

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_i :**
 - снижение захвата непр В_i;
 - сниженная активность ГТФ (увеличивается на 50% в течении первой недели жизни и восстанавливается до уровня взрослых к 1,5 – 3 мес);
 - экскреции пр В_i гепатоцитами;



Причины транзиторного повышения непрямого билирубина после рождения:

■ 3. Рециркуляция непрямого В_i из кишечника в кровь:

- высокая активность β - 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: ≤ 256 мкмоль/л у доношенных, ≤ 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 ≤ 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;

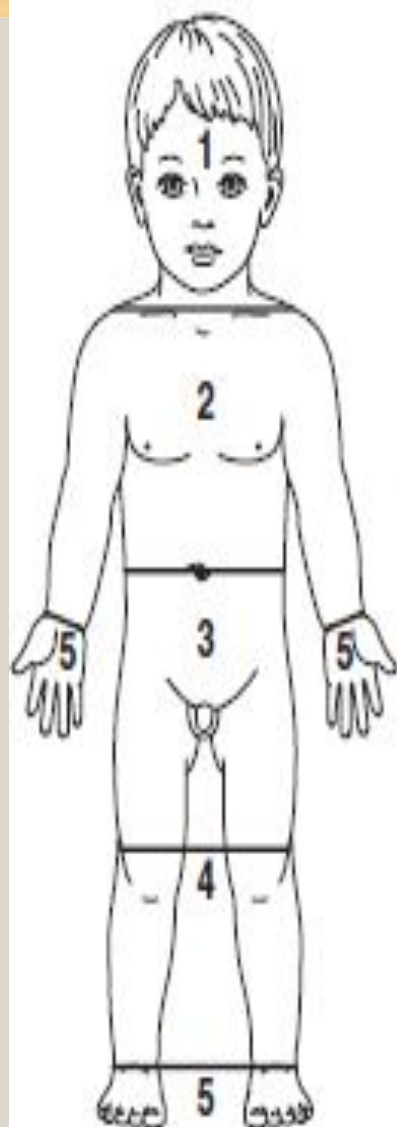


Таблица 2. Диапазон уровня билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи.

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 β -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 β -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**

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



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/см²/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 α -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*

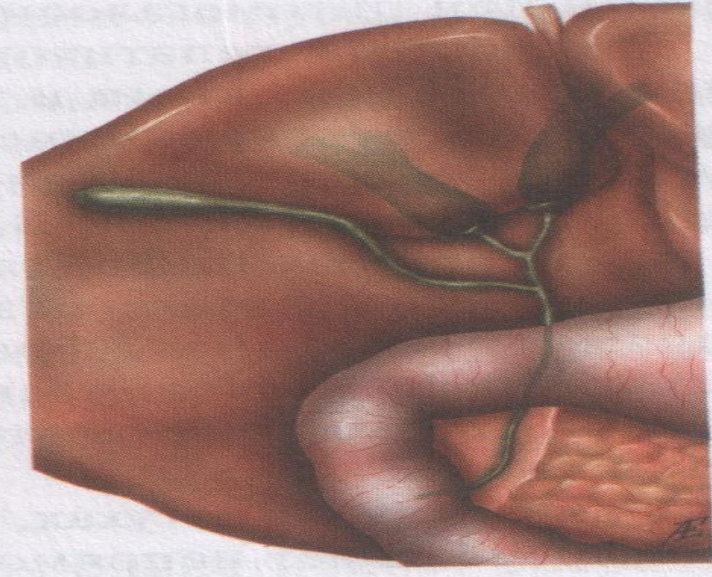
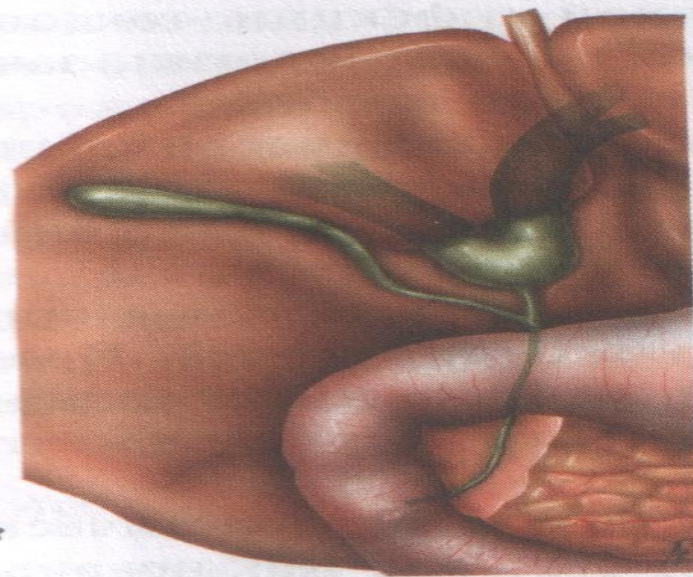
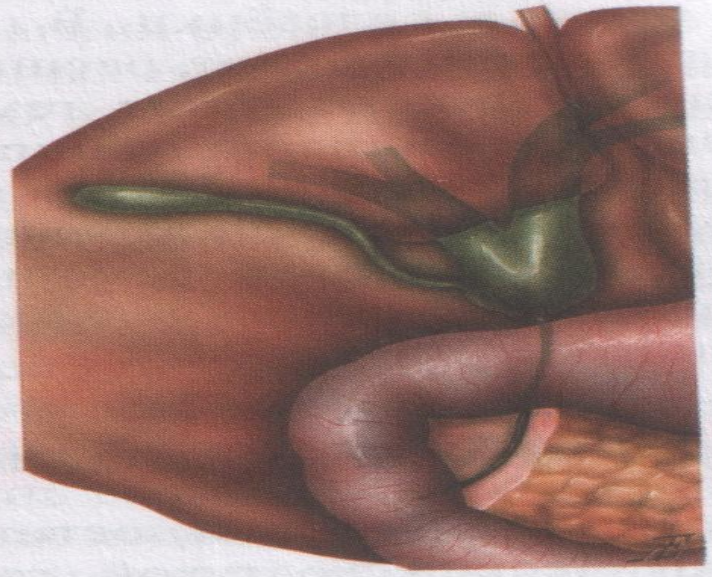
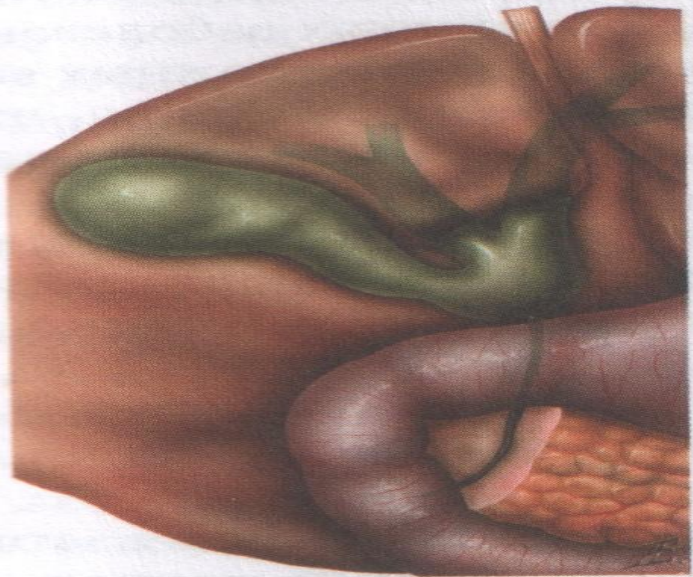
Диф. диагностика между внепеченочным и внутрипеченочным холестазом у новорожденных (Дегтярева А.В. 2002)

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 α -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 α 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 α 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**




Урсодезоксихолевая 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)

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

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!