают с целью избегания попадания Rh-Ат в кровотоки новорожденного ребенка, плацентарный конец пуповины не пережимают (для снижения риска и объема фетоматеринской трансфузии). При кесаревом сечении плаценту рукой не отделяют.

Профилактика Rh-иммунизации:

Профилактика во время беременности при отсутствии иммунизации беременной проводится путем в/м введения 1 дозы (300 мкг) анти- Rh (Д) иммуноглобулина:

- в срок беременности 28-32 недели;
- в случае появления симптомов угрозы прерывания беременности до 28 недель;
- после амниоцентеза или биопсии хориона;
- после удаления пузырного заноса;
- после внематочной беременности;
- после прерывания беременности (не позднее 48 часов после аборта);
- после случайной трансфузии Rh-положительной крови Rh-отрицательной женщине;

- после переливания тромбоцитарной массы;
- в клинических ситуациях, которые сопровождаются попаданием клеток плода в кровотоки матери;
- отслойка плаценты, маточное кровотечение (неясной этиологии);
- травма матери (например, автомобильная катастрофа).

При сроке беременности до 13 недель доза анти- Rh (D) иммуноглобулина составляет 75 мкг, при сроке беременности больше 13 недель – 300 мкг.

Профилактика после родов при рождении Rh-положительного ребенка: в течение 72 часов в/м 1 доза (300 мкг) анти- Rh (D) иммуноглобулина.

Противопоказания к введению анти- Rh (D) иммуноглобулина – известные анафилактические или тяжелые системные реакции к глобулину человека.

Профилактика ГБ по системе АВО во время беременности не проводится.

Неспецифическая медикаментозная профилактика и лечение Rh-конфликта беременной не проводится.

2.1 ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ (ГБН)

Этиология. ГБН – болезнь, которая обусловлена переходом из организма матери через плаценту антител, направленных против эритроцитов ребенка, что приводит к усиленному их разрушению – гемолизу. Эта болезнь остается важной причиной анемии и желтухи новорожденных, не смотря на проведение профилактики. Наиболее часто заболевание развивается при несовместимости крови матери и ребенка по Rh – антигену. На современном этапе идентифицировано более, чем 60 антигенов эритроцитов, которые могут образовывать антитела. Главнейший из них D-антиген. Причиной ГБН может быть несовместимость по системе АВО.

Патогенез. При несовместимости крови матери и ребенка в организме беременной вырабатываются антитела, которые проходят через плацентарный барьер в кровь плода и обуславливают гемолиз его эритроцитов. Вследствие усиленного гемолиза увеличивается билирубиновый обмен и непрямая гипербилирубинемия.

Клиника. Гемолитическая болезнь имеет широкий спектр клинических проявлений, которое зависит от иммунологической реактивности и проявляется в следующих вариантах:

- ребенок гибнет во время беременности;
- рождается с универсальным отеком;
- рождается с тяжелой желтухой;
- рождается с тяжелой анемией.

Общими симптомами для всех форм заболевания является нормохромная анемия гиперрегенеративного характера с появлением в

крови молодых форм эритроцитов (эритробластов, нормобластов, увеличением ретикулоцитов), увеличение печени и селезенки.

Методика клинического обследования и оценки желтухи

Цвет кожи: наличие желтушной окраски кожи следует проводить, когда ребенок полностью раздет и при условии достаточного (оптимально дневного) освещения.

Распространенность желтушной окраски кожи: Для оценки этапности появления желтухи и корреляции с уровнем билирубина в сыворотке крови целесообразно использовать модифицированную шкалу Крамера. Рис.1.

Рис. 1. Определение содержания билирубина в сыворотке крови в зависимости от распространенности желтухи (см. Табл.3).

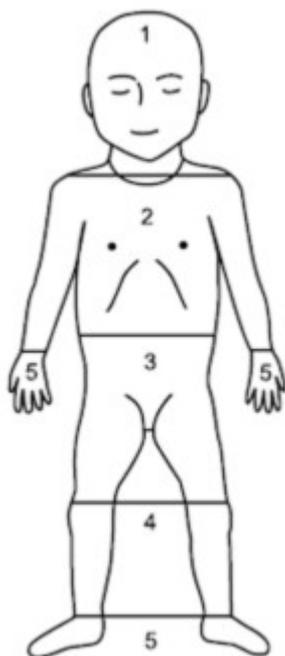


Таблица 3.

Диапазон содержания билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи

Кожные зоны	Билирубин, мкмоль/л
1	31,5–136
2	93,5–204
3	136–280
4	187–306
5	>255

При появлении симптомов “опасной” желтухи необходимо немедленно начать проведение фототерапии (таблица 4).

Время появления желтухи:

Таблица 4

Возраст ребенка (часов)	Локализация желтухи	Вывод
24	Любая	

24-48	Конечности	“опасная желтуха”
>48	Ступни, кисти рук	

Клиническое состояние новорожденного

- **При появлении желтухи следует оценивать клиническое состояние ребенка:**

- Степень адекватности ребенка, активность рефлексов.
- Адекватность грудного вскармливания, которое должно происходить не реже 8 раз в сутки.
- Состояние тургора кожи и влажности слизистых оболочек.
- Размеры печени и селезенки.
- Частоту мочеиспускания и характер мочи.
- В новорожденных с желтухой крайне важно следить за появлением симптомов, которые свидетельствуют о поражении центральной нервной системы (билирубиновая энцефалопатия):
 - Ранние признаки - появление заторможенности, сонливости, вялости и угнетения сосательного рефлекса.
 - Повышенная раздражительность, мышечная гипертония, крик высокой тональности, возможное повышение температуры в более позднем периоде.
 - При терминальном состоянии у ребенка отмечается опистотонус, судороги, апное, монотонный пронзительный крик, глубокий ступор или кома.

Клинические варианты ГБН.

Отечная форма сопровождается выраженным отеком, накоплением жидкости в полостях. Выражена анемия. Плацента увеличена, с отеками. Эта форма имеет тяжелое течение и заканчивается летально.

Желтушная форма. Увеличение печени, селезенки, анемия сопровождаются интенсивной желтухой кожи. Ребенок рождается в срок, с обычной окраской кожи, но уже на 1-2 сутки жизни появляется желтуха, которая быстро возрастает. Такой же цвет имеют околоплодные воды, сыровидная смазка. У детей отмечается увеличения билирубина в пуповинной крови более чем 51 мкмоль/л, почасовой прирост – от 0,85 до 3,4 мкмоль/л. Ядерная желтуха развивается в том случае, если уровень свободного неконъюгированного билирубина достигает величины, при которой он может проникать через гематоэнцефалический барьер. Спорным есть вопрос о том, какой уровень билирубина может привести к ядерной желтухе. Считают, что риск клинически выраженной ядерной желтухи минимальный, когда уровень билирубина в сыворотке крови в доношенных новорожденных ниже 342 мкмоль/л, а у недоношенных – 171 – 256,5 мкмоль/л. Поражение ЦНС у детей связаны не только с накоплением токсичного билирубина. К таким факторам можно отнести: незрелость ребенка с поражением ЦНС гипоксического или травматического характера; большие кефалогематомы и повреждения мягких тканей при родах; полицитемия; острая асфиксия.

Билирубиновая энцефалопатия

Прогрессивное повышение концентрации неконъюгированного билирубина в крови в ряде случаев сопровождается его проникновением через гематоэнцефалический барьер и накоплением в нейронах головного мозга (преимущественно в его подкорковых образованиях, в первую очередь – ядрах мозга). Проникновение билирубина внутрь клеток блокирует дыхательные ферменты митохондрий, тормозит реакции с участием аденилатциклазы и К-Na-АТФ-азы, нарушает функциональное состояние мембраны клетки и приводит к гибели нейронов. При этом ядра головного мозга приобретают характерный желтый цвет, обусловленный накоплением в них билирубина, что служит основанием для использования термина «ядерная желтуха». Наряду с этим термином используется другой термин – «билирубиновая энцефалопатия». Билирубиновая энцефалопатия клинически редко выявляется в первые 36 ч жизни, и обычно ее первые проявления диагностируют на 3-6 день жизни.

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии включает 4 фазы:

1. Доминирование признаков билирубиновой интоксикации: угнетение безусловно-рефлекторной деятельности - апатия, вялость, сонливость, плохо сосут, может быть монотонный крик, срыгивания, рвота, “блуждающий взгляд”. (Первые часы заболевания. Раньше при неблагоприятном течении гемолитической болезни новорожденного клиническая картина поражения ЦНС обычно появлялась к 4-му дню жизни – «болезнь четвертого дня». В этой фазе заболевания преобладают нарушения функции нейроглии. При срочном проведении операции обменного переливания крови возникшие изменения обычно обратимы);
2. Появление классических признаков ядерной желтухи: спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, “негнушимися” конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбуждение и резкий мозговой крик, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса; нистагм, апноэ, брадикардия, летаргия, иногда повышение температуры; судороги, симптом заходящего солнца. (Эта фаза занимает от нескольких дней до нескольких недель. Поражение ЦНС носит необратимый характер)
3. Фаза ложного благополучия и полного или частичного исчезновения спастичности (2-3-й месяц жизни);
4. Период формирования клинической картины неврологических осложнений (обычно - 3-5 месяц жизни): ДЦП, параличи, парезы, атетоз, хореоатетоз, глухота, задержка психического развития, дизартрия и др.

Анемическая форма. Основными симптомами является бледность кожи и слизистых, низкий уровень гемоглобина и эритроцитов, увеличение молодых форм эритроцитов.

Современные принципы профилактики и лечения.

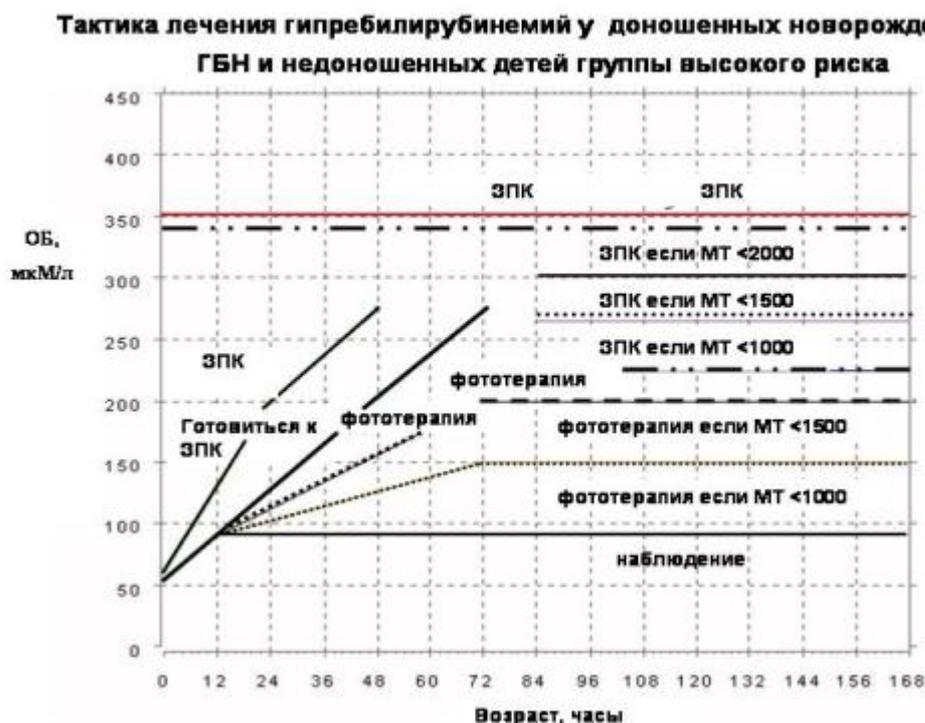
Тактика ведения.

Важным условием для профилактики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных является создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка. При этом все здоровые и условно здоровые новорожденные дети нуждаются в проведении раннего (начиная с первого часа жизни) и регулярного грудного вскармливания. В случаях противопоказаний к раннему прикладыванию к груди новорожденным необходимо организовать питание новорожденного адаптированной питательной смесью. Польза от профилактического (с 1-х суток жизни) докармливания или допаивания детей водой или 5% раствором глюкозы в период относительной гипогалактии является сомнительной.

Во всех случаях заболевания новорожденного необходимо заботиться о поддержании оптимальной температуры тела, обеспечении его организма достаточным количеством жидкости и питательных веществ, профилактике таких метаболических нарушений, как гипогликемия, гипоальбуминемия, гипоксемия и ацидоз.

Тактика ведения детей с ГБН в возрасте более 24 часов жизни зависит от абсолютных значений билирубина и динамики этих показателей (Рисунок 2).

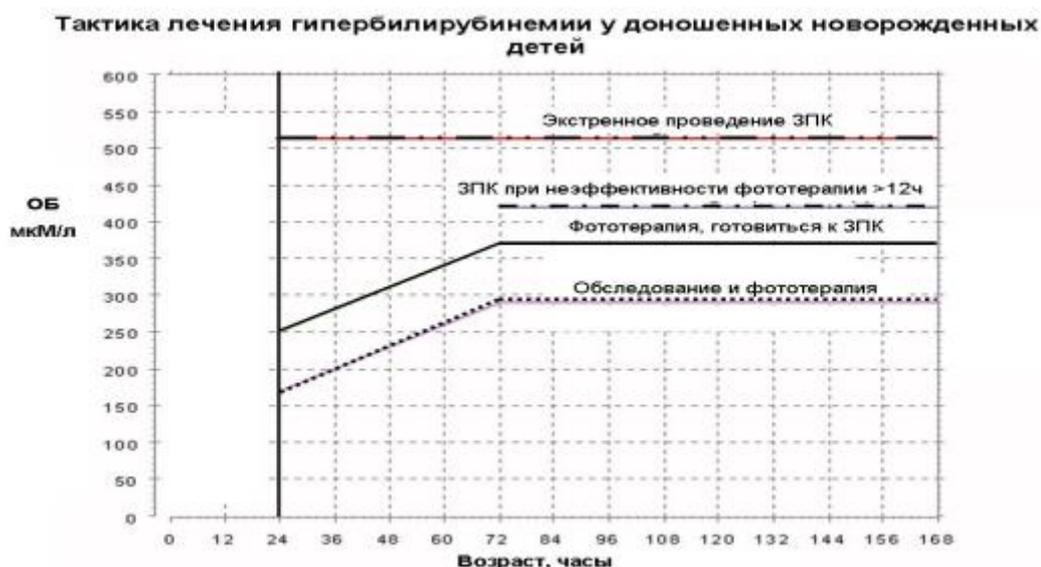
Рисунок 2



Выраженная гипербилирубинемия у исходно здорового доношенного новорожденного, не имеющего ГБН и других факторов риска развития

ядерной желтухи, также может явиться показанием к проведению лечебных мероприятий в случае повышения уровня билирубина до потенциально опасной отметки (рисунок 3).

Рисунок 3.



Фототерапия на современном этапе — самый эффективный метод лечения непрямой гипербилирубинемии.

История вопроса.

В начале 50-х гг. в Англии в Главном Рочфордском госпитале в Эссексе медсестра Вард вынесла детей на улицу, чтобы они подышали воздухом и подогрелись на солнце. На следующий день она заметила, что кожа детей посветлела. Приводим отчет R.H.Dobbs об этом открытии.

«В один прекрасный летний день 1956г. Во время дежурства сестра Вард раздела недоношенного ребенка. Ребенок был бледно-желтый. За исключением треугольника очень желтой кожи. Я спросил ее: «Сестра, чем вы намазали эти участки: йодом или флавином, и почему?» Но она ответила, что связывает этот эффект с действием солнца. «Что вы имеете в виду? Ведь на появление загара требуется время после исчезновения эритемы.» Сестра Вард объяснила, что у этого ребенка с желтухой боле темными являются места, которые были прикрыты простыней. «Открытые участки тела побледнели». Ребенок чувствовал себя хорошо и был выписан домой. Терапия недоношенных на свежем воздухе была продолжена».

Фототерапия (таблица 5,6):

- фототерапию начинают при появлении желтушной окраски кожи с одновременным забором крови для определения общего билирубина сыворотки;

- вопрос о прекращении или продолжении фототерапии решают после получения результатов общего билирубина сыворотки;

- в случае неуспешной фототерапии на протяжении 4-6 часов при определении уровня общего билирубина сыворотки крови, которая отвечает уровням заменимого переливания крови, проводят заменное переливание крови (таблица 5,6).

Таблица 5.

Показания к фототерапии и заменному переливанию крови у новорожденных детей 24-168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении

Рекомендации по началу фототерапии и заменного переливания крови у новорожденных с НВР основанные на весе при рождении. (Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher M.A, MacDonald MG, eds. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia JB Lippincott, Co, 1999: 765-819.)

Масса тела при рождении (в граммах)	Фототерапия	ЗПК
<1500	*85-140 мкмоль/л	*220-275 мкмоль/л
1500-1999	*140-200 мкмоль/л	*275-300 мкмоль/л
2000-2500	*190-240 мкмоль/л	*300-340 мкмоль/л
> 2500	*255-295 мкмоль/л	*340-375 мкмоль/л

Таблица 6^a.

Показания к фототерапии и заменному переливанию крови у новорожденных исходя из уровня билирубина в сыворотке крови

Возраст	Фототерапия				Обменное переливание			
	Здоровый доношенный ребенок		Любой фактор		Здоровый доношенный ребенок		Любой фактор	
	мг/дл	мкмол/л	мг/дл	мкмол/л	мг/дл	мкмол/л	мг/дл	мкмол/л
День 1					15	260	13	220
Любая видимая желтуха								
День 2	15	260	13	220	25	425	15	260
День 3	18	310	16	270	30	510	20	340
День 4 и позже	20	340	17	290	30	510	20	340

В основе фототерапии лежит способность молекул билирубина под воздействием световой энергии изменять химическую структуру и связанные с ней физико-химические свойства. Фототерапия приводит к постепенному уменьшению концентрации неконъюгированного

билирубина в сыворотке крови и снижению риска билирубиновой энцефалопатии.

Наиболее часто в стандартных установках для фототерапии используются люминисцентные лампы синего света. Хорошо зарекомендовала себя комбинация: 4 лампы синего света и 2 лампы дневного света, создающие достаточный световой поток в диапазоне 400-500 нм. При этом, терапевтическое воздействие на организм ребенка обеспечивается преимущественно синим светом.

В настоящее время в стандартны установках фототерапии используются люминисцентные лампы синего света повышенной мощности, обеспечивающие около $12 \text{ мкВт/см}^2/\text{нм}$, что достаточно для эффективной фотоизомеризации билирубина в коже ребенка. В последние годы, наряду с люминисцентными источниками света, используются и галогеновые лампы. Наряду со стандартными установками для фототерапии могут быть использованы «фотоодеяла». В последнем случае свет к коже ребенка передается от мощных галогеновых ламп при помощи световодов. В наиболее тяжелых случаях хорошо себя зарекомендовало комбинированное использование «классических» установок и «фотоодеял» или использование установок повышенной мощности.

Так как фотоизомеризация билирубина происходит в коже, то чем большая поверхность тела подвергается воздействию света, тем эффективнее фототерапия. И наоборот, чем выраженнее гипербилирубинемия, тем большая площадь тела должна быть использована для фототерапии. При использовании стандартных установок, необходимо регулярно менять положение ребенка по отношению к источнику света, переворачивая его поочередно вверх животом или спиной;

Продолжительность сеансов фототерапии.

Учитывая, что в последние годы доказана одинаковая эффективность непрерывной и прерывистой схем фототерапии, продолжительность и кратность сеансов фототерапии может определяться следующими соображениями:

а) максимальный перерыв между сеансами фототерапии, не наносящий ущерба конечной эффективности фототерапии, составляет не более 2-4 часов;

б) до тех пор, пока существуют показания, сеансы фототерапии должны повторяться регулярно;

в) оптимальной схемой фототерапии для большинства новорожденных детей с конъюгационной гипербилирубинемией является последовательное чередование сеансов фототерапии с перерывами на кормление;

д) при быстром нарастании уровня билирубина и при критической гипербилирубинемии фототерапию необходимо проводить в непрерывном режиме.

Побочные эффекты. Использование в медицинской практике фототерапии в течении более чем 40-летнего периода не выявлено каких-либо неблагоприятных отдаленных последствий для организма человека. Вместе с тем, в опытах на лабораторных животных было показано потенциальное повреждающее действие яркого света на сетчатку глаза и семенники яичек. Это явилось основанием для соответствующей защиты (экранирования) глаз и мужских половых органов у новорожденных детей в период проведения фототерапии.

У некоторых детей в ответ на фототерапию может возникнуть аллергическая сыпь и участиться стул. В единичных случаях цвет кожи может приобрести бронзовый оттенок. Все три эффекта связаны с накоплением в организме фотоизомеров билирубина и, как правило, бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

Показания к заменному переливанию крови.

Концентрация общего билирубина в крови вены пуповины при рождении >85 мкмоль/л и Hb <110 г/л;

Почасовой прирост концентрации общего билирубина $>8,5-9,0$ мкмоль/л/час с интервалом обследования ребенка 6-8 часов;

Концентрация общего билирубина >340 мкмоль/л в любом возрасте, если имеются факторы риска: отягощенный акушерский анамнез, недоношенность, сепсис, гипоксия, ацидоз, гипопропротеинемия;

Клиническое проявление ядерной желтухи в любом возрасте (сонливость, повышенная возбудимость, изменение мышечного тонуса, отказ от пищи, вздрагивание, судороги, гипертермия, пронзительный крик, кома);

При анализе крови: анемия (Hb менее 110 г/л) нормобластоз и доказанной несовместимости крови матери и ребенка по группе и фактору

Учитывая тяжелую степень гемической гипоксии, безусловным показанием для экстренного (в первые 2 часа жизни) проведения операции ЗПК являются клинико-лабораторные признаки тяжелой формы гемолитической болезни у новорожденного ребенка. В этом случае используется техника частичного ЗПК, при которой производится замена 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитарной массы 0(1) группы, резус-отрицательной.

В остальных случаях операция ЗПК проводится с заменой 2-х объемов циркулирующей крови ребенка (160-180 мл/кг).

Предоперационная подготовка.

а) У детей, находящихся в тяжелом состоянии, стандартными методами интенсивной терапии до операции должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия.

б) Для проведения операции ЗПК должен быть подготовлен чистый кувез или реанимационный столик, обогреваемый источником лучистого тепла.

в) Дети не должны получать энтерального питания в течение последних 3 часов до предполагаемого начала операции.

г) В желудок таким детям перед операцией должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически осуществлять удалять желудочного содержимого. Кроме того, перед операцией необходимо сделать очистительную клизму.

д) До начала операции ЗПК должны быть подготовлены:

- пупочные катетеры, шприцы разного объема, набор инструментов, необходимый для операции
- подогретые до 27-37 градусов (С) флаконы с эритро массой и плазмой,
- набор для определения группы крови и ее совместимости,
- набор медикаментов, необходимых для реанимационных мероприятий и оборудование для вспомогательной ИВЛ,
- лотки для использованной крови и инструментов,
- 70% медицинский спирт 0,5% раствор хлоргексидина или 5% раствор йода,
- физиологический раствор и стерильный раствор гепарина,
- стерильный перевязочный материал (вата, салфетки, бинты), шелк,
- стерильные пленки, хирургические халаты и перчатки.

Операция может проводиться в операционной, процедурной комнате или чистом боксе, на реанимационном столике, обогреваемом источником лучистого тепла, или в кувете. Перед началом операции конечности ребенка фиксируются тугим пеленанием, кожа живота обнажается, зона вокруг пуповинного остатка обкладывается стерильными пленками. После стандартной обработки рук оператора, остаток пуповины дезинфицируют стерильным марлевым шариком, смоченным 70% раствором спирта и 0,5% раствором хлоргексидина.

Сначала круговыми движениями обрабатывают пупочное кольцо и кожу вокруг пупочного остатка, другим марлевым тампоном – сам пупочный остаток. При отсутствии хлоргексидина у доношенных детей допустима последовательная обработка пуповинного остатка 70% спиртом, 5% водным раствором йода и снова 70% спиртом. Проводят пробу на индивидуальную совместимость крови ребенка с донорской кровью или эритроцитарной массой.

Операцию ЗПК выполняет врач при помощи ассистента. Оператор и ассистент перед началом ЗПК проводят предоперационную обработку рук по общепринятым методам, одевают стерильные халаты и перчатки.

Техника заменного переливания крови при ГБН.

1. Нужные средства: эритроцитарная масса, свежзамороженная плазма, шприцы 10-20 мл (не менее 20 шт), емкость для сбора шприцев с выведенной кровью, стерильный полиэтиленовый катетер (№№ 6,8,10 - в зависимости от диаметра вены), введенный после отсечения верхней части пуповинного остатка в вену пуповины на расстояние 3-5 см (у крупных детей до 6-8 см) от пупочного кольца вверх по направлению к печени. В возрасте старше 4-х дней и/или наличии противопоказаний к катетеризации пупочной вены операцию ЗПК проводят через любую другую центральную вену через центральный венозный катетр, чистые

одноразовые стерильные перчатки, стерильный халат, маска, колпак, защитные очки, стерильный перевязочный материал (салфетки, шарики), стерильная шелковая нить, стерильные инструменты (скальпель, ножницы, зажим, пинцет), 70⁰ спирт, лоток для использованного перевязочного материала, физиологический раствор, ампула 10% кальция глюконата (если используется цитратная кровь), кислород (по необходимости), противошоковый и реанимационные наборы, монитор (по возможности), источник лучистого тепла, реанимационный столик, инструментальный столик, термометр, водяной термометр.

2. Эритроцитарная масса и плазму согреть в водяной бане, температура которой не должна превышать 37⁰С

3. Набрать эритроцитарную массу и плазму в отдельные шприцы (для доношенных – по 20 мл, для недоношенных – по 10 мл); соотношение количества шприцев с эритроцитарной массой и количества шприцев с плазмой должно составлять 2:1. Разложить шприцы с набранной эритроцитарной массой и плазмой на стерильно накрытый инструментальный столик под источник лучистого тепла в следующем порядке: два шприца с эритроцитарной массой и один – с плазмой и т.д.

4. Уложить ребенка на предварительно согретый столик. Отсасывание содержимого желудка до операции.

5. Вымыть руки и обработать антисептиком; надеть стерильную одежду и стерильные одноразовые перчатки.

6. Катетр вводят в пупочную вену не более чем 7 см и кончик катетра тщательно обрабатывают 70⁰ спиртом.

7. Стерильным шприцем взять 2-5 мл крови ребенка для определения общего билирубина, глюкозы, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов.

8. Процедура ЗПК проводится путем поочередного введения соответствующих компонентов крови и выведения крови ребенка. ЗПК начинать с введения компонентов крови

9. После каждых 100 мл введенной и выведенной крови ребенку, с целью нейтрализации глюглицира (цитрата), вводить 1 мл 10% раствора кальция глюконата

10. Из последней порции выведенной крови взять 2-5 мл крови ребенка для определения общего билирубина, глюкозы, концентрации кальция в крови. ЗПК заканчивать введением эритроцитарной массы. При выраженной анемии можно дополнительно ввести эритроцитарную массу из расчета 10 мл/кг. Во время ЗПК тщательно регистрировать количество введенной и выведенной крови.

Средняя продолжительность операции составляет 1,5-2,5 часа, в зависимости от массы тела ребенка. Более быстрое и более медленное проведение операции может отрицательно сказываться на общем состоянии новорожденного.

В самом конце операции в пупочный катетер вводят антибиотик широкого спектра действия (в половине от суточной дозы). Пупочный катетер удаляют.

При наличии длинного пуповинного остатка на него накладывается шелковая лигатура, а при его отсутствии - стерильная давящая повязка, пропитанная гемостатическим раствором или гемостатическая губка. Зона вокруг пупочной ранки обрабатывается спиртом.

В результате операции (с учетом крови, взятой на исследование) суммарный объем введенных компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка. О безусловной эффективности проведенной ЗПК свидетельствует более чем 2-х кратное снижение концентрации билирубина к концу операции.

В *постоперационном периоде* осуществляют мониторинг жизненно важных функций организма ребенка и продолжают проведение поддерживающей, посиндромной и фототерапии.

2.2. Желтуха при эритроцитарной мембранопатии (анемия Минковского-Шоффара, пикноцитозе и др.)

В основе развития желтухи лежит повышенный гемолиз эритроцитов наследственного происхождения (роль иммунологического конфликта в генезе отвергается). В диагностике необходимо изучить родословную ребенка; исследовать мазок его периферической крови с составлением кривой Прайс-Джонса; рассчитать толщину, индекс сферичности и средний объем эритроцитов; определить осмотическую стойкость эритроцитов. Диагноз подтверждается тремя кардинальными признаками: желтухой, анемией, спленомегалией. В крови непрямая гипербилирубинемия, микросфероцитоз, снижена минимальная осморезистентность эритроцитов (0,7-0,56%), повышена максимальная - до 0,3-0,25%, высокий ретикулоцитоз, нормобластоз. Нередко наблюдаются острые кризы с тяжелыми симптомами. В моче обнаруживают уробилинурию. В костном мозге - резкое усиление эритропоэза. Реакция Кумбса отрицательная. Течение волнообразное. Усиление гемолиза эритроцитов провоцируется интеркуррентными заболеваниями.

Лечение: радикальным и эффективным в 100% случаев является спленэктомия в возрасте не ранее 5 лет; при частых кризах прибегают к спленэктомии в более раннем возрасте. Симптоматическое лечение - курсовая желчегонная терапия, гепатопротекторы для профилактики образования желчных камней в желчном пузыре и протоках. Лечение кортикостероидами, витаминами и препаратами крови малоэффективно.

2.2. Пикноцитоз у новорожденных (эритроциты с "шиловидными отростками").

Выявляется уже в первые дни жизни, у недоношенных - на 3-4 неделе жизни с витамин Е-дефицитной анемией. Кроме измененной морфологии эритроцитов у таких детей низкий уровень гемоглобина, тромбоцитоз, отеки, высокий НБ.

Лечение вит. Е в дозе 10мг/кг в сутки в течение 10-14 дней приводит к выздоровлению. Аналогичная клиника и при эллиптоцитозе у новорожденных с гемолитической анемией. К концу неонатального периода - 2-4 недели жизни - уже обнаруживается типичная овальная форма эритроцитов, подтверждающая диагноз.

2.3. Гемолитическая желтуха наследственного генеза.

Возможна при эритроцитарной ферментопатии за счет дефицита глюкозо-6-фосфат-деэогеназы, гексокиназы и других ферментов. Желтуха сопровождается высокой гипербилирубинемией в неонатальном периоде на фоне анемии. Кроме анемии и желтухи в клинике отмечается нарушение общего состояния, гипервозбудимость и иногда повышение температуры, рвота, бледность, спленомегалия; в крови - высокий ретикулоцитоз, нормобластоз. Провоцирует эту патологию гипоксия, ацидоз, нитрофурановые препараты, парацетамол, антигистаминные лечебные средства, ацетилсалициловая и аскорбиновая кислоты. Диагноз ставят на основании спектрофотометрического или цитохимического определения активности ферментов эритроцитов.

Лечение: предусматривает устранение факторов, провоцирующих гемолиз; назначение эритроцитарной массы или частичного, заменного переливания крови, симптоматическую терапию.

2.4. Гемолитическая желтуха, возникающая при гемоглобинопатиях (таласемия, серповидно-клеточная болезнь).

Эти заболевания связаны с аномалией белковой части молекулы гемоглобина. Отмечается снижение длительности жизни эритроцитов, разрушение их в органах РЭС и селезенке. Таласемия клинически проявляется специфическим внешним видом ребенка: "башенный череп", широко поставленные глаза, широкая переносица, увеличение живота за счет селезенки; отмечается синтез всех видов гемоглобина, высокая непрямая билирубинемия. Примерно такая же клиническая картина при серповидно-клеточной болезни. Лечение: попытки стимуляции синтеза гемоглобина разными способами безрезультативны, аллогенная трансплантация костного мозга стабилизирует состояние больного на 3-5. Разрабатываются методы генной инженерии. Проводят спленэктомия при нарастающем гиперспленизме. Заместительная терапия - переливание эритроцитарной массы 1-2,5 г на одно введение.

2.5. Полицитемия новорожденных.

Клинически проявляется желтухой у ребенка первых дней жизни, цианозом с вишневым оттенком, одышкой, некоторой отечностью спины и живота, сонливостью или склонностью к судорогам. Гематокрит превышает 0,65-0,7, а уровень гемоглобина - более 220 г/л.

Гипербилирубинемия может достигать величин, требующих заменного переливания крови (выше 342 (мкмоль/л, при темпе нарастания билирубина выше 6,0 мкмоль/л в час и уровень его в пупочной крови выше 60 мкмоль/л).

III. Механические или обструктивные желтухи.

Механические (обструктивные) желтухи у новорожденных и детей раннего возраста наблюдаются в основном при пороках развития желчевыводящих протоков и синдрома сгущения желчи. Нарушается выделительная функция печени, возникает синдром холестаза. Возникают в связи с грубыми нарушениями тока желчи, обструкцией желчных путей. Желтухи диагностируются при пороках развития желчевыводящих протоков (атрезиях аплазиях), внутripеченочной гипоплазии, внутриутробной желчекаменной болезни, сдавлениях желчных ходов опухолью, а также при фиброкистозной болезни печени, синдромах сгущения желчи и др.

Среди пороков развития желчевыводящих путей встречаются частичная или полная атрезия внутripеченочных или внепеченочных протоков, поликистоз, перекрыты или перегибы желчного пузыря. Холестаз может быть обусловлен опухолью, инфильтратом, желчными камнями, нарушением синтеза и экскреции желчных кислот. Синдром сгущения желчи возникает на фоне интенсивного гемолиза эритроцитов, поэтому он нередко сопутствует гемолитическим анемиям (семейной гемолитической анемии Миньковского Шоффара, гемолитической болезни новорожденных и др.).

Нарушение оттока желчи ведет к застою, разрушению печеночных балок и сообщению между желчными и кровеносными капиллярами. Это вызывает повышение прямого и в меньшей степени непрямого билирубина.

Клинические проявления атрезии желчных протоков у новорожденных обычно сходны независимо от причин их развития.

Основными признаками являются обесцвеченный стул, темная окраска мочи и желтуха, которая имеет затяжной характер. Желтуха упорно держится и принимает зеленоватый оттенок (билирубин в коже превращается в биливердин). В первые недели жизни интоксикация отсутствует, но упорно держится желтуха. Печень умеренно увеличена, в дальнейшем становится плотной. Селезенка увеличивается позже в связи с развитием билиарного цирроза печени. При лабораторных исследованиях характерно увеличение общего холестерина, активности щелочной фосфатазы, прямого билирубина, при нормальных показателях печеночно-клеточных ферментов (АсАТ, АлАТ и др.), тимоловой пробы, протромбина. В моче определяется прямой билирубин. Из других методов исследования для диагностики атрезии желчевыводящих путей имеют значение: ретроградная холангиопанкреатография, сцинтиграфическое исследование с бенгальским розовым, лапараскопия с ревизией желчного пузыря и желчных протоков.

Цирроз печени и портальная гипертензия может возникнуть в любой момент, начиная с 2-х месячного возраста. В клинике нарастает анемия, гипотрофия, интоксикация, нарушаются функции печени, нарастают симптомы портальной гипертензии. Без лечения смерть обычно наступает в 2-х летнем возрасте. Такие дети должны быть направлены в

специализированные медицинские центры. Для больных, которым хирургическое лечение не дало эффекта единственным выходом является трансплантация печени.

Синдром сгущения следует предположить в том случае, когда у ребенка с гемолитической желтухой появляется обесцвеченный стул, а моча окрашивается в зеленоватый цвет. Наряду с этим увеличивается печень, ухудшается состояние больного. Решающее значение для диагностики может иметь ультразвуковое исследование, а также компьютерная томография. Лечение дополняют дезинтоксикационной терапией и назначением желчегонных препаратов (хофитиол, 25% раствором серноокислой магнезии и др.), физиотерапией.

Холестаза - снижение или прекращение тока желчи. Клинически обструктивные желтухи проявляются чаще на 2-3 неделе жизни, когда появляется постоянно или периодически обесцвеченный или бедно окрашенный стул. Характерным для холестаза является зеленоватый оттенок желтухи из-за накопления в крови биливердина. Стеркобилина в стуле нет, окрашена интенсивно, но уробилина в моче нет. Печень становится плотной. Увеличивается селезенка, может развиваться портальная гипертензия, асцит, появиться геморрагический синдром из-за дефицита вит. К-зависимых факторов и др. Гипербилирубинемия чаще прямая и реже смешанная. В зависимости от причинного фактора обструктивная желтуха может иметь некоторые специфические черты. Дифференциальная диагностика возможна при использовании УЗИ печени, операционной холангиографии, чрезкожной биопсии и других исследованиях.

Лечение: определяется этиологией холестаза: при полных атрезиях, опухолях - хирургическое, при необратимых поражениях печени - пересадка ее в возрасте старше 3-4 мес.; при неполных, транзиторных холестазах - физиотерапия (электрофорез серноокислой магнезии), "слепые зондирования", холекинетики: хофитиол, сорбит, магнезия сульфат и др., спазмолитики; жирорастворимые витамины (А,Е внутрь, дозы возрастные и К), симптоматическая терапия. Не оказывают положительного эффекта глюкокортикостероиды, они показаны лишь при гепатите. Противопоказаны анаболики и холестирамин.

IV. Паренхиматозные желтухи.

Под паренхиматозными желтухами понимают острые или хронические воспалительно-дистрофические заболевания печени.

У детей раннего возраста гепатиты могут быть врожденные и приобретенные, причиной которых являются вирусы, бактерии, простейшие. При гепатитах повреждается печеночная клетка, которая в норме захватывает из крови билирубин, внутри нее переносит к микросомам, где происходит превращение свободного билирубина в билирубин-глюкуронид. Выделение связанного билирубина в желчные капилляры представляет самостоятельное звено внутриклеточного обмена билирубина. Это активный секреторный процесс, который увеличивает концентрацию билирубина в желчи по сравнению с плазмой в 1000 раз. В связи с поражением лизосом печеночной клетки и

изменением ее проницаемости развивается внутриклеточная задержка желчи с последующей регургитацией билирубина обратно в кровь. Внутриклеточный холестаза в настоящее время рассматривается как основной причинный фактор всех печеночно-клеточных желтух.

В этиологии врожденных гепатитов ведущее место отводят вирусам гепатита В, цитомегалии, простого герпеса, которые проходят через плацентарный барьер, тогда как вирус гепатита А этими свойствами не обладает. В патогенезе врожденного гепатита ведущее значение имеет длительная, в высокой концентрации персистенция возбудителя в организме беременной, а так же заболевание плаценты и плодных оболочек с нарушением фетоплацентарного комплекса.

Частота развития антенатально HB-вирусной инфекции находится в прямой зависимости от концентрации HBSAg. Риск инфицирования велик, если к моменту родов сохраняется высокая концентрация HBSAg.

Перинатальная HB-вирусная инфекция может протекать как персистентная малосимптомная инфекция с формированием первично-хронического гепатита В и как острая циклическая инфекция.

При манифестном врожденном гепатите все симптомы поражения печени отмечаются с рождения. Состояние ребенка тяжелое, желтуха появляется с первых дней жизни и нарастает к 2-3 недели, моча темная, стул обесцвечен. Печень и селезенка увеличены незначительно, уплотнены. Интоксикация проявляется вялостью, беспокойством, снижением аппетита, срыгиванием, рвотой. Часто с рождения наблюдается геморрагический синдром в виде петехий, экхимозов, кровоточивости из мест инъекций.

В крови повышено содержание конъюгированного билирубина и умеренно непрямого билирубина, уровень активности АлАТ возрастает в 3-5 раз, увеличиваются показатели тимоловой пробы, бетта-липопротеидов, при одновременном снижении протромбинового комплекса. Заболевание протекает тяжело и может закончиться летально.

При морфологическом исследовании ткани печени умерших детей отмечается картина массивного или субмассивного некроза печени, реже подострого, хронического холестатического гепатита с формированием билиарного цирроза печени. Дифференциальный диагноз проводят с механическими желтухами, главным образом, с атрезией желче-выводящих путей, учитывая общность клинических и параклинических симптомов. Опираются на такие данные, которые не характерны для гепатита: отсутствие интоксикации в первые 2 недели заболевания при атрезии, желтовато-зеленоватый оттенок кожи, отсутствие положительной динамики при назначении преднизолона. Помогает пункционная биопсия печени. Если ребенок получает в период новорожденности гемотрансфузии, то через 2-3 месяца он может заболеть сывороточным гепатитом. При энтеральном пути заражения возможно заболевание болезнью Боткина. В этих случаях желтуха появляется позже и отпадает необходимость дифференцировать с другими желтухами периода новорожденности.

Клинические проявления сывороточного гепатита и болезни Боткина те же,

что и при гепатите новорожденных. Течение заболевания очень тяжелое с высокой летальностью. Тяжелым осложнением гепатита является дистрофия печени, предвестниками которой являются нарастающая желтуха, рвота, особенно кофейной гущей, сонливость днем, уменьшение размеров печени, увеличение печеночных ферментов и непрямого билирубина в крови.

1. Могут возникать при **фетальном гигантоклеточном гепатите** недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 недель, получающих парентеральное питание более 3 недель. Биопсия печени у таких детей показывает гепатоцеллюлярные повреждения, холестаза, гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов. Нарушение функции гепатоцитов развивается под влиянием вводимых аминокислот и жировых эмульсий. Желтуха обусловлена прямой гипербилирубинемией. Отмена парентерального питания приводит к быстрому исчезновению симптомов гепатита.

2. Желтухи при фетальном гепатите, связанном с внутриутробными инфекциями:

цитомегалией, листериозом, токсоплазмозом, герпесом, краснухой, вирусным гепатитом А, В, С, ни А ни В.

Клинически желтуха проявляется уже при рождении или в первые 2-3 недели жизни. Гипербилирубинемия носит смешанный генез, т.е. высок в крови уровень прямого и непрямого билирубина. Другими характерными признаками являются увеличение печени с пальпаторно определяемыми плотными ее краями, плохой аппетит, срыгивание, низкая прибавка массы тела, субфебрилитет, вздутие живота, вялость, обесцвеченный стул, увеличение селезенки, иногда геморрагический синдром, признаки холестаза, печеночной недостаточности.

Диагноз ставится на основании обнаружения в сыворотке высокой активности гепатоспецифических энзимов (аминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы, урокиназы и др.), а также нередко повышенного уровня α -фетопротеина, обнаружения антител к HBsAg и результатов серологических исследований на цитомегалию, краснуху и т.д.

3. Желтуха смешанного генеза при токсико-септическом поражении печени. При сепсисе у новорожденных может развиваться желтуха, особенно часто при коли-сепсисе. Токсины бактерий поражают гепатоциты, подавляя их экскреторную функцию. При биопсии печени обнаруживают признаки холестаза, очаговые некрозы гепатоцитов и участки фиброза без развития гнойного воспаления. Несмотря на высокие уровни билирубина в сыворотке крови, подъем активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, чаще невелик или вообще отсутствует. Специфического лечения не требует (лечение бактериального сепсиса). Поражение печени обычно проходит бесследно, иногда в дальнейшем развивается холецистит.

4. Неонатальные желтухи с непрямой билирубинемией при наследственных заболеваниях обмена веществ:

1. Галактоземии - аномалия обмена веществ, при которой накапливается в организме галактоза. Следствием этого может быть и неонатальная желтуха.

Заболевание наследуется по аугосомно-рецессивному типу. Отмечается функциональный дефицит ферментов галактокиназы или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Желтуха появляется на 2-3 день жизни. Несколько позже выявляют гепатомегалию, рвоты, большую потерю массы тела, приступы гипогликемии, судороги, сленномегалию, диарею, умственную отсталость и катаракту. Постепенно развивается цирроз печени. Диагноз ставят на основании обнаружения сахара в моче (галактозурия), аминоацидурии, повышенного уровня в крови галактозы, снижения в эритроцитах активности галактокиназы и анализа генеалогического анамнеза. Лечение: кормление безмолочными смесями (не содержащих лактозу). Применяют симптоматическую терапию.

2. Тирозинемии - результат нарушения утилизации в организме тирозина, в связи с дефицитом активности ряда ферментов (тирозин-трансаминазы и др.). При острой форме желтуха обусловлена прямым и непрямым билирубином. Появляется на 2 неделе жизни; развивается гепатомегалия, признаки гипервозбудимости, появляются рвота, диарея, лихорадка, приступы гипогликемии, экхимозы, гематурия, мелена, кровотечения и др. Хроническая форма тирозинемии в периоде новорожденности клинически не проявляется. Она развивается на втором году жизни и проявляется нарушением питания, отставанием в развитии, прогрессирующим циррозом печени, задержкой психомоторного развития. Лечение: диета с исключением или резким ограничением продуктов, содержащих тирозин; трансплантация печени.

3. Фруктоземия.

Протекает более доброкачественно, чем галактоземия.

Диагностика основывается на определении фруктозы в моче и крови.

4. Дефицит альфа – 1 – антитрипсина.

Тип наследования: аугосомно-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.

Биохимический анализ крови – определение общего билирубина и билирубиновых фракций, электрофореза белков - отсутствие или резкое снижение менее 1% альфа-1-глобулинов. Определение антитриптической активности сыворотки и сывороточной концентрации альфа-1-антитрипсина методом иммунодиффузии - снижены.

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

5. Муковисцидоз.

Частота муковисцидоза: 1 : 2 500 новорожденных. 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.

Биохимический анализ крови - гипербилирубинемия смешанного типа.

Копрограмма – стеаторея. Определение натрия и хлора в поте повышены до 60 ммоль/л.

Скрининг-тест новорожденных – повышен иммунореактивный трипсин в крови.

Анализ кала на трипсин и химотрипсин – резко снижены.

Биопсия печени - характерные эозинофильные пробки и гиалиновые отложения в междольковых желчных протоках и стеатороз.

Принципы лечения гепатитов:

1. Рациональное вскармливание.
2. Дезинтоксикационная терапия.
3. Гормональная терапия.
4. Витаминотерапия, кокарбоксилаза.
5. Желчегонные препараты.

Желтуха может быть симптомом паренхиматозного поражения печени при цитомегалии, токсоплазмозе. В этих случаях желтуха появляется с первых дней жизни, носит упорный характер, сопровождается увеличением печени и селезенки, изменениями цвета мочи и кала. Поражение печени при этих инфекциях редко бывает изолированным, а является проявлением общей генерализованной инфекции. При цитомегалии поражаются органы дыхания по типу интерстициальной пневмонии (упорный кашель, одышка, тахипноэ), нервной системы (менингоэнцефалит, гидроцефалия), зрения (хориоретинит, катаракта, атрофия зрительных нервов), желудочно-кишечного тракта (язвенный энтероколит) и др. органов. При токсоплазмозе обнаруживаются пороки развития головного мозга в виде микро- и гидроцефалии с наличием кальцификатов в головном мозгу, характерные неврологические расстройства: вялость, беспокойство, напряжение родничка, тремор подбородка и конечностей, хориоретинит. Диагноз ставят с учетом клиники после обязательного исключения желтух другого происхождения и параклинических данных (исследования осадка мочи, посев на культуру вирус цитомегалии, реакции связывания комплемента при токсоплазмозе, мазки ликвора, костный мозг на токсоплазмоз).

В терапии основной упор делается на лечение основного заболевания.

Резюмируя вышесказанные данные можно сделать следующие выводы в диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечении различных групп неонатальных желтух.

Общие принципы диагностики желтух

1. Анамнез (семейный, особенности течения беременности, родов раннего неонатального периода, перенесенные инфекции).
2. Клиническое обследование (цвет кожи, слизистых, склер, динамика массы

тела, наличие рвоты, гепатоспленомегалии, геморрагических проявлений, гематом, признаков инфекционного процесса, характер стула, окраска мочи).

3. Определение группы крови и резус – фактора.
4. Проведение прямой и непрямой проб Кумбса.
5. Определение специфических эритроцитарных антител.
6. Определение общего белка и его фракций, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (РСТ), серомукоидов, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, трансаминаз.
7. Исследование общего анализа крови с определением гематокрита, ретикулоцитов, морфологии эритроцитов.
8. Определение осмотической резистентности эритроцитов.
9. Коагулограмма, определение протромбинового индекса.
10. Исследование наличия в крови маркеров гепатита.
11. УЗИ органов брюшной полости.
12. Серологическое исследование крови матери и ребенка на внутриутробные инфекции (краснуху, токсоплазмоз, герпес и др.).
13. Бактериологическое исследование крови, мочи, кала и других сред организма на патогенную флору.
14. При длительной и тяжелой гипербилирубинемии, особенно с повышением прямого билирубина необходимо углубленное обследование в центре медицинской генетики для исключения метаболических заболеваний и в детском хирургическом центре с использованием пункционной биопсии, холангиографии для исключения билиарной патологии.

Дифференциальная диагностика желтух

Основные диагностические клиничко-лабораторные критерии различных групп неонатальных желтух.

I. Для гемолитических желтух характерно:

- 1) Ранее начало и раннее появление желтухи, обусловленной непрямой гипербилирубинемией.
- 2) Высокий почасовой прирост билирубина.
- 3) Цвет кожных покровов от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого.
- 4) Наличие нормохромной гиперрегенераторной анемии – ретикулоцитоз, нормо- и эритробластоз.
- 5) Гепатоспленомегалия.
- 6) Нормальная окраска кала.
- 7) Нормальная окраска мочи (за исключением желтухи вследствие дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы).
- 8) Токсическое действие непрямого билирубина на все органы и ткани.

II. Для конъюгационных желтух характерно:

- 1) Гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина.
- 2) Невысокий почасовой прирост билирубина.
- 3) Более позднее начало желтухи – с 3 – 4 суток жизни (за исключением синдрома Криглера – Найара).
- 4) Отсутствие признаков гемолиз (анемия, ретикулоцитоз).

- 5) Отсутствие спленомегалии.
- 6) Длительное течение.
- 7) Нормальная окраска мочи.
- 8) Нормальная окраска кала (за исключением синдрома Криглера - Найара).
- 9) Отсутствие выраженного токсического действия билирубина на ЦНС (за исключением синдрома Криглера – Найара).

III. Для механических желтух характерно:

- 1) Увеличение уровня прямого билирубина.
- 2) Невысокий почасовой прирост билирубина.
- 3) Увеличение размеров печени.
- 4) Цвет кожных покровов от оливково-желтого до зеленоватого.
- 5) Темное окрашивание мочи.
- 6) Периодически обесцвеченный кал.
- 7) Геморрагический синдром – петехии, кровоподтеки.
- 8) Лабораторные признаки цитолиза и мезенхимального воспаления.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ.

Успешность профилактики и лечения гипербилирубинемии новорождённых зависит от оптимальности условий ранней неонатальной адаптации ребёнка. Во всех случаях заболевания новорождённого необходимо заботиться о поддержании оптимальной температуры тела, обеспечении организма ребёнка достаточным количеством жидкости и питательных веществ, предупреждать гипогликемию, гипоальбуминемию, гипоксемию и ацидоз.

Тестовые вопросы по теме.

1. Фетальный гепатит начинается внутриутробно в период – укажите правильный ответ:

- а) эмбриогенеза,
- +б) фетогенеза
- в) бластогенез
- г) поздний фетальный

2. Незрелость глюкоронилтрансферазы печени у новорожденного причиной гипербилирубинемии – укажите правильный ответ:

- +а) является,
- б) не является
- в) маловероятен
- г) в 3% случаях

3. При гипербилирубинемии новорожденных возможно развитие ядерной желтухи, если уровень непрямого билирубина повысится до – укажите правильный ответ:

- а) 150 мкмоль/л,
- б) 240 мкмоль/л,
- +в) 340 мкмоль/л
- г) 170 мкмоль/л

4. При проведении фототерапии патогенетически обусловлено одновременное назначение – укажите правильный ответ:

- а) внутривенного введения глюкозы,
- б) глюкокортикоидов,
- в) парацетама
- +г) допаивать новорожденного

5. Для конъюгационной желтухи характерно – укажите правильный ответ:

- +а) повышение непрямого билирубина,
- б) повышение уровня щелочной фосфатазы,
- в) анемия,
- г) обесцвечивание стула

6. При транзиторной желтухе развитие ядерной желтухи – укажите правильный ответ:

- а) возможно,
- +б) не возможно
- в) маловероятен
- г) не во всех случаях

7. Желтуха при гипоксии у новорожденных может сопровождаться – укажите правильны ответ:

- +а) анемией,
- б) повышением гемоглобина выше 220 г/л,
- в) повышением числа эритроцитов выше $8,5 \cdot 10^{12}/л$,
- г) появлением уробилина в моче

8. Если у матери группа крови АВ (IV) а у ребенка О (I), возможность развития гемолитической болезни – укажите правильный ответ:

- +а) отсутствует,
- б) имеется
- в) маловероятен
- г) в 0,3% случаях

9.Симптомы ядерной желтухи у новорожденного могут развиваться – укажите правильный ответ: а) в первые дни жизни,

- +б) на 3- 6 дни жизни,
- в) на второй неделе жизни,
- г) к концу первого месяца жизни

10.Классическими признаками ядерной желтухи являются – укажите правильный ответ:

- а) положительные физиологические рефлексy
- +б) опистотонус, спастичность, нистагм, летаргия
- в) западение большого родничка,
- г) паралич лицевого нерва

11.Характерными клиническими признаками отечной формы гемолитической болезни новорожденного являются – укажите правильный ответ:

- а) анемия легкой степени,
- б) лейкоцитоз,
- +в) отеки, гепатоспленомегалия,гипоальбуминемия
- г) желтуха,

12.Гемолитическую болезнь новорожденного не следует дифференцировать с – укажите правильный ответ:

- +а) респираторным дистресс синдромом,
- б) фетальным гепатитом,
- в) постгеморрагической анемией,
- г) геморрагической болезнью новорожденного

13.Физиологическая желтуха новорожденного развивается в результате - укажите один правильный ответ:

- а) повышения образования непрямого билирубина из-за укороченной продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином
- б) гипоальбуминемии
- в) снижения активности глюкуронилтрансферазы
- +г) повышения образования непрямого билирубина из-за укороченной продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином и снижения активности глюкуронилтрансферазы

14.Причиной гемолитической болезни новорожденного является - укажите один правильный ответ:

- а) незрелость глюкуронилтрансферазы печени,
- +б) isoиммунная гемолитическая анемия,
- в) гемоглобинопатия,
- д) внутриутробная инфекция;

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

правильный ответ:

- а) при первой беременности,
- б) при повторных беременностях
- +в) при предшествующей беременности сенсбилизация резус отрицательной матери к резус-Д-антигену**
- г) сенсбилизация после профилактических прививок

16. Гемолитическая болезнь новорожденного при I беременности обусловлена чаще несовместимостью крови матери и плода - укажите один

правильный ответ:

- +а) по АВО-системе,**
- б) по резус-фактору
- в) при двойной несовместимости без сенсбилизации организма матери
- г) риск аллоиммунизации не наблюдается в обоих вариантах

17. Более тяжелое течение гемолитической болезни новорожденного отмечается при несовместимости крови матери и плода по - укажите один

правильный ответ:

- +а) резус-фактору,**
- б) группе крови
- в) резус- фактор и группе крови
- г) отца и матери I(O) и Rh⁻ (отрицательная) кровь

18. Для гемолитической болезни новорожденного характерен вид гемолиза - укажите один правильный ответ:

- а) внутрисосудистый,
- б) внутриклеточный
- +в) в макрофагах печени, селезенки, костного мозга и внутрисосудистый**
- г) в макрофагах печени, селезенки

19. Анемия при гемолитической болезни новорожденного носит характер - укажите один правильный ответ:

- а) гиперрегенераторный,
- б) гипорегенераторный
- +в) гиперрегенераторный иногда гипогенераторная анемия**
- г) разной степени выраженности анемия

20. Желтуха при гемолитической болезни новорожденного появляется - укажите один правильный ответ:

- +а) 1-2 день жизни,**
- б) на 4-6 день жизни,
- в) после 7 дня жизни
- г) после 1 месяца

21. Для проведения заменного переливания крови при гемолитической болезни новорожденного по резус-фактору используют эритроцитарную массу - укажите один правильный ответ:

- а) 0 (I) Rh-положительную;
- б) 0 (I) Rh-отрицательную,
- в) группы крови ребенка Rh-положительную,
- +г) группы крови ребенка Rh-отрицательную**

22.Для проведения заменного переливания крови при гемолитической болезни новорожденного по АВО-системе используют - укажите один правильный ответ:

+а) эритроцитарную массу и плазму группы крови ребенка, резус отрицательную

б) эритроцитарную массу 0(I) и плазму АВ(IV)

в) эритроцитарную массу группы крови ребенка и плазму 0(I)

г) эритроцитарную массу группы крови ребенка и плазму АВ(IV)

23.К проявлениям гемолитической болезни новорожденного относятся – укажите правильный ответ:

+а) гепатоспленомегалия,

б) геморрагический синдром

в) ДВСсиндром

г) судорожный синдром

24.В общем анализе крови при гемолитической болезни новорожденного отмечается - укажите правильный ответ:

+а) снижение количества эритроцитов,

б)снижение гемоглобина,

в) отсутствие ретикулоцитов,

г) снижение цветового показателя,

25.В биохимическом анализе крови при гемолитической болезни новорожденного, осложненной холестаазом, отмечаются - укажитеправильный ответ:

а) повышение уровня непрямого билирубина,

+б) повышение уровня прямого билирубина,

в) гипергликемия,

г) гиперкальциемии,

26.Клиническими симптомами неосложненной желтушной формы гемолитической болезни новорожденного являются –укажите правильный ответ:

а) обесцвеченный кал

б) геморрагический синдром,

в) судорожный синдром,

+г) желтуха

27.Клиническими проявлениями билирубиновой энцефалопатии, развившейся на фоне гемолитической болезни новорожденного,являются - укажите правильный ответ:

+а) симптом "заходящего солнца",

б) писклявый крик

в) западение большого родничка

г), синдром вялой кожи

28.Показанием к заменному переливанию крови в первые сутки жизни при гемолитической болезни у доношенного новорожденного служит уровень непрямого билирубина - укажите правильный ответ:

а) уровень билирубина в венозной крови новорожденного выше 50 мкмоль/л

- б) в пуповинной крови выше 38 мкмоль/л,
- в) почасовой прирост билирубина более 1 мкмоль/час
- +г) **уровень билирубина в венозной крови новорожденного выше 340 мкмоль/л**

29. В терапии гемолитической болезни новорожденного используют - укажите правильный ответ:

- а) инфузионную терапию,
- б) гормональную терапию,
- +в) **фототерапию,**
- г) фенobarбитал

30. К осложнениям, возможным при проведении фототерапии, относятся развитие - укажите правильный ответ:

- а) бактериальных заболеваний,
- +б) **синдрома "бронзовой кожи",**
- в) гиетромбоцитоза,
- д) диспептического синдрома

31. При проведении заменного переливания крови повышается риск развития - укажите правильный ответ:

- а) диспептического синдрома,
- +б) **СПИДа, вирусного гепетита В, С и т.д**
- в) гиперкалиемии,
- г) гиперкальциемии

32. Если цифры непрямого билирубина при конъюгационной желтухе у новорожденного достигают критических, то заменное переливание - укажите один правильный ответ:

- +а) **показано,**
- б) не показано
- в) по стандарту введенному отделению ОПН
- г). в зависимости от срока диагностики

33. Выздоровление как исход фетального гепатита - укажите один правильный ответ:

- +а) **возможно,**
- б) невозможно
- в) в зависимости от периода заражения
- д) маловероятен

34. Цирроз печени как исход фетального гепатита отмечается - укажите один правильный ответ:

- а) во всех случаях,
- б) не во всех случаях
- +в) **в любой момент**
- г) исходя от периода заражения

35. Формирование атрезии желчевыводящих путей как результат перенесенного фетального гепатита - укажите один правильный ответ:

- а) возможно,
- +б) **невозможно**
- в) маловероятен

д) в зависимости от времени заражения

36. Наиболее неблагоприятным вариантом течения фетального гепатита является - укажите один правильный ответ:

- +а) цитолитический,
- б) холестатический,
- в) дистрофический
- г) смешанный

37. Тактика ведения новорожденного, родившегося от матери, являющейся носителем HBS-антигена (HBe-позитивная женщина) - укажите один правильный ответ:

- а) нет особенностей ведения,
- +б) проведение специфической вакцинации,
- в) назначение глюкокортикоидной терапии
- г) назначение симптоматической терапии

38. Гипербилирубинемия с повышением уровня непрямого билирубина отмечается при – укажите правильный ответ:

- +а) гемолитическая болезнь новорожденных,
- в) атрезии желчевыводящих ходов,
- г) фетальном гепатите,
- д) гипотиреозе

39. Гипербилирубинемия с повышением уровня прямого билирубина отмечается при - укажите правильный ответ:

- а) гемолитической болезни новорожденных,
- в) конъюгационной желтухе, обусловленной морфо-функциональной незрелостью,
- + г) фетальном гепатите,
- д) галактоземии,

40. Этиологическими факторами фетального гепатита являются - укажите правильный ответ:

- а) вирус гепатита В,
- б) токсоплазмоз определенный у отца
- в) радиация,
- г) курение во время беременности

41. Клиническими проявлениями фетального гепатита являются – укажите правильный ответ:

- +а) желтуха,
- б) гнойничковые высыпания на коже,
- в) грубый систолический шум,
- г) нормальный стул

42. Биохимическими критериями фетального гепатита являются – укажите правильный ответ:

- а) повышение уровня непрямого билирубина,
- +б) повышение уровня прямого билирубина,
- в) отсутствие или резкое снижение менее 1% альфа-1-глобулинов
- г) гиперкалиемия

43. Время появления физиологической желтухи:

- а) 1-е сутки
- б) начало 2-х суток
- + в) конец 2-х суток – 3-и сутки**
- г) после 5-х суток

44. Сроки максимального проявления физиологической желтухи:

- а) 2-й день жизни
- б) 3-й день жизни
- в) 4-й день жизни
- + г) 5-й день жизни**

45. Какой показатель билирубина у ребенка 5 дней жизни не может быть расценен как максимальный уровень физиологической желтухи:

- а) 70-100 мкмоль/л
- б) 100-150 мкмоль/л
- в) 150-170 мкмоль/л
- + г) более 210 мкмоль/л**

46. Желтуха в период новорожденности является симптомом:

- а) нанизма
- б) пилороспазма
- в) адреногенитального синдрома
- + г) внутриутробных инфекций**

47. При проведении антигеморрагической терапии наличие желтухи у новорожденного является противопоказанием для назначения:

- а) криоплазмы
- + б) викасола**
- в) препаратов кальция
- г) дицинона

48. Уровень прямого билирубина преобладает над содержанием непрямого билирубина:

- а) при гемолитической анемии
- б) болезни Минковского-Шаффера
- + в) атрезии желчевыводящих путей**
- г) при конъюгационной желтухе

49. Укажите наследственное заболевание, протекающее с нарушением конъюгации непрямого билирубина и имеющее доброкачественное течение:

- + а) синдром Жильбера**
- б) синдром Вильсона-Коновалова
- в) синдром Найяра-Криглера
- г) синдром Ротора

50. Наследственное заболевание, проявляющееся выраженной недостаточностью глюкуронилтрансферазы и обычно заканчивающееся летальным исходом:

- а) синдром Жильбера
- б) синдром Ротора
- + в) синдром Криглера-Найяра**

г) синдром Вильсона-Коновалова

Ситуационные задачи по теме.

Задача №1

У новорожденного с тяжелой желтушной формой ГБН на 6-й день жизни появились следующие клинические проявления. Симптом "заходящего солнца", мышечная гипотония, мышечный гипертонус, напряжение большого родничка, судорожный синдром. О каком состоянии можно сделать вывод.

Ответ:

Билирубиновая энцефалопатия- появление классических признаков билирубиновой интоксикации

Задача №2

Ребенок от первой беременности первых родов. Срок гестации 35 недель. Родился от матери с Rh-отрицательным типом крови. Титр Ат 1:64 (критический уровень). Тактика врача в данной ситуации.

Ответ:

1. Сразу после рождения ребенка пуповину пережимают с целью избегания попадания Rh-Ат в кровотоки новорожденного, плацентарный конец пуповины не пережимают (для снижения риска и объема фетоматеринской трансфузии).

2. с первого дня жизни проводить профилактику билирубиновой энцефалопатии при конъюгационной желтухе у недоношенного

Задача №3

У родившегося в срок ребенка в первую неделю жизни нарастала желтуха которая стабильно сохраняется в течение 4 недель; Умеренный отечный синдром, вялость, адинамия, грубый голос, мраморные и сухие кожные покровы, появились запоры, гепатомегалия, пупочная грыжа, . Какое заболевание следует предположить?

Ответ:

О врожденном гипотиреозе

Задача №4

У женщины 36 лет родился ребенок с фетальным гепатитом. Какой показатель наиболее важен при биохимическом обследовании.

Ответ:

Биохимическими критериями фетального гепатита являются - повышение уровня прямого билирубина, повышение активности трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня мочевины,

Задача №5

У ребенка первых дней жизни отмечается цианоз с вишневым оттенком, одышка, некоторая отечность спины и живота. Склонность к судорогам. Гематокрит превышает 0,65-0,7, а уровень гемоглобина более 220 г/л. Гипербилирубинемия 342 при нарастании билирубина выше 6,0 мкмоль/л в час. Уровень билирубина в пупочной крови выше 60 мкмоль/л. О какой патологии вы думаете? Ваша тактика в данной ситуации.

Ответ:

1. Полицитемия новорожденных

2. Заменное переливание крови

Задача №6

Наиболее рациональный объем терапии ГБН у ребенка в возрасте 3 дней при уровне билирубина 285 мкм/л.

Ответ:

Фототерапия, инфузионная терапия, очистительная клизма, желчегонные препараты, препараты, улучшающие конъюгацию билирубина в печени

Задача №7

У кормящей женщины в течение 3 суток сохраняется гипогалактия. Новорожденный беспокойный. Кожные покровы новорожденного с желтоватым оттенком. Физиологические рефлексы новорожденных вызываются. При пальпации гепатоспленомегалии не отмечается. При попытке сцеживания из груди выделяется мало молока. Ваша тактика:

Ответ:

Продолжать кормить грудью, порекомендовать часто кормить новорожденного.

Задача №8

Новорожденный ребенок родился от матери – носительницы HBs-антигена. Состояние новорожденного удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар в 1 и 5 минуте 7-8 баллов. Родные малыша опасаются инфицирования новорожденного. Тактика врача в данной ситуации.

Ответ:

В первые часы жизни новорожденного с профилактической целью ввести специфический иммуноглобулин

Задача №9

Ребенок родился в тяжелой асфиксии. После проведенной реанимационной помощи и интенсивной терапии на 12 сутки жизни появилась желтуха. Чем может сопровождаться желтуха при гипоксии у новорожденного?

Ответ:

Анемия, тромбоцитопения, гипогликемия, гипомагниемия, гипокальциемия, патологический ацидоз, гиповолемия.

Задача №10

У новорожденного отмечается обесцвеченный стул, темная окраска мочи и желтуха, которая имеет затяжной характер. Желтуха упорно держится и принимает зеленоватый оттенок (билирубин в коже превращается в биливердин). В первые недели жизни интоксикация отсутствует, но упорно держится желтуха. Печень умеренно увеличена, в дальнейшем становится плотной. Селезенка увеличилась позже в связи с развитием билиарного цирроза печени. При лабораторных исследованиях обнаружено увеличение общего холестерина, активности щелочной фосфатазы, прямого билирубина, при нормальных показателях печеночно-клеточных ферментов (АсАТ, АлАТ и др.), тимоловой пробы, протромбина. В моче определяется прямой билирубин. О какой патологии можно думать?

Ответ:

Атрезия желчевыводящих путей.

Задача №11

Состояние ребенка тяжелое, желтуха появилась с первых дней жизни и стал

нарастат к 2-3 недели, моча темная, стул обесцвечен. Печень и селезенка увеличены незначительно, уплотнены. Интоксикация проявляется вялостью, беспокойством, снижением аппетита, срыгиванием, рвотой. Наблюдается геморрагический синдром в виде петехий, экхимозов, кровоточивости из мест инъекций.

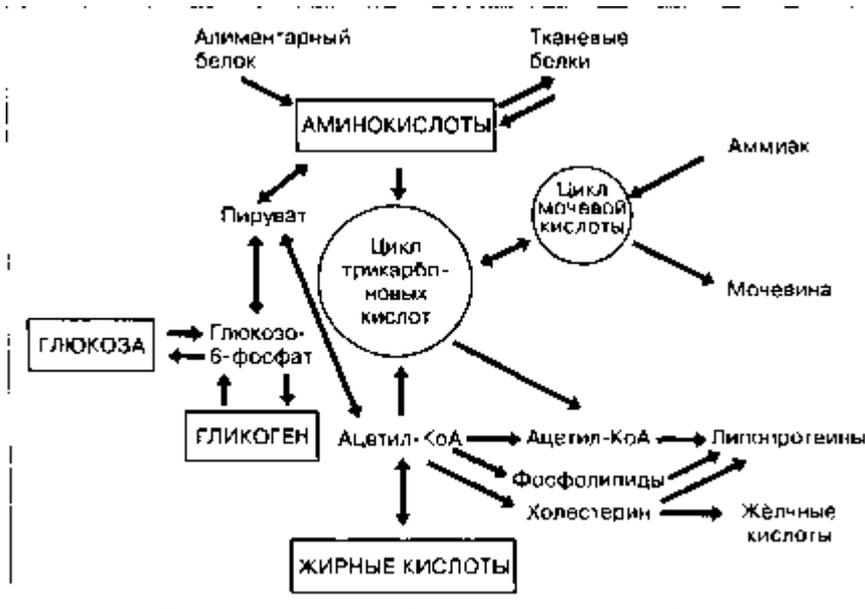
В крови повышено содержание конъюгированного билирубина и умеренно непрямого билирубина, уровень активности АлАТ возрастает в 3-5 раз, увеличиваются показатели тимоловой пробы, бетта-липопротеидов, при одновременном снижении протромбинового комплекса. О какой патологии можно думать?

Ответ:

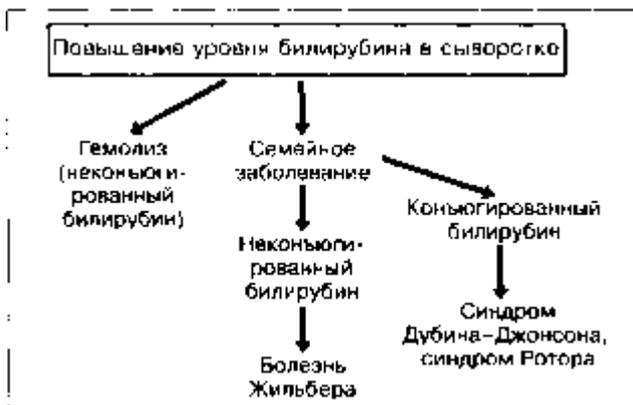
О манифестном врожденном гепатите

Новый инновационный педагогический метод преподавания

Метоболизм белков, углеводов и жиров в печени.(Диаграмма)



Диагностический алгоритм у больных с изолированным повышением уровня общего билирубина сыворотки (кластер).



Литература

1. Эффективная перинатальная помощь и уход. Руководство для неонатологов./ВОЗ и ЮНИСЕФ.2008 г.
2. Руководство по основам ухода за здоровым и больным новорожденным ребенком ./Подготовлено под редакцией профессора А.И.Камилова- 226 приказ-2009 г.
3. Решение проблем новорожденных. Руководство для врачей, медицинских сестер и акушеров. Департамент РЗ и исследований ВОЗ Женева.
4. Неонатология / Под ред. Н.Н.Володина, В.Н.Чернышова, Д.Н.Дегтярева- М. «Академия», 2005 г., 440 с.
5. Уход за новорожденными с желтухой. Методическое пособие. Салихова К.Ш, Ишниязова Н.Д., Ташкент 2012г.
6. Неонатология. / Под ред. Т.Л.Гомеллы, М.Д.Каннигам. / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995
7. Практическая неонатология. Мидлил В., Войцел Й. М., Медицина, 1986, пер. с чеш.- 272 с.
10. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание: Руководство Европейского Регионального Бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2002г.
11. Заболевания печени и желчных путей. Под ред. Ш.Шерлок и Дж.Дули.-Пер с англ.- Гэотар, Медицина - М.-1999.
13. Шабалов Н.П. Неонатология.- М.: «МЕДпресс-информ», 2004.- Т. 1, 2.