

# Синдром желтухи у новорожденных и детей первого года жизни



ассистент кафедры госпитальной  
педиатрии КГМУ, к.м.н.


Жданова С.И.



## Физиологическая желтуха


### новорожденных (повышение непр Вi)

- Транзиторное повышение Вi развивается у всех новорожденных в первые дни жизни , а желтушность кожных покровов - у 60-70 %
- Концентрация билирубина, при которой начинает визуализироваться желтуха, колеблется от *60 до 130* мкмоль/л (при меньшем уровне – у доношенных и при большем – у недоношенных – зависит от выраженности ПЖК)




## **Причины транзиторного повышения непрямого билирубина после рождения:**

- **1. Повышенное образование непр Vi:**
  - физиологическая полицитемия;
  - более короткая продолжительность жизни Er с фетальным Hb - 70-90 дней;
  - образование Vi из неэритроцитарных источников (миоглобин, пирролы, печеночный цитохром и др.)



## **Причины транзиторного повышения непрямого билирубина после рождения:**

- **2. Снижение функциональной способности печени к переработке непр В<sub>i</sub> :**
  - снижение захвата непр В<sub>i</sub>;
  - сниженная активность ГТФ (увеличивается на 50% в течении первой недели жизни и восстанавливается до уровня взрослых к 1,5 – 3 мес);
  - экскреции пр В<sub>i</sub> гепатоцитами;



## Причины транзиторного повышения непрямого билирубина после рождения:

- **3. Рециркуляция непрямого В<sub>i</sub> из кишечника в кровь:**
  - высокая активность  $\beta$ - глюкуронидазы в стенке кишечника;
  - поступление части крови через аранциев проток, минуя печень, в нижнюю полую вену;
  - стерильность кишечника и слабая продукция желчных пигментов;





## *Клинические критерии .*

### *Динамика желтухи:*

- появляется спустя 24–36 ч после рождения;
- нарастает в течение первых 3–4 дней жизни;
- начинает угасать с конца первой недели жизни;
- исчезает на второй–третьей неделе жизни.

### *Особенности клинической картины:*

- кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- общее состояние ребенка – удовлетворительное;
- не увеличены размеры печени и селезенки;
- обычная окраска кала и мочи.



## *Лабораторные критерии:*

- концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) – менее 51 мкмоль;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови:  $\leq 256$  мкмоль/л у доношенных,  $\leq 171$  мкмоль/л у недоношенных;
- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%;
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.


## *Клинические критерии ГБН:*

- появляется в первые 24 ч после рождения (обычно – первые 12 часов);
- нарастает в течение первых 3–5 дней жизни;
- начинает угасать с конца первой-начала второй недели жизни;
- исчезает к концу третьей недели жизни.
- кожные покровы при АВ0-конфликте, как правило, ярко желтые, при Rh-конфликте могут иметь лимонный оттенок (желтуха на бледном фоне);
- общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии (от удовлетворительного до тяжелого);
- в первые часы и дни жизни, как правило, отмечается увеличение размеров печени и селезенки;
- обычно – нормальная окраска кала и мочи, на фоне фототерапии может быть зеленая окраска стула и кратковременное потемнение мочи.



## ■ *Лабораторные критерии ГБН:*

- концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) – при легких формах иммунологического конфликта по Rh и во всех случаях АВ0-несовместимости  $\leq 51$  мкмоль/л; при тяжелых формах иммунологического конфликта по Rh и редким факторам – существенно выше 51 мкмоль/л;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови в легких случаях – на нижней границе нормы, в тяжелых – существенно снижена;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни больше 5,1 мкмоль/л/час, в тяжелых случаях – более 8,5 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови:  $> 256$  мкмоль/л у доношенных,  $> 171$  мкмоль/л у недоношенных;
- общий билирубин крови повышается преимущественно за счет непрямой фракции, относительная доля прямой фракции составляет менее 20%;
- снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов повышение количества ретикулоцитов в клинических анализах крови в течение 1-й нед жизни.



*Клинические критерии желтух при нарушении  
конъюгации:*

*динамика желтухи:*

- появляется обычно не ранее 24 ч после рождения;
- продолжает нарастать после 4-х сут жизни;
- не угасает до конца 3-й нед жизни;

*Особенности клинической картины:*

- кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- общее состояние ребенка обычно –  
удовлетворительное,  
при выраженной гипербилирубинемии – может  
ухудшаться;
- нет увеличения размеров печени и селезенки;
- обычная окраска кала и мочи.



## ■ *Лабораторные критерии:*


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




### *Лабораторные критерии:*

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



- 
- **Основными клиническими особенностями гипербилирубинемии, связанной с инфекционным, токсическим или метаболическим поражением печени являются:**
  - • раннее появление желтухи и волнообразный характер желтухи;
  - • увеличение печени и селезенки;
  - • раннее появление геморрагического синдрома;
  - • непостоянный характер ахолии стула; темно-желтая моча;
  - • биохимический синдром холестаза (повышение прямой фракции билирубина  $> 20\%$ , ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-ЛПД, желчных кислот);
  - • выраженное повышение АЛТ, АСТ; (чаще отношение АЛТ/АСТ  $> 1$ );
  - • нарушение синтетической функции печени (снижение концентраций альбумина, фибриногена, ПТИ  $< 80\%$ );
  - • визуализация желчного пузыря при УЗИ;
  - • вовлечение в патологический процесс других органов и систем с развитием характерного для той или иной инфекции, метаболического или эндокринного нарушения, симптомокомплекса.





# **Клинико-лабораторная классификация неонатальных желтух:**

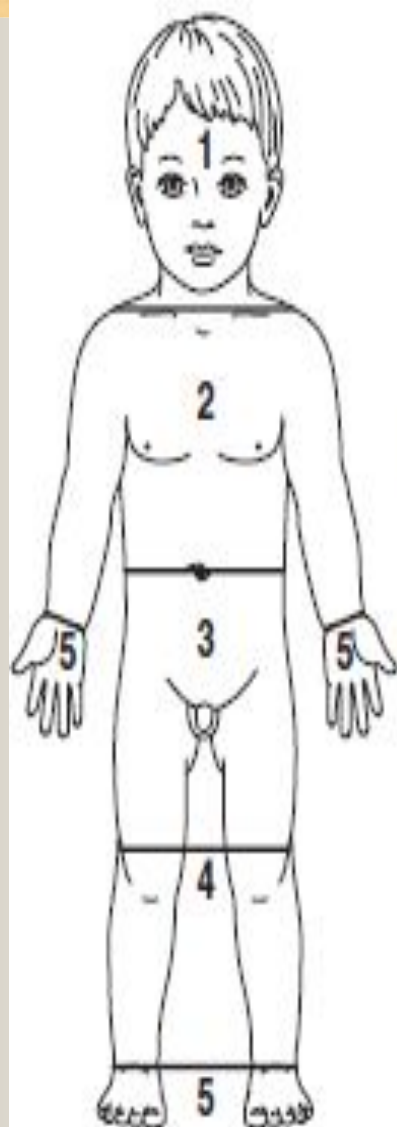
- **Желтухи с непрямой гипербилирубинемией;**
- **Желтухи с прямой гипербилирубинемией**



# Желтухи с непрямой гипербилирубинемией:

## ■ Гемолитические анемии:

- ГБН по АВО и Rh;
- Наследственные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз), гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, талассемии) и эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.);
- Приобретенные (инфекционные, лекарственные, микроангиопатические);
- Иммунопатологические болезни матери (аутоиммунная гемолитическая анемия, красная волчанка);
- Витамин Е дефицитная анемия и неонатальный пикноцитоз;



**Таблица 2. Диапазон уровня билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи.**

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



## **Желтухи с непрямой гипербилирубинемией:**

- **Полицитемия;**
- **Гематомы и синдром заглоченной крови;**
- **Дети от матерей с сахарным диабетом;**
- **Наследственные:**
  - Дефект захвата билирубина гепатоцитами (синдром Жильбера);
  - Дефекты конъюгации билирубина (синдромы Криглера-Наяра I и II типов, Жильбера);
  - Синдром Люцея-Дрискола;
  - Симптоматические при гипотиреозе и др. эндокринопатиях, галактоземии, и др. аномалиях обмена веществ;





## **Желтухи с непрямой гипербилирубинемией:**

- **Пониженное удаление  $V_i$  из кишечника и повышенная энтерогепатическая циркуляция  $V_i$ :**
  - Желтуха при пилоростенозе;
  - Желтуха при мекониальном илеусе;
  - Желтуха при непроходимости кишечника;
- **Желтухи смешанного генеза с доминированием одного из компонентов:**
  - Транзиторная желтуха новорожденных;
  - Неонатальная желтуха недоношенных;
  - Желтуха грудного вскармливания;
  - Желтуха от материнского молока (Ариаса);
  - Сепсис;
  - Внутриутробные инфекции;





## **По данным D.K.Stevenson, F.A. Oski (1998)**


- **У 10-30% детей, находящихся на грудном вскармливании, на 2-6 неделе жизни отмечаются желтуха, а гипербилирубинемия сохраняется до 3 мес.**

## ■ Желтуха грудного вскармливания:


- Голодание;
- Дефицит жидкости;
- Большая МУМТ;
- активности  $\beta$ -глюкуронидазы в кишечнике;
- Длительность – более 3-х недель, уровень  $V_i$  - более 205 мкмоль/л;
- Частота – 12-13%

## ■ Желтуха от материнского молока (Ариаса):

- ↑ в составе женского молока БАВ, угнетающих активность ГТФ (прегнандиол, липопротеиновая липаза, незэстерифицированные длинноцепочечные жирные кислоты);
- активности  $\beta$ -глюкуронидазы в кишечнике;
- Длительность – 9 нед (3 нед – 3 мес), макс. уровень  $V_i$  – до 291 мкмоль/л на 8-15 день;
- частота- 2-4 %



**ЖГВ и ЖММ – диагнозы,  
выставляемые только после  
исключения  
идентифицируемых  
патологических желтух  
новорожденных**



**Показания к ФТ и ЗПК у детей 24-168 часов жизни  
в зависимости от массы тела при рождении**


<b>Масса при рождении</b>	<b>Фототерапия</b>	<b>ЗПК</b>
<b>&lt; 1500 г</b>	<b>85-140 мкмоль/л</b>	<b>220-275 мкмоль/л</b>
<b>1500-1999 г</b>	<b>140-200 мкмоль/л</b>	<b>275-300 мкмоль/л</b>
<b>2000-2500 г</b>	<b>190-240 мкмоль/л</b>	<b>300-340 мкмоль/л</b>
<b>&gt;2500 г</b>	<b>255-295 мкмоль/л</b>	<b>340-375 мкмоль/л</b>



# **Факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии:**

- Гемолитическая анемия;
- Оценка по Апгар на 5 мин <4 баллов;
- Ухудшение неврологического статуса на фоне гипербилирубинемии;
- Генерализованное инфекционное заболевание;
- Гипоксемия;
- Ацидоз;
- Гипопротеинемия;
- Охлаждение –менее 35°C




- 
- По данным Hansen TW (1997) ФТ мощностью от 11 до 14 мкВт/см<sup>2</sup>/нм удалось снизить билирубин крови более чем на 10 мг/дл от 2 до 5 часов у 4-х новорожденных с изначальным уровнем НБ 30 мг/дл и даже более. Авторы делают вывод, что интенсивная ФТ может полностью устранять потребность в ЗПК.



## *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 ч;
- 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.




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

- **Инфузионная терапия** (токсическим действием обладает только непр  $V_i$  и его уровень не может быть снижен в/в введением глюкозы );
- **Назначение фенобарбитала;**
- **Гепатопротекторы**



## **Показания к инфузионной терапии у детей с непрямой гипербилирубинемией:**


- **Рвота и срыгивания;**
- **Невозможность восполнения потери жидкости при проведении ФТ энтеральным путем (суточный объем повышается на 10-20%);**
- **Наличие других состояний, требующих проведение инфузионной терапии**



# **Желтухи с прямой гипербилирубинемией**

- **Внепеченочный холестааз:**
  - **Атрезия внепеченочных желчных протоков;**
  - **Киста общего желчного протока;**
  - **«Желчные пробки» или камни желчного протока;**
  - **Сдавление общего желчного протока;**






# Желтухи с прямой гипербилирубинемией

- **Внутрипеченочный холестаза:**
  - 1. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (ПСВХ);
    - *II тип – синдром Байлера;*
    - *I тип – болезнь Байлера;*
    - *III тип – дефицит MDR3 – гена;*
  - 2. Доброкачественный семейный внутрипеченочный холестаза;




## Желтухи с прямой гипербилирубинемией:

- 3. Метаболические нарушения:
  - Дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина;
  - Галактоземия;
  - Тирозинемия;
  - Фруктоземия;
  - Нарушение синтеза желчных кислот вследствие дефицита ферментов;
  - Пероксисомальная недостаточность (синдром Цельвегера);
  - Болезнь Нимана-Пика тип С;
  - Митохондриальная недостаточность;
  - Неонатальный гемохроматоз;



# Желтухи с прямой гипербилирубинемией

- 4. Инфекционные заболевания (вирусные, бактериальные, вызванные простейшими);
- 5. Эндокринные нарушения:
  - *Гипопитуитаризм;*
  - *Гипотиреоз;*
- 6. Хромосомные нарушения (трисомия 13,17,18 хромосом);
- 7. Холестаза, связанный с ППП;
- 8. Холестаза, вызванный токсическим действием лекарственных препаратов;



# Желтухи с прямой гипербилирубинемией

- 9. Другие:
  - *Синдром Аладжиля;*
  - *Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков;*
  - *Перинатальный склерозирующий холангит;*
  - *Идиопатический неонатальный гепатит*

# Диф. диагностика между внепеченочным и внутрипеченочным холестазом у новорожденных (Дегтярева А.В. 2002)

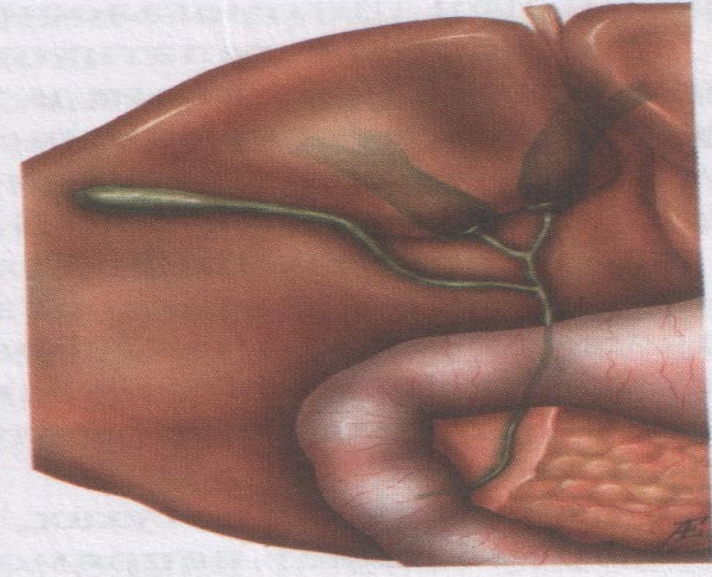
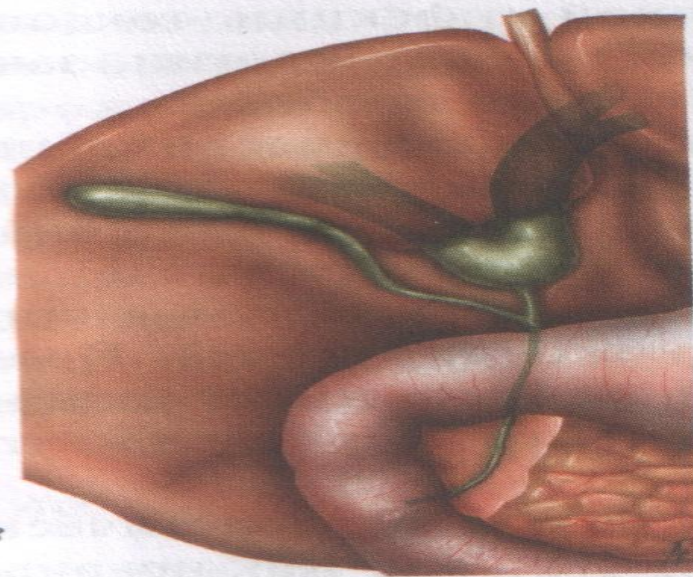
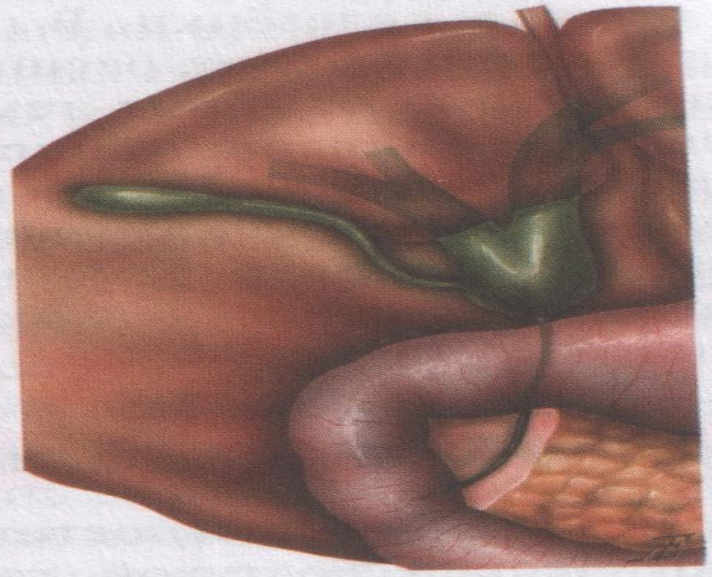
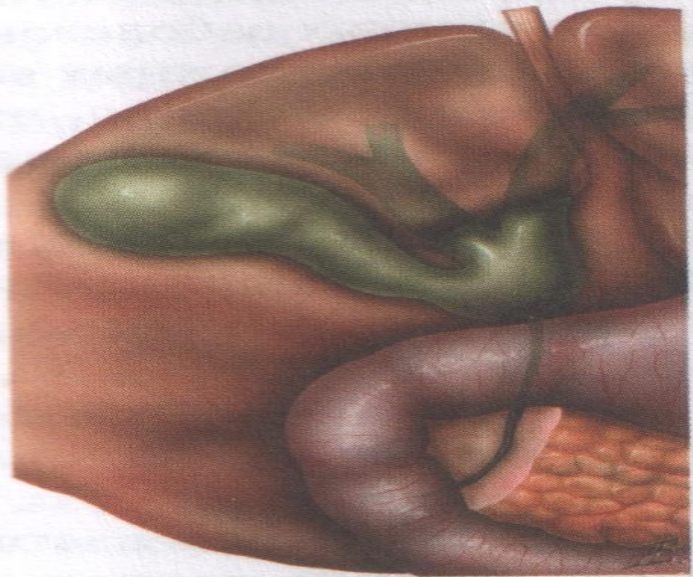
Тип холестаза	Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз
Показатели:		
Стойкость ахолии стула	постоянная	непостоянная
Уровень ГГТ крови	↑ ↑ ↑	↓ или ↑
Визуализация ЖП при УЗИ	не визуализируется	визуализируется





# **Внепеченочный холестаз:**

- **Атрезия внепеченочных желчных протоков;**
- **Киста общего желчного протока;**
- **Синдром сгущения желчи;**
- **«Желчные пробки» и/или камни общего желчного протока**





# Диф. диагностика между внепеченочным и внутрипеченочным холестазом у новорожденных (Дегтярева А.В.2002)

Тип холестаза	Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз
Показатели:		
Стойкость ахолии стула	постоянная	непостоянная
Уровень ГГТ крови	↑ ↑ ↑	↓ или ↑
Визуализация ЖП при УЗИ	не визуализируется	визуализируется



## **НЕПОСТОЯННАЯ АХОЛИЯ СТУЛА, ↓ ГГТП, ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЖЕЛ. ПУЗЫРЯ ПРИ УЗИ**


### **Внутрипеченочный холестаз:**

- **Из-за нарушения синтеза желчных кислот**
  - Ферментопатии (ТНСА-синдром, дефицит 3-оксистероид-5 $\alpha$ -редуктазы)
  - Пероксисомальная недостаточность (структурные (синдром Цельвейгера) и функциональные нарушения пероксисом)
- **Из-за нарушения экскреции желчных кислот**
  - прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ)
    - 1 тип (болезнь Байлера)
    - 2 тип (синдром Байлера)
  - Рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

# **НЕПОСТОЯННАЯ АХОЛИЯ СТУЛА, ↑ ГГТП, ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЖЕЛ. ПУЗЫРЯ ПРИ УЗИ**

- **Инфекционные факторы** (вирусы, бактерии, простейшие)
- **Эндокринные нарушения**
  - Гипопитуитаризм
  - гипотиреоз
- **Моногенные нарушения**
  - дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина
  - Тирозинемия
  - Галактоземия
  - неонатальный гемохроматоз (первичный)
  - синдром Алажиля
  - несиндромальная форма гипоплазии желчных протоков
- **Хромосомные нарушения** (трисомия 13, 17, 18-хромосом)
- **Полное парентеральное питание**
- **Токсическое действие лекарственных препаратов**
- **Идиопатический неонатальный гепатит**
- **Транзиторный синдром холестаза**





**Диф. диагностика между  
заболеваниями, проявляющимися  
внутрипеченочным холестазом с ↑ГГТ**

- **1. Нет нарушения общего состояния и патологических изменений со стороны других органов:**
  - дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина
  - синдром Алажиля
  - несиндромальная форма гипоплазии желчных протоков
  - ПСВХ III типа – дефицит MDR3 гена
  - Неонатальный склерозирующий холангит



# Синдром Алажилъ

**Синдром внутрипеченочного холестаза-90-100%**

**Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков.**

**Отношение желчных протоков к портальным трактам  
менее 0,6 (норма 0,9)**

**Задний эмбриотоксон 89%**

**ВПС (периферический стеноз легочной артерии)- 90-97%**

**Внутриутробная гипотрофия -90-99%**

**Изменения со стороны почек - 20-30%**

**Нарушения полового развития и высокий голос – 15-30%**

**Нейроваскулярные нарушения – 15%**

**Стеноз/атрезия тонкой кишки – 7%**

**Нарушения умственного развития–0.5%**

# Диф. диагностика между внутрипеченочным холестазом с ↑ГГТ

(есть нарушения общего состояния )

## ■ Эндокринные нарушения

- Гипопитуитаризм
- Гипотиреоз

## ■ Метаболические нарушения:


- Тирозинемия
- Галактоземия
- Фруктоземия
- Болезнь Вольмана
- Болезнь Андерсена
- Неонатальный гемохроматоз
- Болезнь Нимана-Пика – тип С
- Митохондриальная недостаточность

## ■ Хромосомные нарушения (трисомия 13, 17, 18-хромосом)

■ Полное парентеральное питание


■ Токсическое действие лекарственных препаратов

■ Идиопатический неонатальный гепатит



# **Симптоматическое лечение синдрома холестаза:**


- **Урсодезоксихолевая кислота  
(урсофальк, урсосан)**
- **Лечебные питательные смеси с  
СЦТ;**
- **Коррекция дефицита  
жирорастворимых витаминов  
микроэлементов**



## **Урсодезоксиохолевая кислота (УДКХ) – 10-30 мг/кг/сут;**


- **нетоксичная третичная желчная кислота – холекинетической и гепатопротективной активностью – при всех холестазах,**
- **кроме – АЖВП, кисты холедоха, нарушения синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии**





# Лечебное притание: особенности у детей с холестазаом

- Увеличение белковой и калорийной нагрузки на 15- 20%;
- Содержание в диете среднецепочечных триглицеридов - СТЦ;
- Смеси – Хумана с СТЦ, Прегистимил(55%) , Альфаре (50% СТЦ)
- Если получает грудное молоко – Креон 1000 ЕД/кг/сут



# **Дозы витаминов, рекомендуемые больным с синдромом холестаза** (Duncan R Parenteral Nutrition for Neonates, 2002)

<b>Название</b>	<b>Доза</b>	<b>Путь введения</b>	<b>Кратность</b>
<b>Вит Д</b>	<b>800-1200 МЕ</b>	<b>per os</b>	<b>1 раз в сут</b>
<b>Вит А</b>	<b>2500-5000 МЕ</b>	<b>per os</b>	<b>1 раз в сут</b>
<b>Вит Е</b>	<b>50-120 МЕ/сут</b>	<b>В/м per os</b>	<b>1 раз в 2 нед</b>
<b>Вит К</b>	<b>1 -2 мг/кг/сут</b>	<b>В/м per os</b>	<b>1-2 раз в нед</b>

# Дозы микроэлементов, рекомендуемые больным с синдромом холестаза

Название	Доза	Путь введения	Кратность
Кальций	50 мг/кг	per os	1 раз в сут
Фосфор	25 мг/кг	per os	1 раз в сут
Цинк (цинк сульфат)	1 мг/кг	per os	1 раз в сут



**Спасибо за внимание!**