Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Лекция № 24

для студентов 6 курса, обучающихся по специальности 31.05.02 - Педиатрия

Желтухи новорожденных

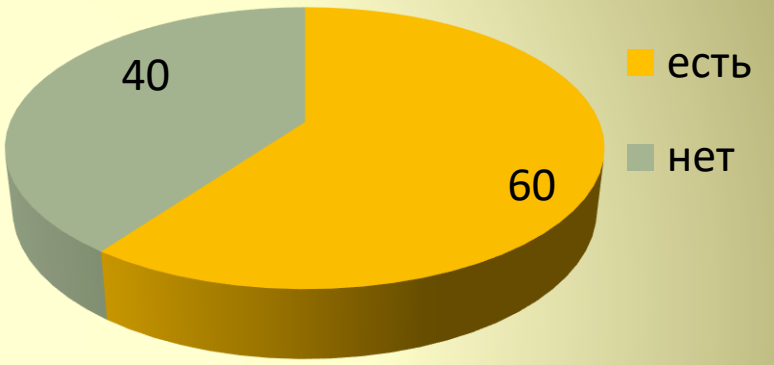
Доцент кафедры детских болезней с курсом ПО, к.м.н. Прокопцева Н.Л.

2020 г.

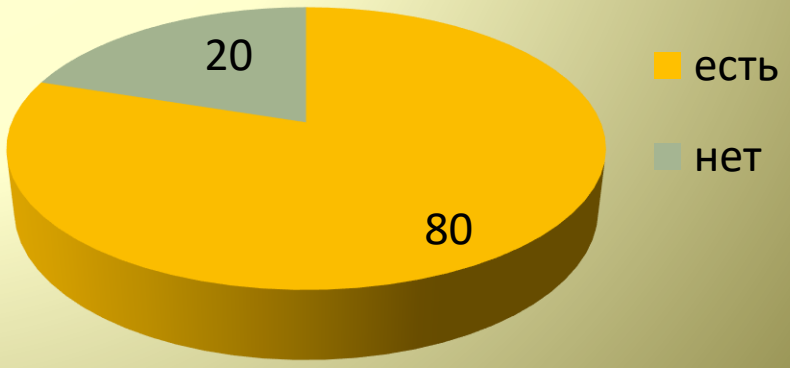
Актуальность

- Высокая частота встречаемости желтух у новорожденных:
  - *они отмечаются на первом месяце жизни у 60% доношенных*
  - *и 80% недоношенных детей,*
- В некоторых случаях требуют срочных лечебных мероприятий, т. к. билирубин является нейротоксическим ядом и при определенных условиях вызывает билирубиновую энцефалопатию.

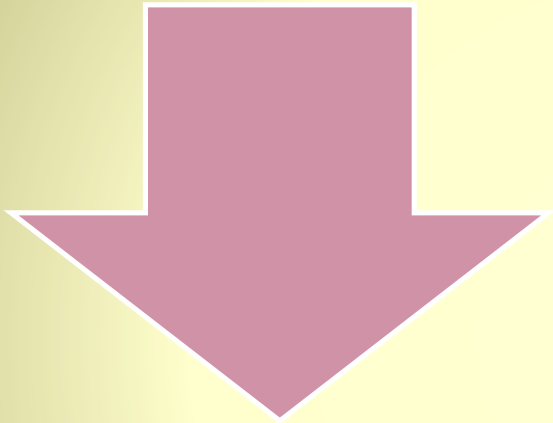
Желтуха у доношенных новорожденных (%)



Желтуха у недоношенных новорожденных (%)



В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер и не требует лечения, **НО**



Может быть симптомом многих заболеваний и запоздалое лечение может привести к летальному исходу или тяжелой инвалидизации

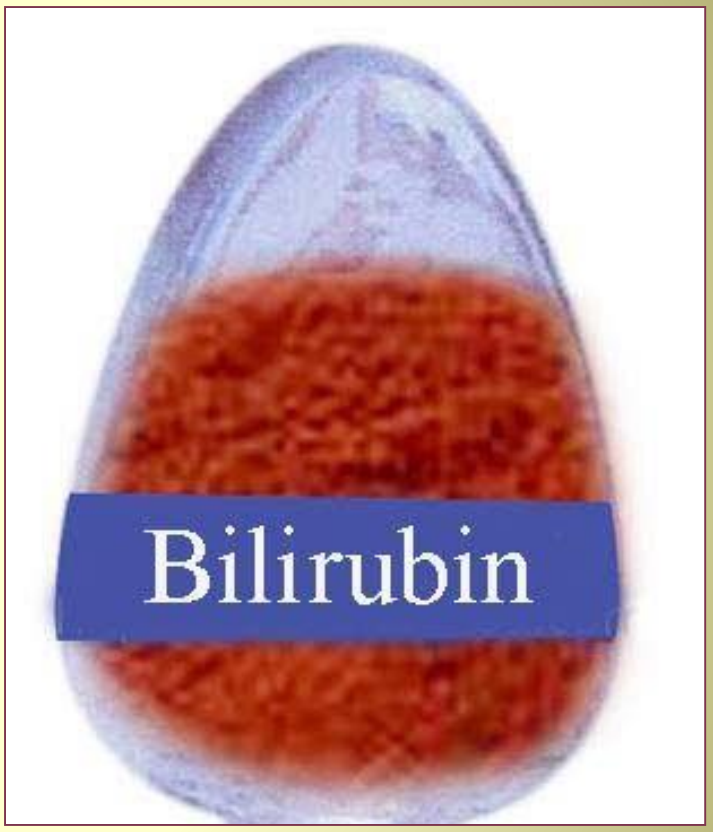
Является самой частой причиной необоснованного и длительного лечения с использованием инвазивных методов и большого количества лекарственных препаратов

План лекции

- Звенья билирубинового обмена и его особенности у новорожденных детей
- Факторы, предполагающие к нарушениям обмена билирубина в неонатальном периоде
- Основные причины развития желтух у детей данного возраста
- Методы исследования гепатобилиарной системы, которые могут быть использованы в неонатологии
- Алгоритмы дифференциальной диагностики различных вариантов неонатальных желтух
- Подходы к рациональному ведению новорожденных детей с гипербилирубинемиями

Что такое билирубин?

- Билирубин – это пигмент желто-красного цвета. Образование его в организме происходит главным образом из гемоглобина крови.
- Билирубин в организме существует в двух основных формах:
  - *Непрямой билирубин.*
  - *Прямой билирубин.*
- Прямой и непрямой билирубин суммарно составляют билирубин общий.

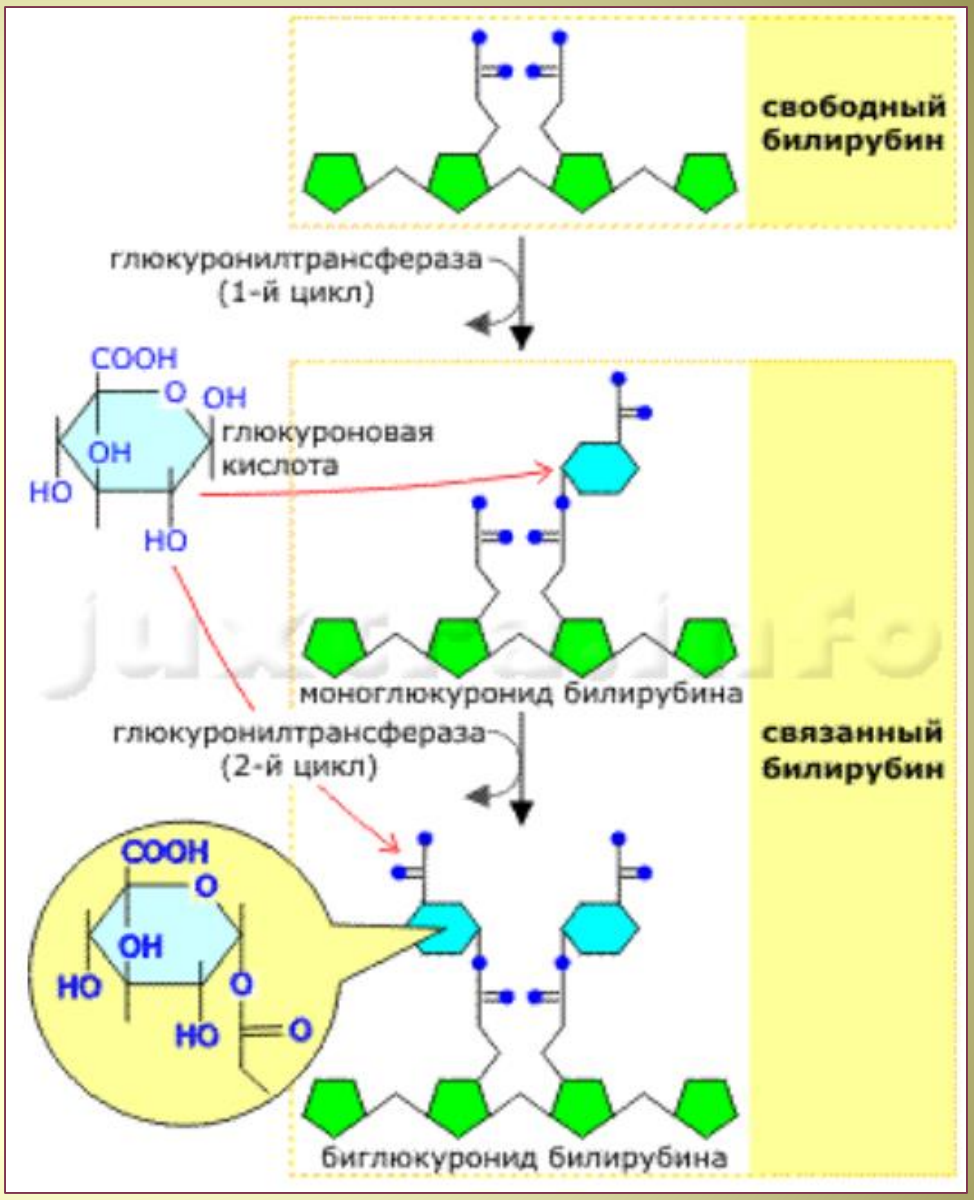


общий билирубин = прямой билирубин + непрямой билирубин

Формы билирубина имеют еще другие названия:

- Непрямой билирубин
  - неконъюгированный
  - свободный
- Прямой билирубин
  - конъюгированный
  - связанный

- Непрямой билирубин является предшественником прямого.
- Прямой билирубин представляет собой соединение непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.
- Билирубин может быть связан с одной молекулой глюкуроной кислоты (МГБ) или с двумя (ДГБ)



неконъюгированный билирубин + глюкуроновая кислота = конъюгированный билирубин

Индентификация «прямого» и «непрямого» билирубина

A. A. H. van den Bergh, датский врач
1869—1943

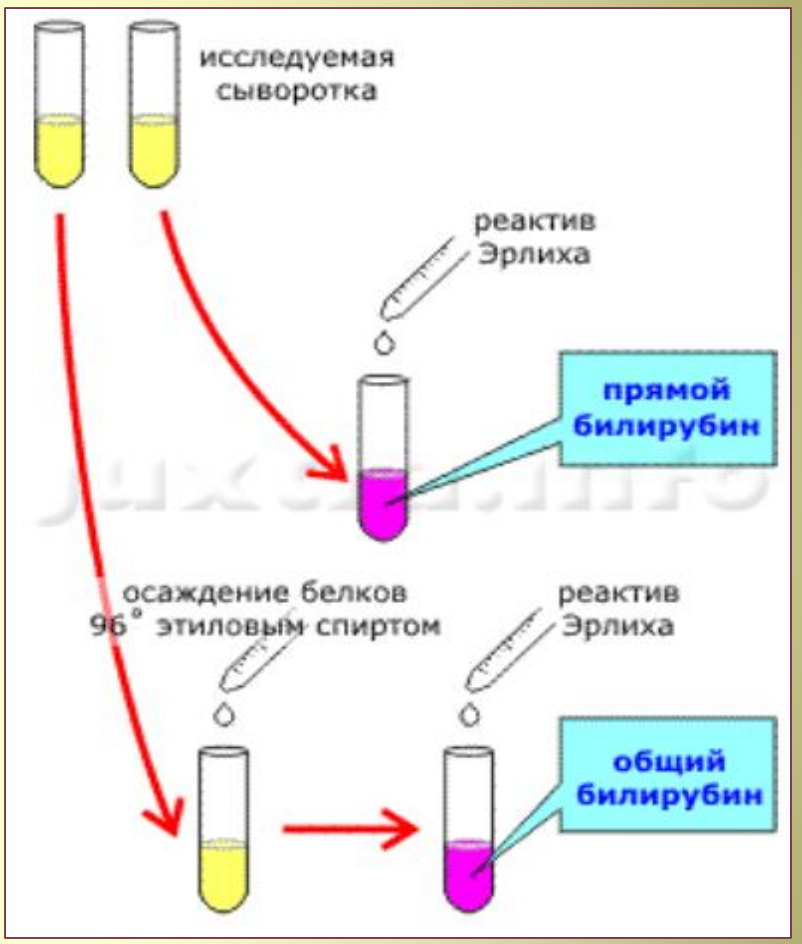
Ван ден Берг разработал в 1916 году реакцию идентификации билирубина в сыворотке крови при помощи реактива Эрлиха

- Неконъюгированный билирубин в сыворотке крови находится в связи с альбумином.
- Из-за этого реактив Эрлиха с ним не может взаимодействовать.
- Реактив Эрлиха взаимодействует только с конъюгированным билирубином, который не связан с альбумином.

Реакция Ван ден Берга

Первый этап – определение прямого билирубина

Второй этап – определение общего билирубина



непрямой билирубин = общий билирубин – прямой билирубин

Свойства билирубина

Непрямой билирубин	Прямой билирубин
• водонерастворим • хорошо растворяется в жирах • накапливается в жировой ткани, а также в богатой липидами мозговой ткани • является токсичным веществом • не может в неизмененном виде выводится из организма с биологическими жидкостями • выводится из организма только посредством трансформации в прямой билирубин	• значительно менее токсичен • хорошо растворим в воде • выводится из организма с биологическими жидкостями (с желчью через кишечник и в небольшом количестве с мочой через почки) • при его избыточной концентрации он склонен к кристаллизации и образованию билирубиновых камней в желчном пузыре

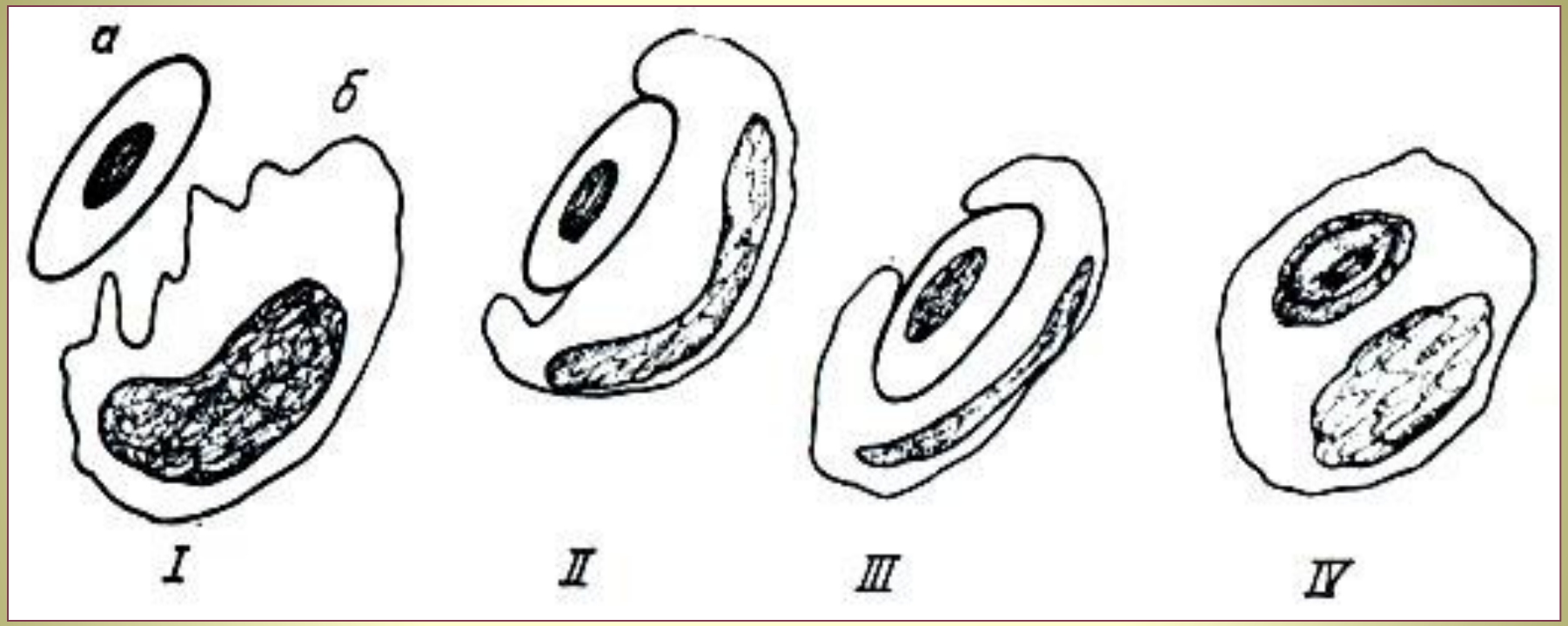
Образование билирубина происходит только из гемсодержащих веществ:

- гемоглобин (75-85%)
- миоглобин
- цитохромы

Продолжительность жизни эритроцитов

- у взрослых - 110-120 дней
- у доношенных новорожденных - 80-90 дней
- у недоношенных – 40-60 дней

Фагоцитоз эритроцита макрофагом

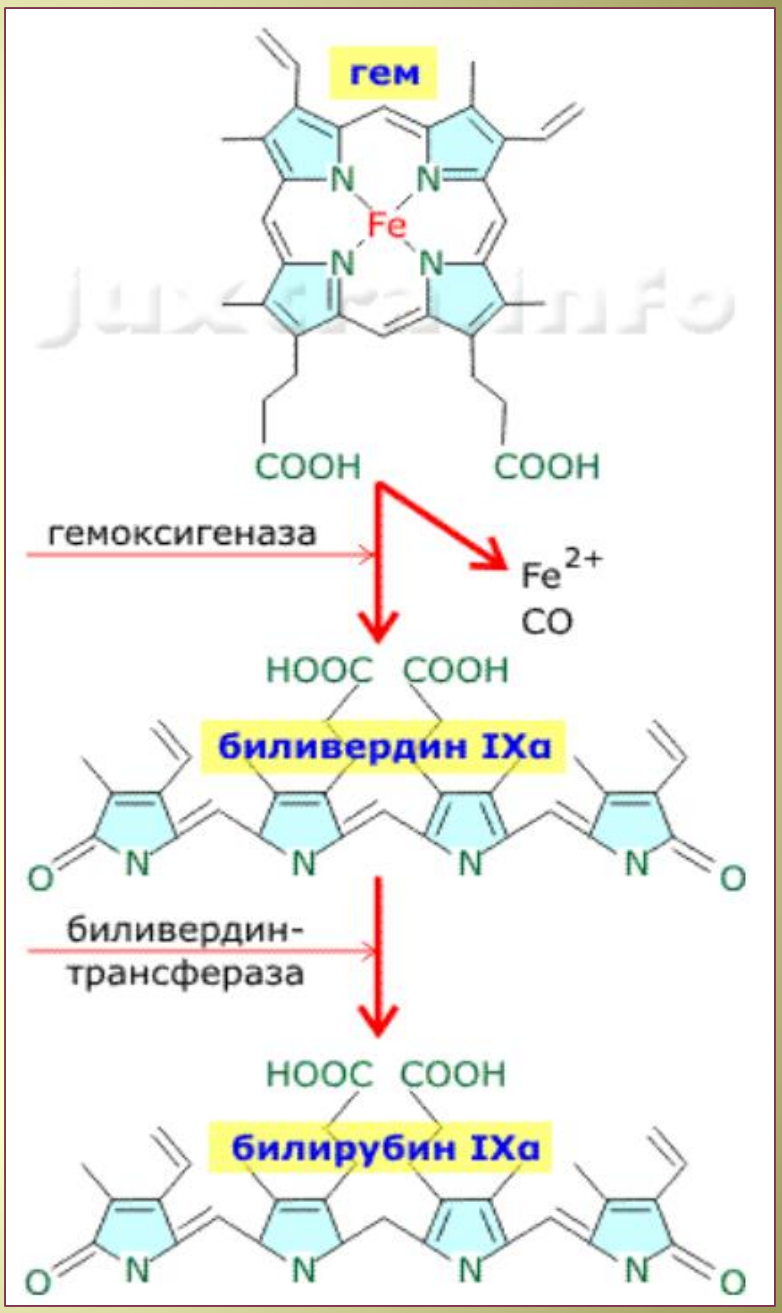


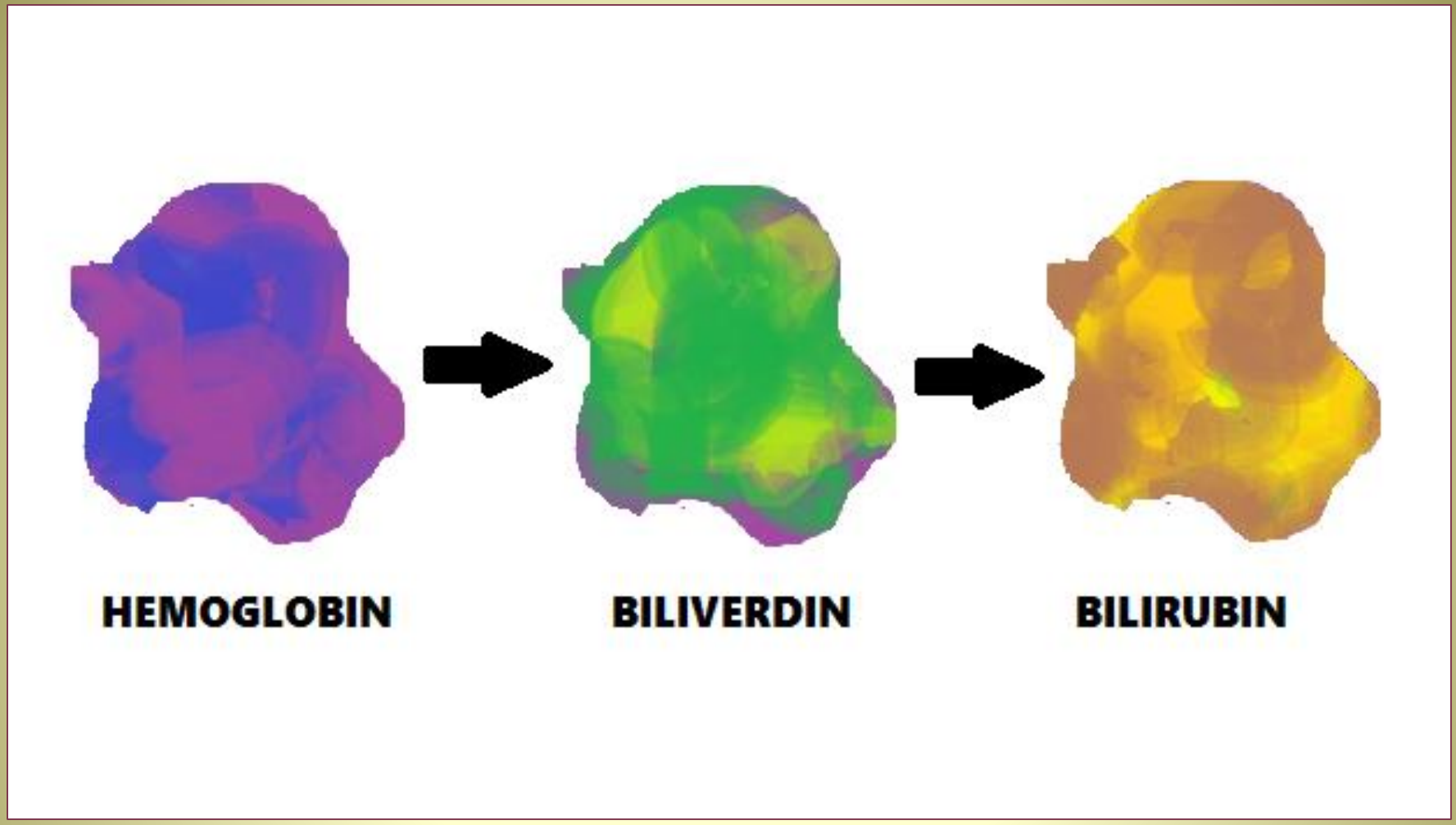
- устаревшие эритроциты поглощаются макрофагами
- внутри макрофага происходит их распад и последующее расщепление гемоглобина на гем, и глобин

СЕЛЕЗЁНКА - КЛАДБИЩЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Образование билирубина из гемоглобина:

- гем при участии фермента ***гемоксигеназы*** отщепляет атом железа и окись углерода и превращается в промежуточное вещество **биливердин**
- биливердин при помощи фермента ***биливердинтрансферазы*** трансформируется в **непрямой билирубин**

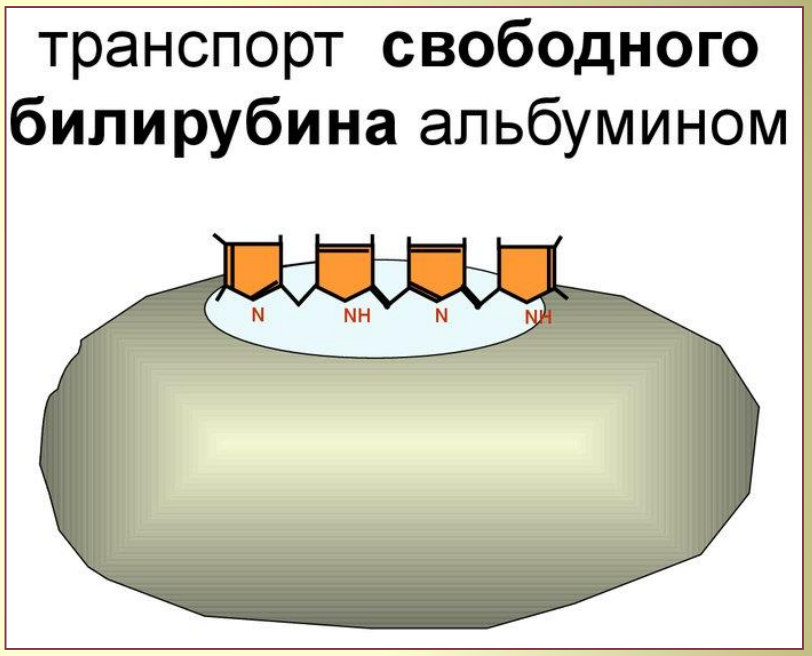




- Последовательным превращением гема в зеленый беливердин, а затем в оранжевый билирубин объясняется изменение цвета синяков после ушибов от темно-синего в сине-зеленый, а затем в желтый.

Доставка билирубина к печени

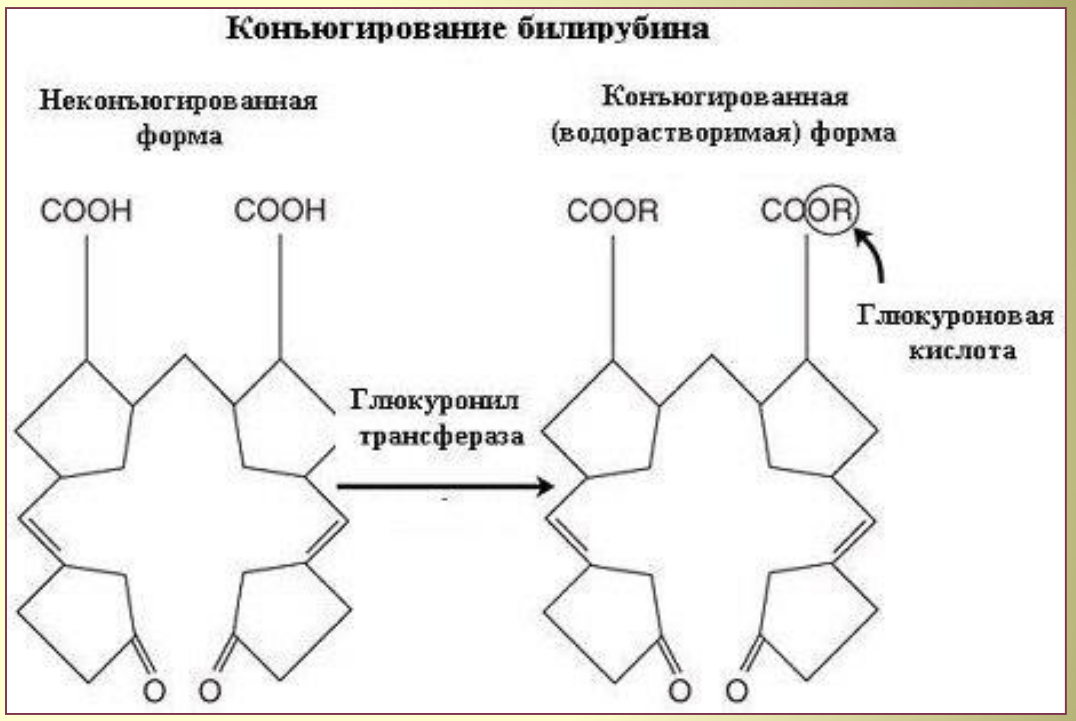
- Образовавшийся в макрофагах и поступивший в кровь НБ вступает во временную связь с альбумином.
- Альбумин транспортирует НБ к клеткам печени.
- В связи с альбумином НБ теряет свои токсические свойства.



- Альбумин является транспортной системой многих веществ – «конкурентов» билирубина за связь с альбумином .

Конъюгация билирубина

- На уровне мембраны гепатоцита НБ отделяется от альбумина и активно переносится внутрь печеночной клетки с помощью специфического белка – лигандина.
- В печеночных клетках происходит процесс связывания НБ с глюкуроновой кислотой и превращение его таким образом в прямой.
- Процесс конъюгации непрямого НБ с глюкуроновой кислотой катализируется ферментом глюкуронилтрансферазой.



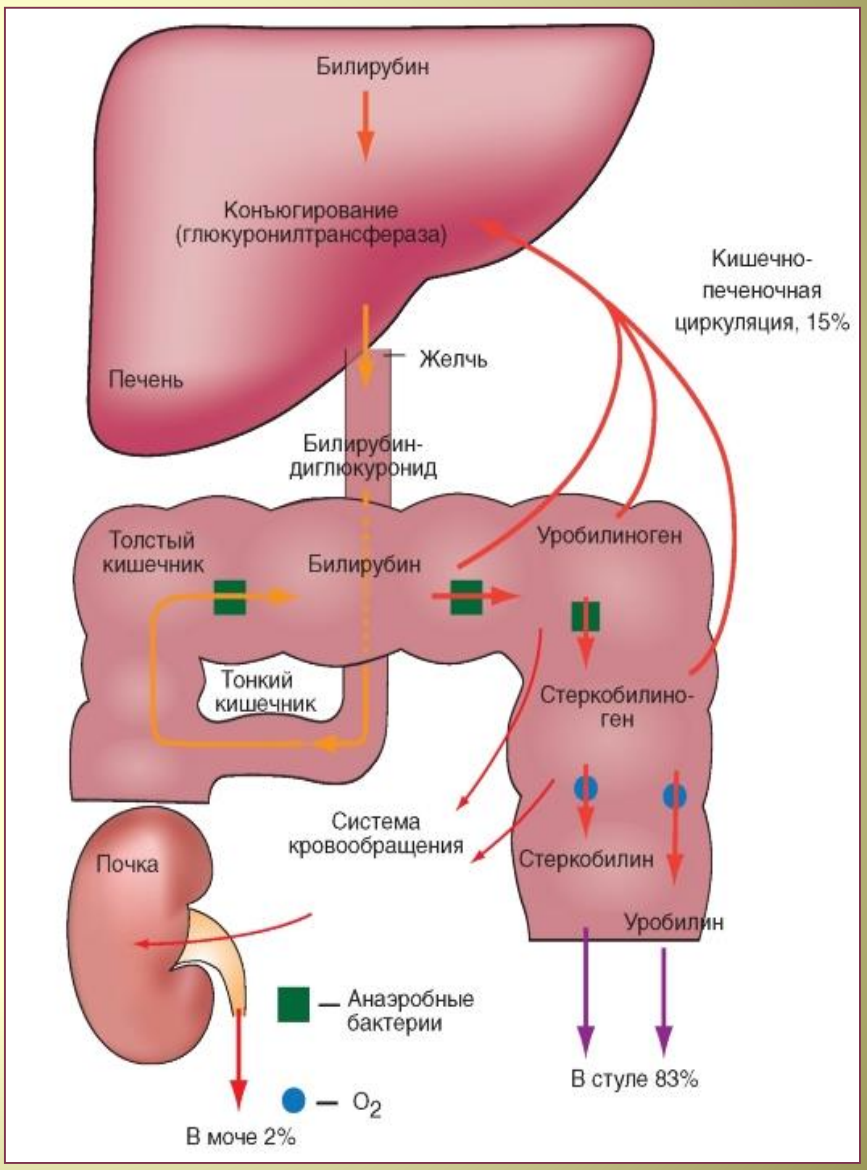
Реакция конъюгации требует достаточного количества кислорода, энергии и глюкозы.

Превращение непрямого билирубина в прямой

Целый ряд веществ конкурируют с НБ в ферментативных реакциях и способны полностью вытеснить последний из метаболического процесса.

Трансформация билирубина в кишечнике

- ПБ поступает с желчью в тонкую кишку.
- Под воздействием фермента β-глюкоронидазы, выделяемой кишечной стенкой, часть ПБ подвергается деконъюгации с образованием НБ, который вновь всасывается в кровь.
- Под влиянием ферментов кишечной флоры основная часть ПБ в результате серии реакций восстановления трансформируется в целый ряд веществ под общим названием «уробилиноиды».
- Важнейшими из них являются стеркобилиноген и уробилиноген, которые в итоге трансформируются в конечные пигментные продукты – стеркобилин и уробилин, имеющие оранжево-коричневый цвет.

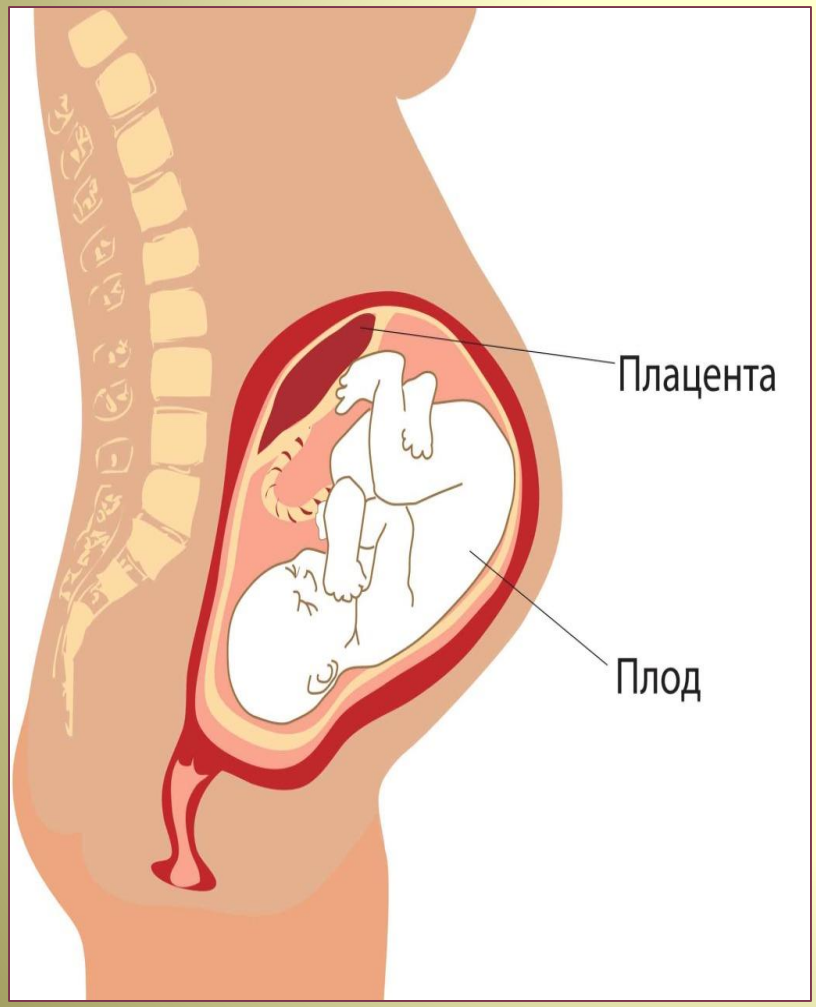


- 10-20% уробилиноидов всасывается в кишечнике и через систему воротной вены возвращается в печень.
- Печень переводит их в связанный билирубин и отправляет обратно в кишечник.

Причины темного окрашивания мочи

- При гепатитах печень не справляется с утилизацией уробилиноидов, вследствие чего они начинают выводиться через почки с мочой
- При усиленном гемолизе эритроцитов в связи с образованием большого количества билирубина, в кровяное русло поступает большое количество уробилиноидов, что приводит к появлению их в моче

Особенности билирубинового обмена у плода

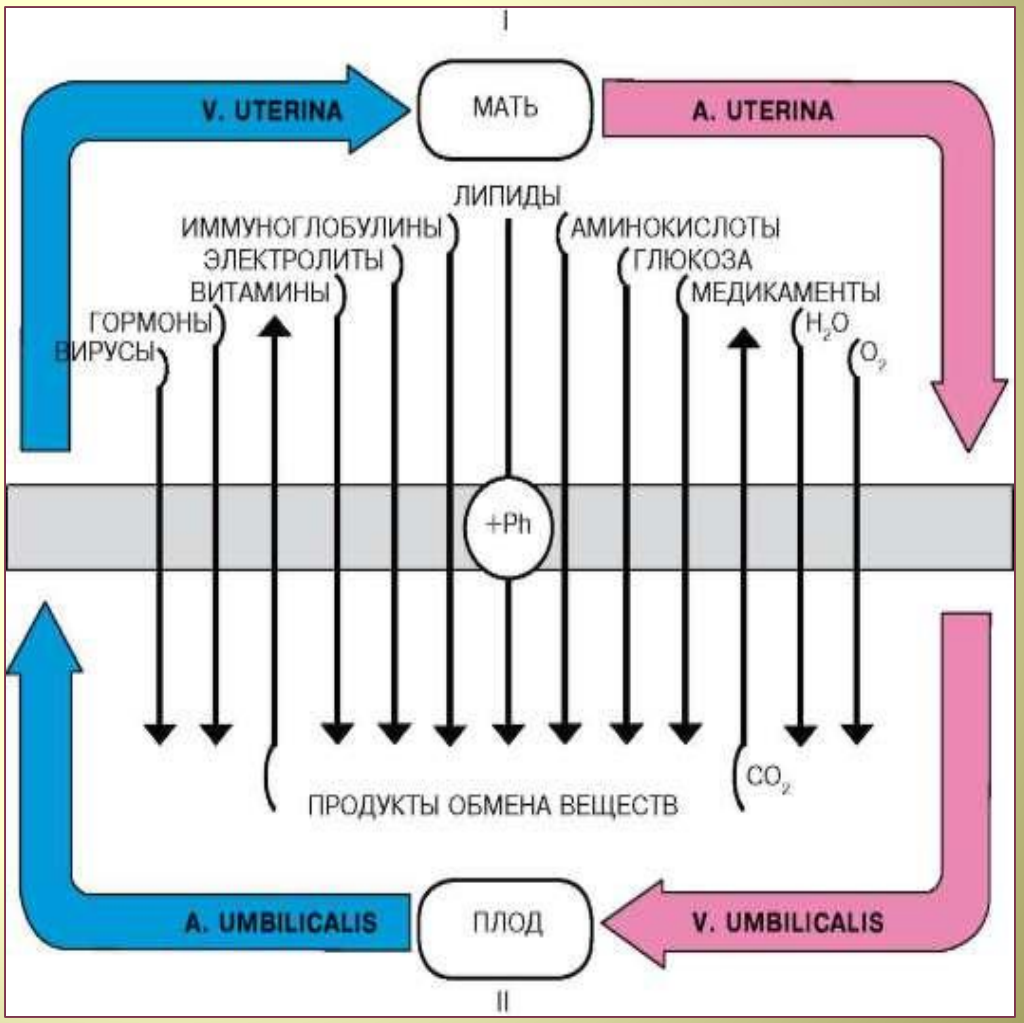


- В организме плода билирубин практически не подвергается конъюгации из-за отсутствия в печени плода лигандинов и угнетения ферментных систем печени плода гормоном беременности – прогестероном.
- Основным органом, осуществляющим выведение билирубина из организма плода, является плацента, через которую свободный билирубин удаляется в кровоток матери, где и подвергается конъюгации.

Для ПБ плацента не проницаема в обоих направлениях

Отсутствие функции глюкуронидизации в печени плода можно расценить как защитный механизм:

токсичный НБ выводится через плаценту в организм матери, в то время как ПБ не проходит обратно через плаценту к плоду.



Особенности регуляции билирубинового обмена у новорожденных детей

- Высокая скорость образования билирубина (в 2,5 раза больше чем у детей старше одного месяца жизни)
- менее прочная связь билирубина с альбумином, особенно у недоношенных детей;
- замедление конъюгации билирубина в печени;
- повышенная реабсорбция билирубина из кишечника в кровь

Относительно большее количество Hb/кг массы тела; более короткая продолжительность жизни эр-ов

Недостаточное количество белков, обеспечивающих захват билирубина гепатоцитами

Угнетение активности УДФ-ГТФ в первые сутки жизни ребенка материнскими гормонами

Дефицит бактериальной кишечной флоры, высокая концентрация β-ГН

Физиологическая желтуха

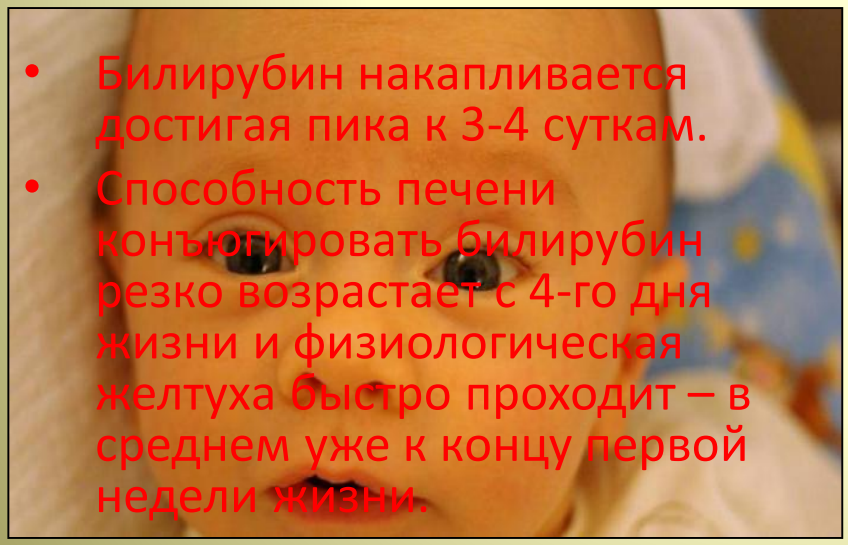
Под физиологической желтухой понимают желтушное окрашивание кожных покровов, которое наблюдается у большинства здоровых новорожденных детей в первые дни жизни

- Отражает естественные физиологические процессы, поэтому носит название физиологической, а т.к. быстро и самостоятельно проходит, второе ее название - транзиторная.
- Характеризуется следующими основными признаками:
  - появляется спустя 48 часов после рождения, иногда на 2 сутки жизни;
  - подъем уровня Б не достигает критического уровня, способного стать причиной ядерной желтухи;
  - состояние новорожденного остается удовлетворительным.

Патогенез транзиторной желтухи

Повышенное образование билирубина в следствие

- укороченной продолжительности жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин
- физиологической полицитемии
- катаболической направленности обмена веществ, приводящей к образованию билирубина из неэритроцитарных источников (миоглобина, пирролов, печеночного цитохрома и др.).



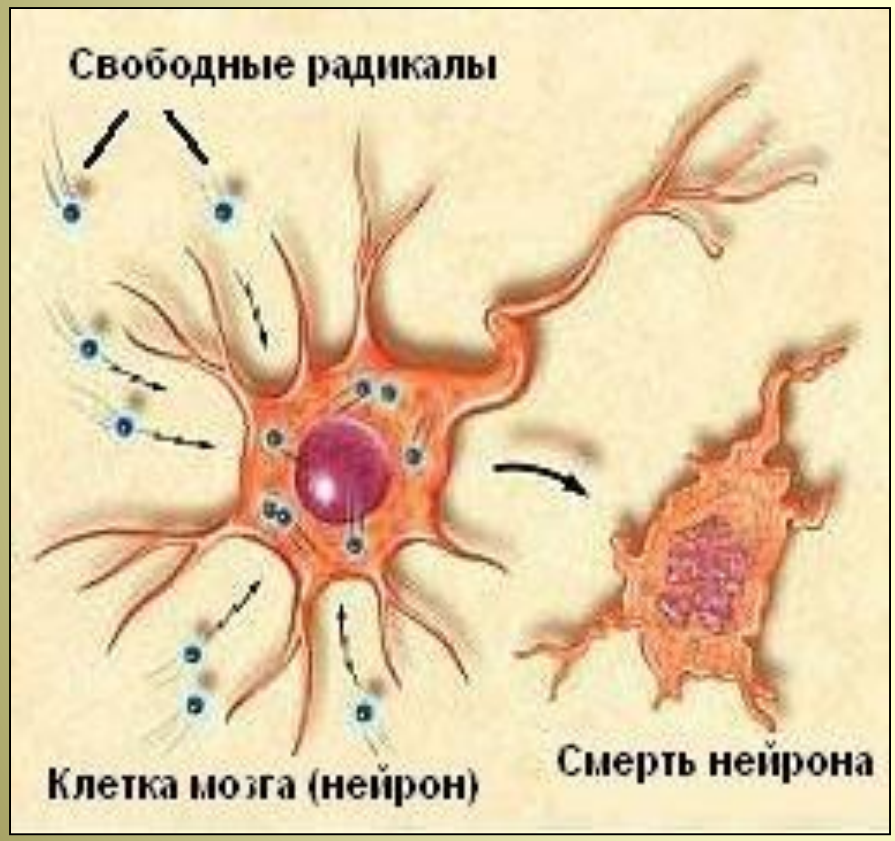
Пониженная функциональная способностью печени, проявляющаяся в:

- недостаточно активном захвате НБ гепатоцитами,
- временной недостаточностью ГТФ-активности печени, экскретирующей гормоны матери
- сниженной способности к экскреции билирубина из гепатоцита

Повышенное поступление билирубина из кишечника в кровь в связи с:

- высокой активностью β-глюкуронидазы в стенке кишечника,
- поступлением части крови из кишечника через венозный (аранциев) проток в нижнюю полую вену, минуя печень
- недостаточным количеством кишечных бактерий, ферменты которых необходимы для конечного этапа превращении билирубина в стеркобилин.

Защитная функция физиологической гипербилирубинемии



Билирубин обладает антиоксидантными свойствами

предотвращает избыточное перекисное окисление липидов в условиях оксидантного стресса, который испытывает новорожденный сразу после рождения

Причины , влияющие на частоту встречаемости физиологической желтухи

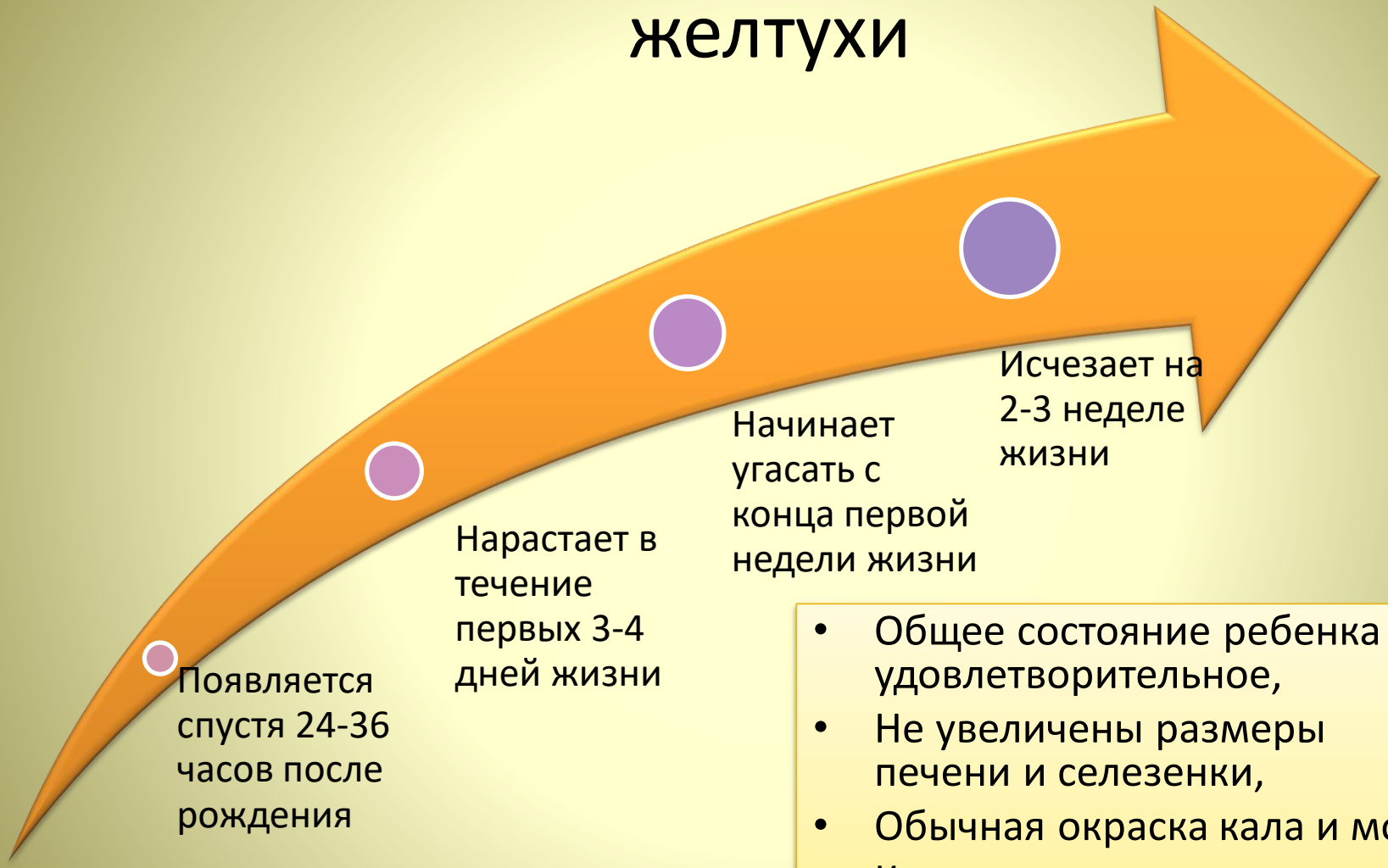
ФЖ реже встречается и менее выражена

- у детей рано приложенных к груди матери, часто прикладываемых к груди
- у детей, имеющих гормональный криз
- у детей на искусственном вскармливании

ФЖ чаще встречается и более выражена

- у детей приложенных к груди через 6 часов после рождения, кормящимися строго по часам
- у детей без гормонального криза
- у детей на естественном вскармливании

Клинические критерии физиологической желтухи



- Общее состояние ребенка удовлетворительное,
- Не увеличены размеры печени и селезенки,
- Обычная окраска кала и мочи
- Кожные покровы имеют оранжевый оттенок

Лабораторные критерии физиологической желтухи

Общий билирубин крови повышается	**за счет непрямой фракции**
Относительная доля прямой фракции составляет	менее 10%
Концентрация билирубина в пуповинной крови	в пределах 26-34 мкмоль/л
Концентрация гемоглобина в пуповинной крови	соответствует норме
Почасовой прирост билирубина в первые дни жизни	1,7-2,6 мкмоль/л/час
Максимальная концентрация общего билирубина на 3-4 сутки в периферической крови достигает в среднем у доношенных новорожденных	103-171 мкмоль/л
Значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови	в норме

Причины нарушения билирубинового обмена

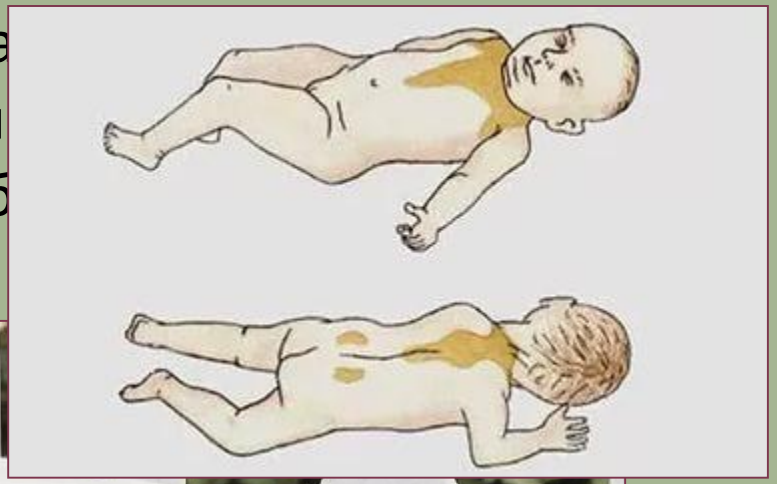
Токсичность билирубина во многом зависит от билирубинсвязывающей способности альбумина плазмы

Гипогликемия, гипотермиия или голодание

распад бурого жира

образование большого количества НЭЖК

Конкуренция с билирубином за связь с альбумином



Желтуха у новорожденных по данным Ш.Шерлок и Дж. Дули не может считаться физиологической, если:

В первый день жизни

концентрация билирубина более 86 мкмоль/л

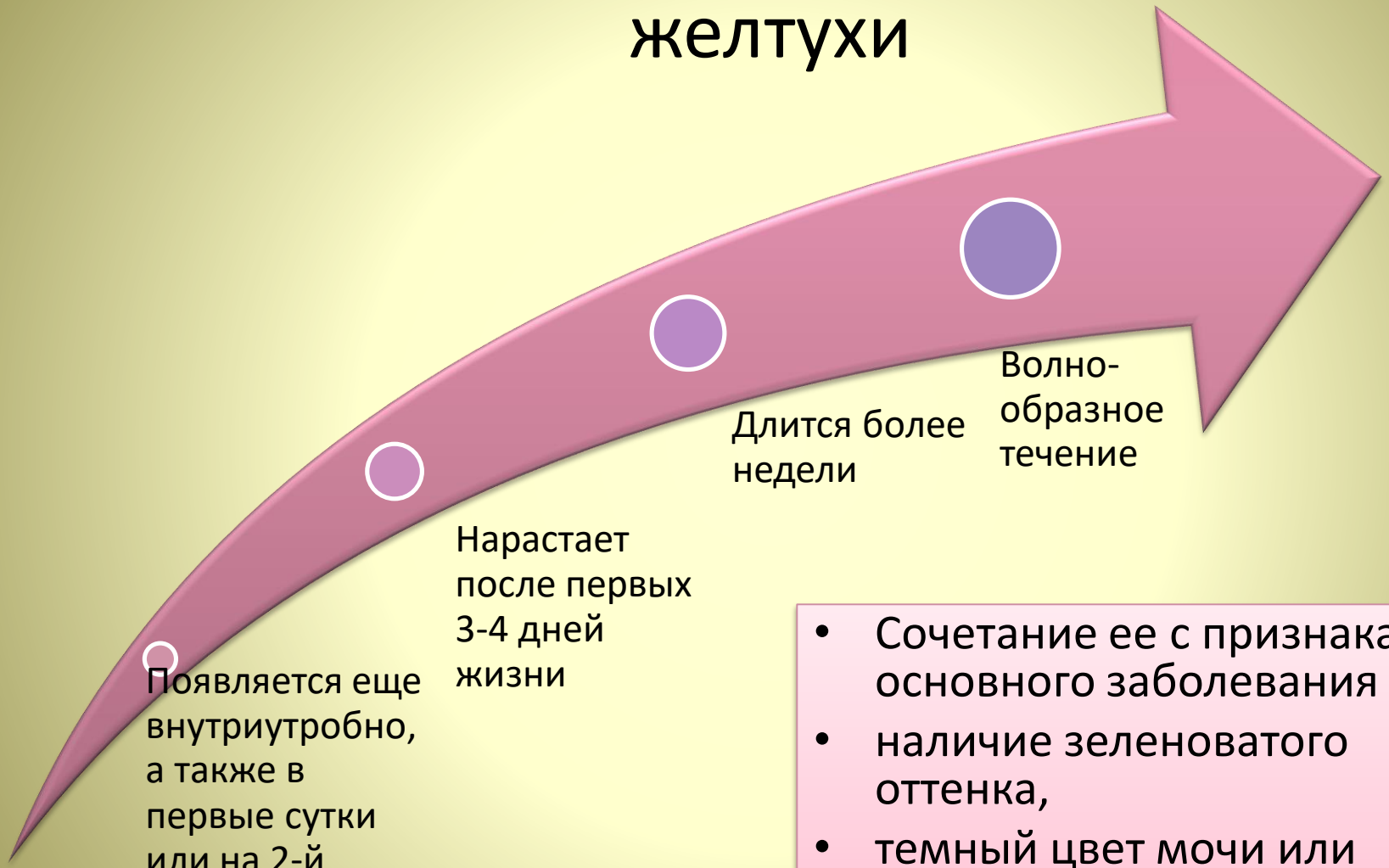
Во второй день жизни

уровень билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л

На 3 день жизни и в последующие дни

концентрация билирубина более 206 мкмоль/л

Клинические признаки патологической желтухи



- Сочетание ее с признаками основного заболевания
- наличие зеленоватого оттенка,
- темный цвет мочи или обесцвеченный стул

Лабораторные критерии патологической желтухи

темп прироста НБ	более 3,4 мкмоль/л в час или 85 мкмоль/л в сутки
уровень НБ в сыворотке пуповинной крови	более 60 мкмоль/л
уровень НБ в сыворотке крови в первые 12 час жизни	более 85 мкмоль/л
уровень НБ в сыворотке крови во 2-е сутки жизни	более 171 мкмоль/л
увеличение концентрации НБ в сыворотке крови	более 289 мкмоль/л у доношенного ребенка в любые сутки жизни
увеличение прямой фракции билирубина в сыворотке крови	более 25 мкмоль/л

Классификация желтух

По уровню нарушения обмена билирубина

- Надпеченочная
- Печеночная
- Постпеченочная

По содержанию фракций билирубина

- Неконъюгированная или непрямая
- Конъюгированная или прямая

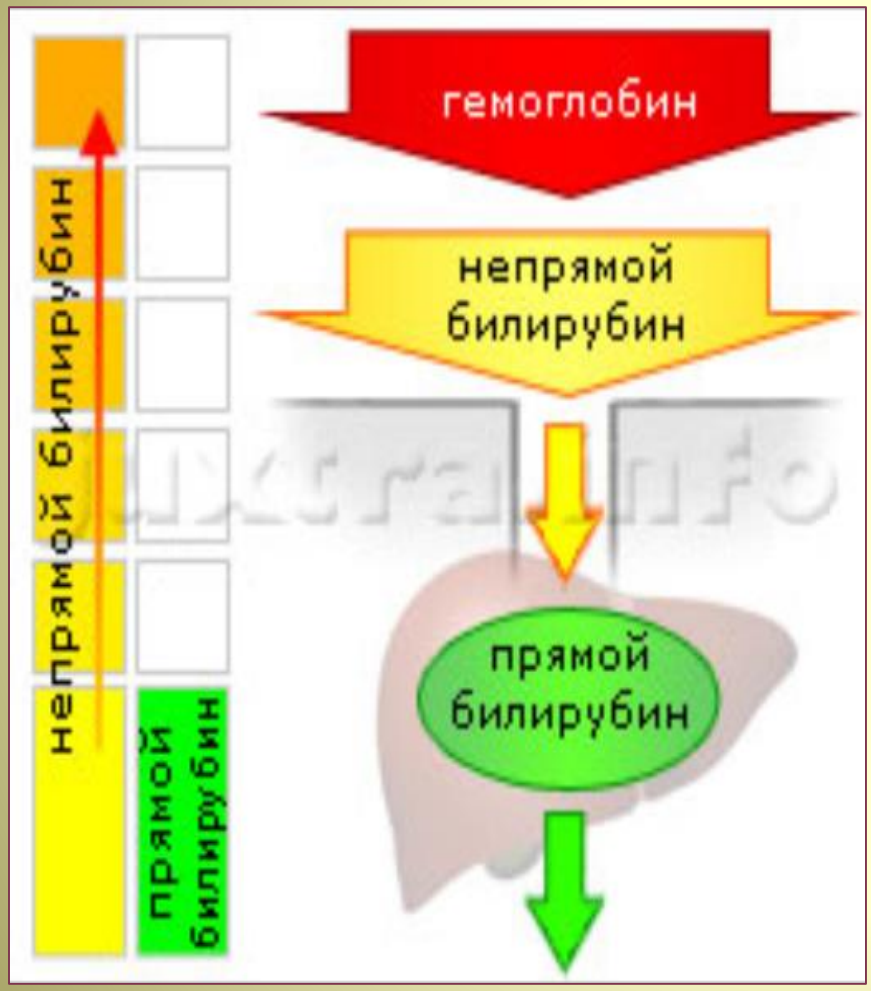
Деление желтух по патогенезу

гемолитические	• Возникающие в результате повышенной продукции билирубина за счет гемолиза эритроцитов
конъюгационные	• Обусловленные пониженной конъюгацией билирубина в гепатоцитах
механические	• Вызванные нарушением экскреции билирубина в кишечник
печеночные	• Желтухи смешанного генеза с нарушением конъюгации и экскреции билирубина

Гемолитические желтухи

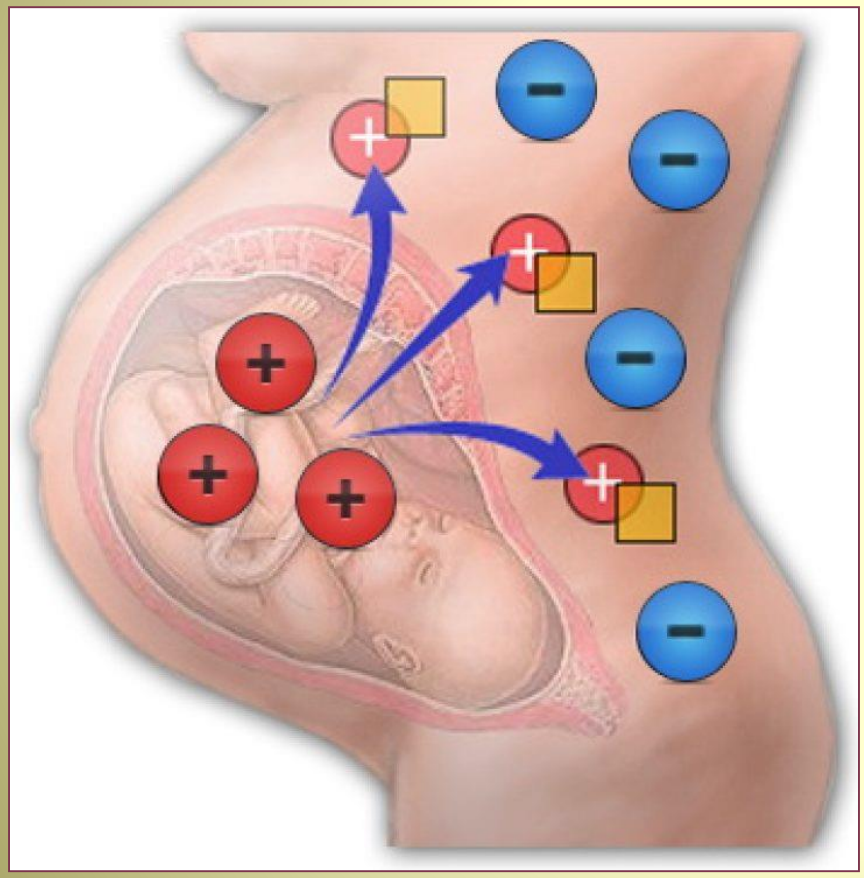
- ГБН,
- Наследственные гемолитические анемии,
- Пикноцитоз у новорожденных,
- Лекарственный гемолиз,
- Повышенный распад эритроцитов в местах кровоизлияний, при полицитемии.
- Иммунопатологические болезни матери (аутоиммунная гемолитическая болезнь матери, красная волчанка).

Гемолитические желтухи



- Общим для всех гемолитических желтух является то, что в результате усиленного разрушения эритроцитов образуется так много непрямого билирубина, что даже здоровая печень неспособна его переработать в прямой и вывести из организма.

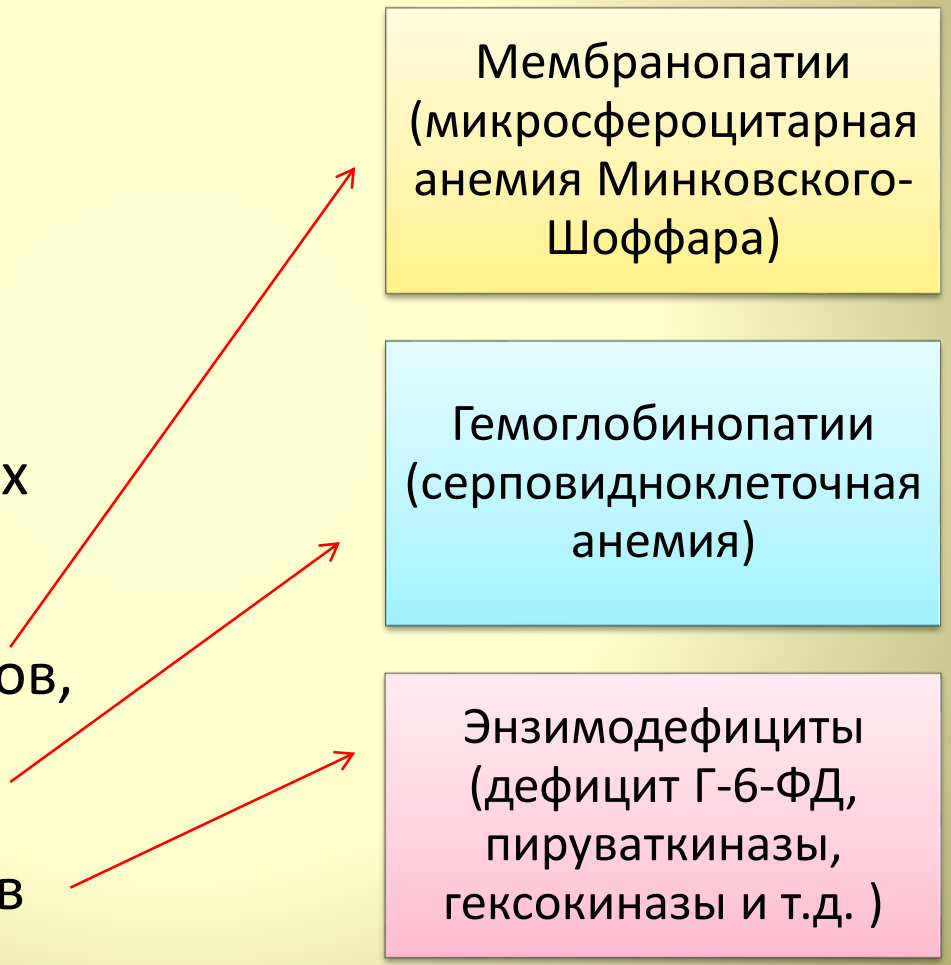
Гемолитическая болезнь новорожденных



- возникает вследствие иммунологического конфликта при несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам.

Гемолитические анемии

- Группа заболеваний, проявляющихся повышенным разрушением эритроцитов, обусловленным сокращением продолжительности их жизни, что связано с нарушением:
- мембраны эритроцитов,
- структуры и синтеза гемоглобина
- активности ферментов эритроцитов



Клинические признаки гемолитических анемий и их патогенез

Разрушение большого количества эритроцитов	• клинических признаков малокровия: слабость, бледность и др.
Организм пытается восполнить дефицит эритроцитов	• Растет ретикулоцитоз
Активное участие селезенки в утилизации разрушенных эритроцитов	• Спленомегалия
Печень здорова, но из-за большого количества НБ не справляется с его выведением	• Непрямая гипербилирубинемия, желтуха, повышение уробилиноген в моче

Пикноцитоз у новорожденных

- типичен для недоношенных детей и связан с дефицитом витамина Е,
- может быть уже в первые дни после рождения, но чаще развивается к 3-4 неделе жизни
- происходят морфологические изменения эритроцитов – они приобретают «шиповидные» отростки, что значительно сокращает их срок жизни.
- улучшение происходит после назначения внутрь витамина Е

Лекарственный гемолиз

Другие причины гемолитических анемий

Кровоизлияния

- при распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг НБ

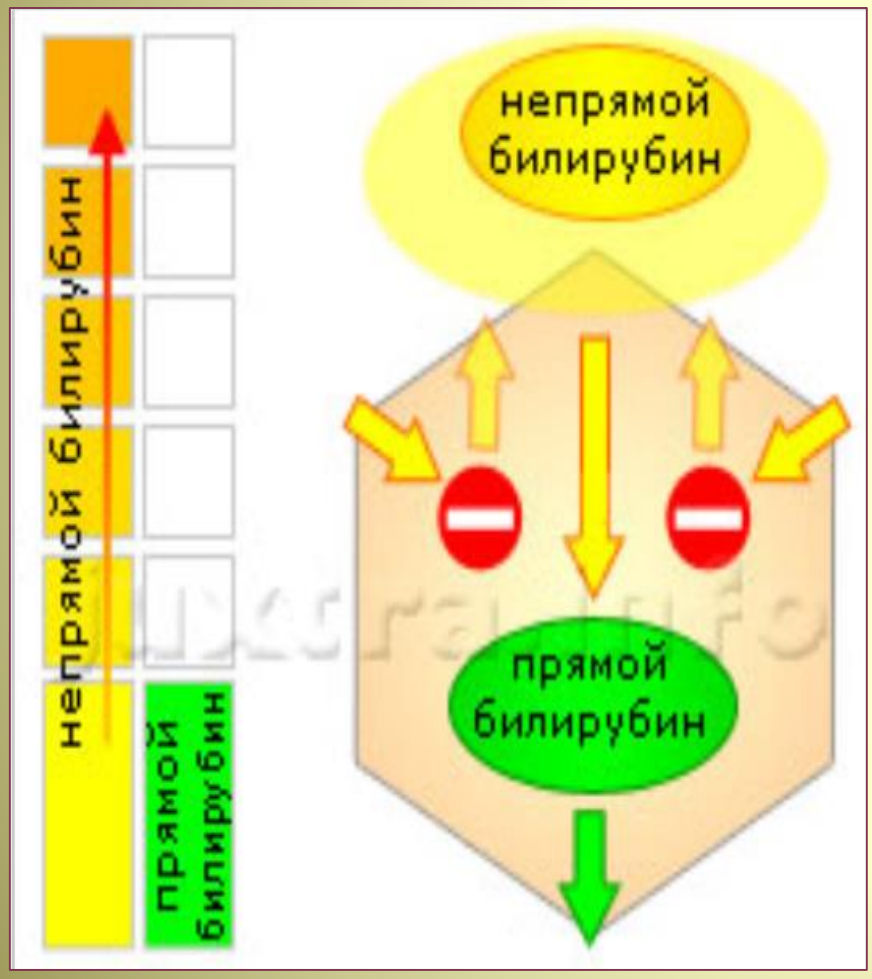
Полицитемия

- гипербилирубинемия может достигать величин, требующих ЗПК

Инфекционные заболевания

- возбудители и токсины некоторых из них обладают гемолизирующими свойствами

Конъюгационные желтухи



- Семейные гипербилирубинемии (болезнь Жильбера, синдромы Криглера-Найяра, Люцея-Дрискола),

Несостоятельность ферментных систем печеночных клеток

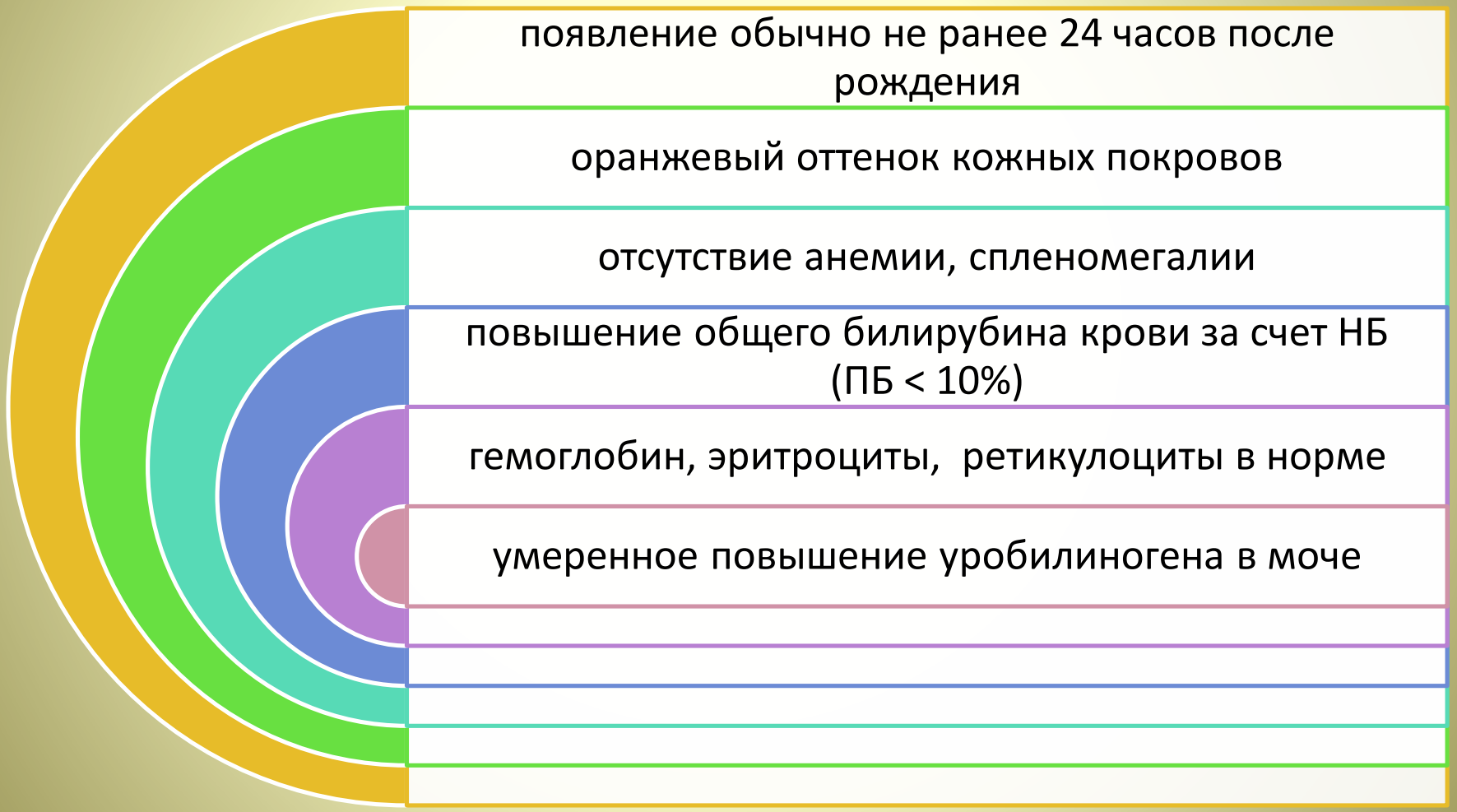
- Симптоматические желтухи при гипотиреозе, пилоростенозе, диабетической фетопатии и др.

Накопление в организме неконъюгированного билирубина

- Желтуха от материнского молока.

Непрямая гипербилирубинемия и желтуха

Типичные признаки конъюгационных желтух



Билирубиновая энцефалопатия у новорожденных

Нейроны в процессе созревания чрезвычайно восприимчивы к воздействию НБ

Проникновение жирорастворимого НБ в ткань мозга приводит к накоплению его в базальных ганглиях

Развитиюе билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи)

Гипербилирубинемия с НБ приводит к поражению самых разных органов и систем (головного мозга, печени, почек, легких, сердца и т.д.), но ведущее клиническое значение имеет билирубиновая энцефалопатия, кульминацией которой является «ядерная желтуха».

Факторы, способствующие развитию билирубиновой энцефалопатии у новорожденных*

Гипоальбуминемия

Повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови

Инфузия жировых эмульсий

Накопление органических анионов в крови (СЖК, салицилаты, сульфаниламиды)

Гипогликемия

Ацидоз

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС

Сепсис

*Alistair G.S. Philip, 1980; Н.П.Шабалов, 1986; Д.Греф, 1997; Ш.Шерлок, Дж.Дули, 1999; D.Kelly,2002

Критический уровень билирубина для развития ядерной желтухи

ядерная желтуха у взрослых развивается лишь при уровне НБ в крови порядка 700 мкмоль/л

у доношенных новорожденных – 342 и более мкмоль/л

у недоношенных со сроком гестации менее 28 недель – даже при гипербилирубинемии 171-205 мкмоль/л

Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

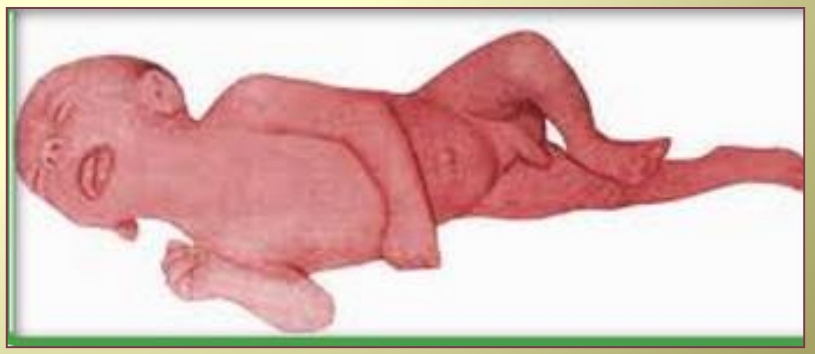
Фаза 1 (билирубиновая интоксикация)

- угнетение со стороны ЦНС,
- вялость, снижение спонтанной двигательной активности,
- мышечная гипотония,
- ослабление сосательного рефлекса, отказ от пищи,
- патологическое зевание,
- «блуждающий взгляд»,
- автоматические жевательные движения губами
- появление апноэ.

Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

Фаза 2 (спастическая)

- поза «легавой собаки» (вынужденное положение тела с опистотонусом),
- запрокидывание головы, ригидность затылочных мышц,
- гиперестезии, судороги
- «мозговой» крик,
- симптом заходящего солнца,
- исчезновение сосательного рефлекса
- апноэ, брадикардия



Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

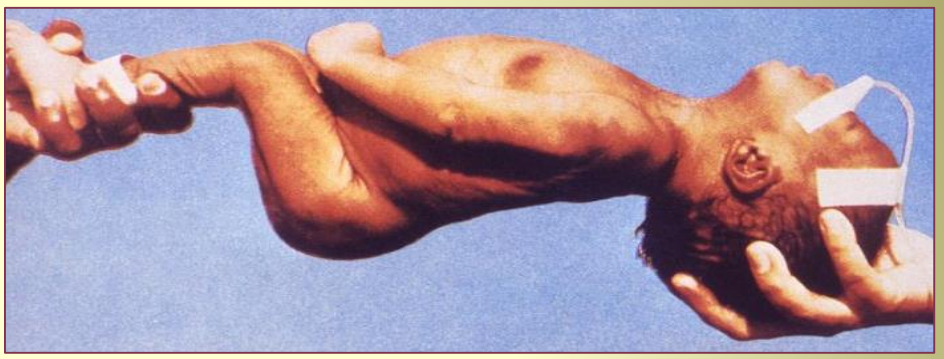
Фаза 3 (мнимого благополучия)

- Продолжается от нескольких дней до нескольких недель.
- Снижается интенсивность спастики, резко уменьшается желтуха.

Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

Фаза 4 (период формирования клинической картины неврологических осложнений)

- спастические парезы и параличи,
- грубая глазодвигательная симптоматика,
- снижение слуха

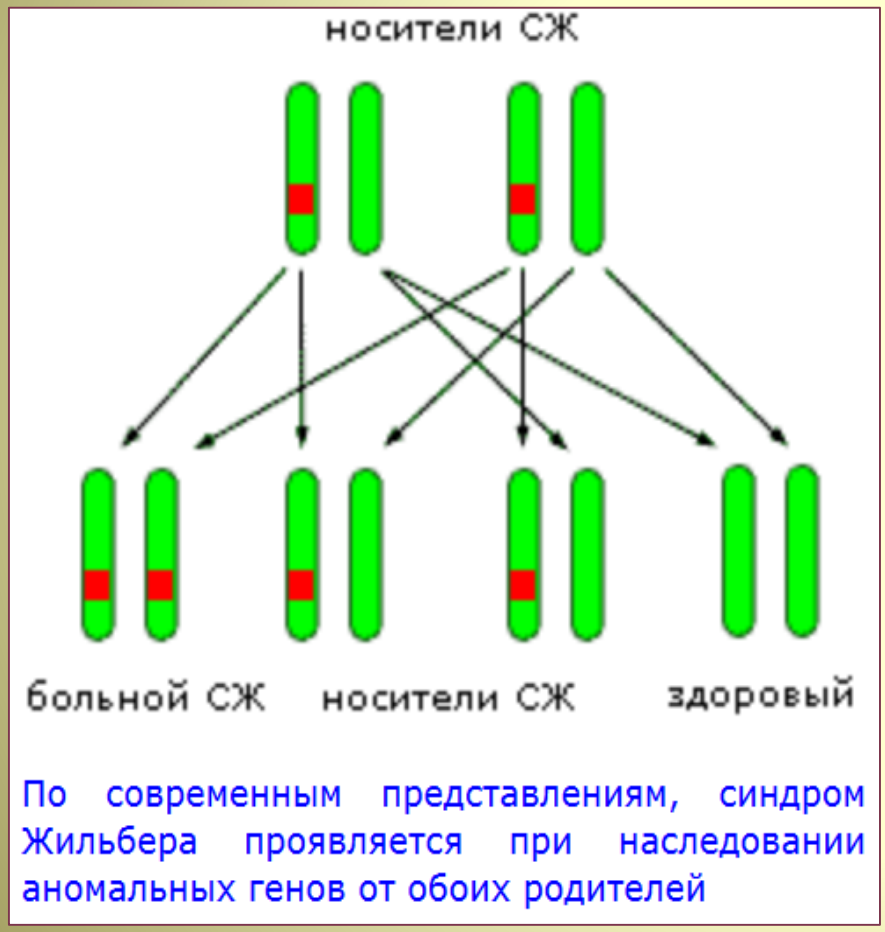


- Повреждения ЦНС обычно являются необратимыми и могут привести к смерти.
- Если ребенок выживает, то в последующем у него отмечаются потеря слуха, отставание в психоморном развитии, формирование ДЦП

Болезнь Жильбера

- Ее частота составляет по разным данным от 1 до 11% в популяции.
- В основе заболевания – генетический дефект, препятствующий считыванию генетической информации для полноценного синтеза в печени УДФ-ГТФ
- Аномальный ген расположен на хромосоме 2.
- Синтезируемый фермент ГТФ обладает полноценными свойствами, но число его молекул составляет всего 20-30% от нормального.
- Этого количества достаточно в обычных условиях. Однако при неблагоприятных обстоятельствах приводит к некоторому повышению уровня непрямого билирубина в крови и к развитию легкой желтухи

Наследуется синдром Жильбера по аутосомно-рецессивному типу



- Вероятность наследывания высока, т.к. распространенность гетерозиготного гена – 40-45%.
- Диагноз ставится на основании длительно держащейся непрямой гипербилирубинемии, анализа родословных, при исключении других причин гипербилирубинемии, выявлении дефектного гена с помощью ПЦР.
- Прогноз при этом синдроме благоприятный.

Синдром Криглера-Найяра, тип 1

- Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- В печени отсутствует активность конъюгирующего фермента УДФ-ГТФ, в желчи – конъюгированный билирубин.
- Типично развитие ядерной желтухи.
- Прием фенобарбитала неэффективен.
- При фототерапии билирубин может снизиться на 50%.

- Обычно больные погибают в течение первого года жизни при выраженных признаках билирубиновой энцефалопатии.
- Билирубиновый обмен нормализуется лишь после трансплантация печени
- На стадии эксперимента находится такое перспективное лечение, как пересадка дефектного гена

Синдром Криглера-Найяра, тип 2

- Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Активность конъюгирующего фермента снижена до 10 % и менее.
- Проявляется более слабой желтухой.
- Лишь в редких случаях наблюдается поражение головного мозга.
- Назначение фенобарбитала приводит к выраженному эффекту.

- В ответ на лечение фенобарбиталом желтуха уменьшается (вплоть до исчезновения), но после отмены лечения может рецидивировать.
- Наиболее эффективным методом лечения остается длительная фототерапия, предупреждающая развитие билирубиновой энцефалопатии.

Желтуха здоровых новорожденных

- **Кроме интенсивного окрашивания кожи и относительно высокой концентрации билирубина в сыворотке крови новорожденного в течение всего неонатального периода, не отмечается никаких патологических симптомов, состояние ребенка удовлетворительное**

желтуха грудного вскармливания

- ранняя гипербилирубинемия, обусловлена нехваткой грудного молока в первые несколько дней жизни новорожденного

желтуха грудного молока

- возникающая на более поздних сроках затяжная желтуха, обусловленная потреблением грудного молока

Желтуха грудного вскармливания отмечается у новорожденных при неправильно организованном грудном вскармливании, когда, в силу различных причин, снижено потребление грудного молока

- В первые дни жизни новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, обычно получают меньше молока, чем при вскармливании заменителями грудного молока

- Ребенок получает недостаточное количество энергии, необходимой для обеспечения конъюгации билирубина
- Задержка пассажа стула, приводит к увеличению кишечно-печеночной рециркуляции билирубина

- Максимальный уровень билирубина у таких детей на 4 -5 сутки жизни обычно выше

Увеличение частоты кормлений уменьшает вероятность значительного повышения билирубина в таком случае

Желтуха грудного молока (или желтуха от материнского молока)

Характерные особенности		
Уровень НБ, как правило, выше 184 мкмоль/л	Продолжительность желтухи от 3-х недель до 3-х месяцев	Прекращение грудного вскармливания (на 24-48 часов) приводит к резкому снижению билирубина и уменьшению желтухи

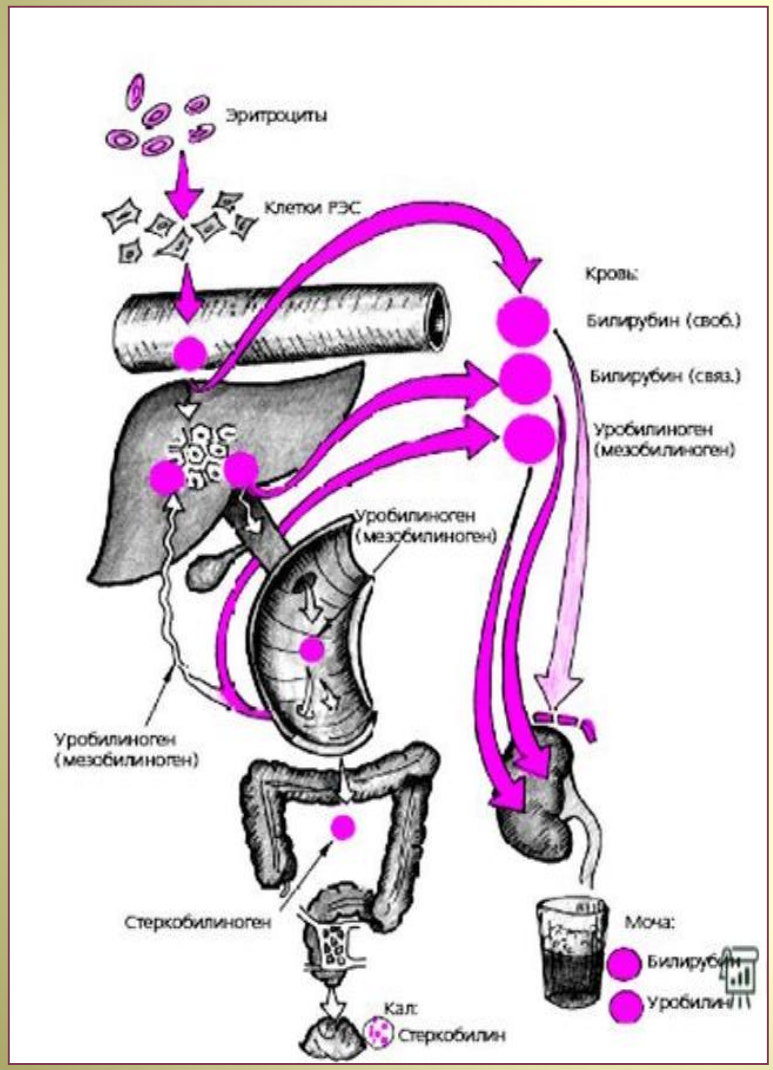
Причины желтухи грудного молока

- тормозное влияние на ГТФ-систему печени новорожденного ребенка прегнандиола;
- высокая концентрация жирных кислот в молоке матери ;
- повышенная активность β-глюкуронидазы в стенке кишечника детей, получающих грудное молоко

Несмотря на длительное сохранение желтушного окрашивания кожи, при желтухе от материнского молока прекращать грудное вскармливание нецелесообразно!

- Уровень билирубина до 354 мкмоль/л у здоровых доношенных новорожденных не влияет отрицательно на развитие ребенка

Паренхиматозные желтухи



- Инфекционные гепатиты,
- Токсические гепатиты,
- Метаболические причины поражения печени (при галактоземии, фруктоземии, тирозинемии, неонатальном гемохроматозе, митохондриальных болезнях и др.)

Нарушение захвата НБ, связывания его с ГК

Нарушение выделения ПБ из гепатоцита в желчь

Накопление в крови НБ и ПБ

Смешанная гипербилирубинемическая желтуха

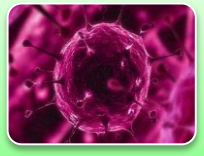
Особенности паренхиматозных желтух

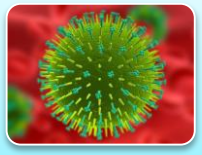
Клинические	Лабораторные
• Раннее появление желтухи и волнообразный характер желтухи, • Увеличение печени и селезенки, • Раннее появление геморрагического синдрома • Непостоянный характер ахолии стула, • Темно-желтая моча	• Биохимический синдром холестаза (повышение прямой фракции билирубина > 20 %, ЩФ, ГГТ, холестерина, β-ЛП, желчных кислот). • Выраженное повышение АЛТ и АСТ . • Нарушение синтетической функции печени (снижение концентрации альбумина, фибриногена, ПТИ << 80%) • Визуализация желчного пузыря при УЗИ.

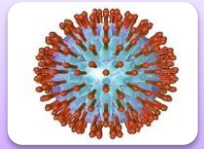
Инфекционные гепатиты

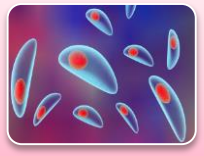
Возбудители инфекционного гепатита

вирусы гепатита В, С


цитомегаловирус


вирус краснухи


вирус простого герпеса

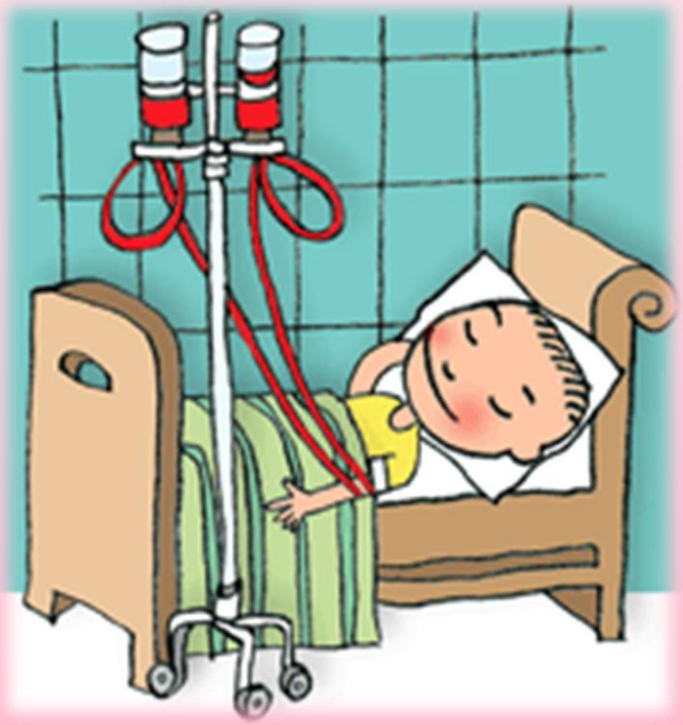

паразиты (токсоплазма)

- В большинстве случаев неонатальный гепатит является одним из проявлений генерализованной инфекции.
- Он проявляется желтухой с сероватым колоритом, на фоне характерного для той или иной инфекции симптомокомплекса.

Неонатальный вирусный гепатит

- **Гепатит А чрезвычайно редко встречается у новорожденных**

- **Для гепатита С нехарактерен трансплацентарный путь передачи**



Варианты клинических проявлений гепатита В у новорожденных

бессимптомное течение с лабораторными признаками хронического поражения печени и стойкими положительными реакциями на HBsAg

бессимптомное течение или развитие легких форм гепатита с положительными реакциями на HbsAg с последующим выздоровлением и исчезновением антигенемии

развитие тяжелого острого гепатита с некрозом печени, положительными реакциями на HBsAg

Токсический гепатит

Причины	Проявления
• токсины бактерий (при сепсисе) • выраженные гипербилирубинемии (при ГБН) • длительное ППП • отравление некоторыми лекарственными препаратами	• При биопсии печени обнаруживаются признаки холестаза, очаговые некрозы гепатоцитов, участки фиброза, но очаговых гнойных поражений обычно нет. • В крови высокие уровни Нб и ПБ, но, как правило, преобладает ПБ. Подъем активности трансаминаз, ЩФ не велик, или отсутствует.

Поражение печени в случае выздоровления обычно проходит бесследно. Иногда развивается холецистит.

Наследственно обусловленные нарушения обмена веществ (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия и др.)

- В первую очередь необходимо обращать внимание на сочетание затяжной желтухи с
  - рвотой, диарей
  - гепатомегалией
  - прогрессирующей гипотрофией,
  - тяжелой неврологической симптоматикой (судороги, мышечная гипотония, парезы, параличи, атаксия)
  - задержкой нервно-психического развития
  - развитием катаракты

Диагноз подтверждается специальными методами выявления нарушения обмена веществ в каждом отдельном случае (наличием галактозы в моче, позитивными пробами на сахар и другими специальными методами выявления нарушения обмена веществ в каждом отдельном случае)

Механические желтухи

- Врожденные и приобретенные атрезии вне- и внутрипеченочных желчных ходов.
- Симптоматические холестазы при наследственных болезнях (муковисцидозе, дефиците α-1-антитрипсина, болезни Ниманна-Пика и др.).
- Транзиторный неонатальный холестаз.
- Стеноз общего желчного протока или его киста.
- Желчные камни, желчные пробки общего желчного протока.
- Сдавление желчных ходов опухолями и другими образованиями.

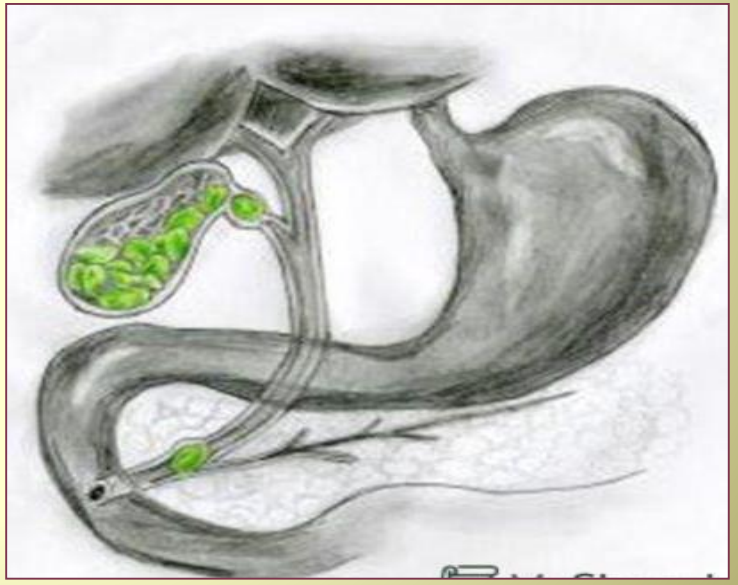
Нарушение оттока желчи из печени в 12-перстную кишку

При прекращении оттока желчи ПБ возвращается в кровь

Прямая гипербилирубинемия и желтуха

Клинико-лабораторные особенности механических желтух

- Желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком,
- Увеличение и уплотнение печени,
- Обесцвеченный стул,
- Высокий уровень ПБ (более 15-20% от общего уровня),
- Повышение маркеров холестаза (холестерина, β-ЛП, ЖК, гама-глютаминтрансферазы (ГГТ), ЩФ
- Отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации альбумина, фибриногена, ПТИ > 80%)
- Отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ
- Клинические проявления холестаза



Клиническая манифестация холестаза обусловлена накоплением в организме экскретируемых в нормальной ситуации субстанций желчи

Прямой билирубин	• желтуха и темная моча
Желчные кислоты	• вызывают зуд
Холестерол	• гиперхолестеринемия и появление ксантом

Транзиторный неонатальный холестаз

- В основе развития транзиторного неонатального холестаза лежит острая и хроническая перинатальная гипоксия печени.
- Риск развития неонатального холестаза очень высок у новорожденных, родившихся ранее 35 недели гестации, с антенатальной гипотрофией.
- Среди доношенных новорожденных с нормальной массой частота транзиторного холестаза не превышает 8,5%.

- **Развитие холестаза отмечается в среднем к 7 суткам жизни, может продолжаться до 3,5 месяцев.**
- **Гепатоспленомегалия иногда сохраняется до года.**

Другие редкие причины развития холестаза у новорожденных

Вследствие сложной дифференциальной диагностики причин холестаза в неонатальном периоде, D.Kelly предложил термин

холестатическая неонатальная болезнь печени,

который может быть
использован до уточнения диагноза

Для детей с экстрапеченочной билиарной атрезией значение имеет хирургическое вмешательство до 60 дня жизни

В противном случае развиваются необратимые изменения, ведущие к хронической печеночной недостаточности

Обследование новорожденных с желтухой

В родильном доме персонал должен обеспечить рутинное обследование каждого новорожденного на предмет наличия у него желтухи.

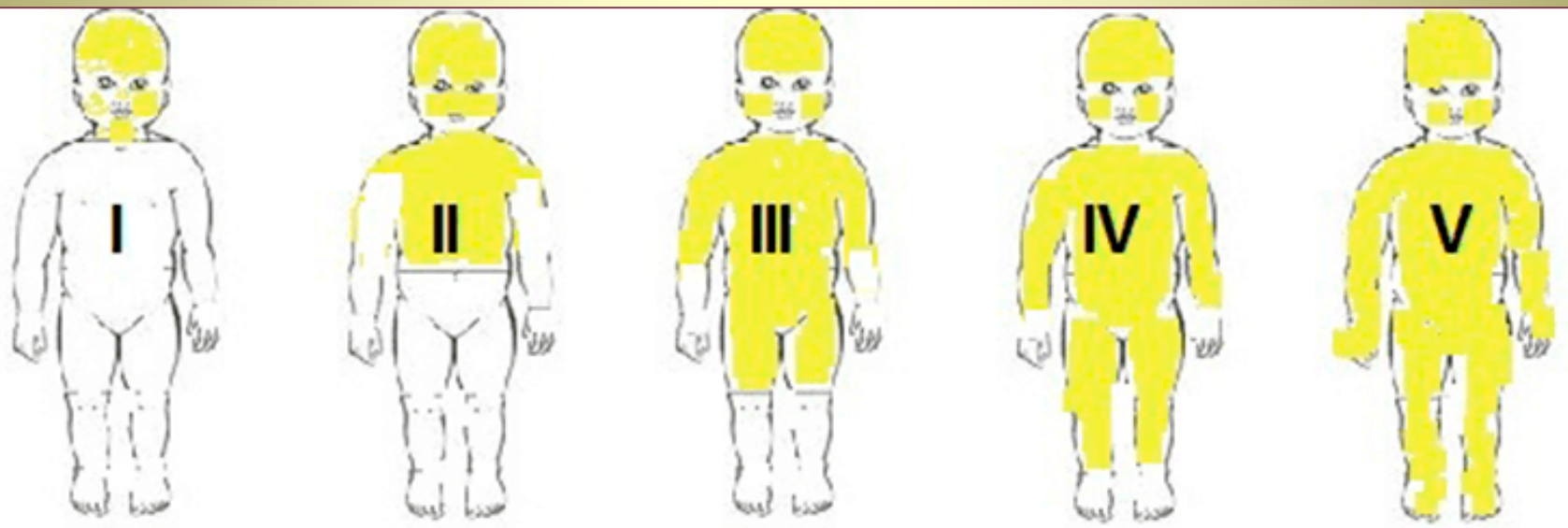
Желтуху необходимо оценивать при каждом осмотре новорожденного, но не реже чем каждые 8-12 часов.

Желтуха может быть обнаружена посте пальцевого надавливания на кожу и подкожную клетчатку.

Оценка желтухи должна быть выполнена в хорошо освещенном месте и, предпочтительно, при дневном свете из окна.

Чтобы оценить этапность появления желтухи и сопоставить ее с уровнем билирубина в крови, как правило, используют шкалу Крамера.

Шкала Крамера



Степень желтухи	Желтушные участки кожи	Уровень билирубина мкмоль/л
I	Лицо, шея.	>80
II	Лицо, шея, спина, грудь, живот до пупка.	150
III	Вся кожа до локтевых сгибов и колен.	200
IV	Всё тело, кроме кожи на ладонях и подошвах.	>250
V	Всё тело	>350

Диагностика неонатальных желтух

Оптимальным является выбор небольшого количества исследований, имеющих высокую диагностическую ценность

Особенности сбора анамнеза

- Семейный анамнез:
  - случаи затяжной желтухи,
  - анемии,
  - спленэктомии у родителей или родственников

- Анамнез новорожденного :
  - срок гестации
  - масса-ростовые показатели
  - оценка по шкале Апгар при рождении
  - характер вскармливания
  - время появления желтухи

- Анамнез матери:
  - группа крови и резус-фактор у нее и отца ребенка
  - наличие предыдущих беременностей и родов, операций, травм, переливаний крови без учета резус-фактора
  - нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, инфекционный процесс во время беременности
  - прием препаратов, влияющих на билирубиновый обмен

Особенности физикального обследования

- Оценка самочувствия
- Выраженность, продолжительность желтухи
- Оттенок желтухи
- Наличие и тяжесть поражения различных органов и систем
- Наличие
  - кефалогематом
  - обширных экхимозов
  - других геморрагических проявлений
  - отечного синдрома
  - гепатоспленомегалии
- Характер окраски мочи и стула

Лабораторные методы диагностики

- Клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов
- мазок периферической крови,
- группа крови и резус-фактора у матери и ребенка
- прямая и непрямая пробы Кумбса

- Биохимический анализ крови на первом этапе:
  - общий билирубин и его фракци
  - трансаминазы печени
  - щелочная фосфатаза
  - общий белок
  - альбумин
  - гамма-глютамил-транспептидаза

Дополнительные диагностические тесты

- При подозрении на инфекцию:
  - ПЦР
  - ИФА
  - определение количества и вида иммуноглобулинов
  - авидности и аффинности антител
- При подозрении на сепсис - посевы

- При подозрении на гипотиреоз -профиль гормонов ЩЖ

- Для исключения метаболических расстройств - исследования уровня соответствующих ферментов и их метаболитов в крови и моче

- При подозрении на гемолиз:
  - осмотическая резистентность эритроцитов
  - электрофорез гемоглобина
  - скрининг-тесты на глюкозо-6-ФДГ
  - монооксид углерода в выдыхаемом воздухе (позволяет подтвердить наличие или отсутствие гемолиза)

Инструментальные методы исследования

- УЗИ для визуализации паренхимы печени и выявления дилатации желчевыводящих путей
- R-графия для определения проходимости желчевыводящих путей (по показаниям -магнитно-резонансная холангиография)
- Дуоденальный тест (отсутствие желчи в течение 24 часов при дуоденальном зондировании указывает на наличие билиарной атрезии)
- Биопсия печени (чрезкожная или путем лапаротомии)

Показания к госпитализации новорожденного с желтухой

нарастание желтухи, волнообразное ее течение

возникновение неврологической симптоматики

обесцвечивание кала и потемнение мочи

повышение содержания НБ > 256 мкмоль/л у доношенного и > 171 мкмоль/л у недоношенного ребенка.

повышение содержания прямого билирубина более 15% от уровня непрямого

Лечение неонатальных желтух

Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ:

- При АВ0-ГБН – грудное вскармливание (АТ разрушаются соляной кислотой и ферментами ЖКТ)
- При Rh-ГБН:
  - если ЗПК не проводилось – 10-14 дней – пастеризованное молоко (АТ разрушаются)
  - если ЗПК проводилось – через 3-5 часов ребенка можно приложить к груди матери

Желтуха грудного вскармливания = желтухой грудного НЕвскармливания

- Меры профилактики:
  - частые, неограниченные кормления, не реже 8-10 р/с.
  - обучение мамы правильной технике кормления
  - квалифицированная оценка техники кормления и его эффективности не реже чем 2 раза в течение первых суток
  - ежедневное взвешивание ребенка.
- При МУМТ 12% и более - докармливать ребенка сцеженным молоком или адаптированной смесью.
- Допаивание ребенка в первые дни его жизни растворами глюкозы или водой не предотвращает большой убыли массы и не способствует профилактике желтухи (т.к. еще больше снижает поступление калорий с молоком матери).

Желтуха от грудного молока

Некоторые матери после этого испытывают чувство вины, считая свое молоко причиной желтухи, не возобновляют грудного кормления.

Некоторые дети после бутылочного кормления отказываются сосать грудь.

Этот тест без другого лечения не снижает очень высокий уровень билирубина.

Если желтуха связана с другими причинами, то его проведение будет иметь больше вреда, чем пользы.

Питание детей, находящихся на фототерапии

- Рекомендуется всегда, когда это возможно продолжать кормление грудью.
- Хотя иногда (по предпочтению врача или семьи) можно временно заменить грудное вскармливание кормлением адаптированной молочной смесью на основе коровьего молока.
- При этом нежелательно пользоваться сосками, кормить ребенка необходимо из стаканчика или с ложки.

В смеси не содержится β-глюкоронидаза поэтому будет блокирована циркуляция НБ из кишечника в кровь, что может ускорить снижение уровня НБ и сократить время проведения ФТ

Искусственное вскармливание

При холестазе с нарушением переваривания белков

смеси на основе белковых гидролизатов, без лактозы, с 50% содержанием СЦТ

Алфаре, Прегестемил

При галактоземии, фруктоземии, тирозинемии

элиминационные смеси

Методы лечения гипербилирубинемии

Ликвидация основной причины патологического нарастания уровня билирубина в крови.

Методы, предупреждающие нарастание билирубина в сыворотке крови.

Методы, способствующие выведению билирубина.

- На сегодняшний день существует два метода лечения гипербилирубинемии, эффективность которых доказана:

✓ заменное переливание крови

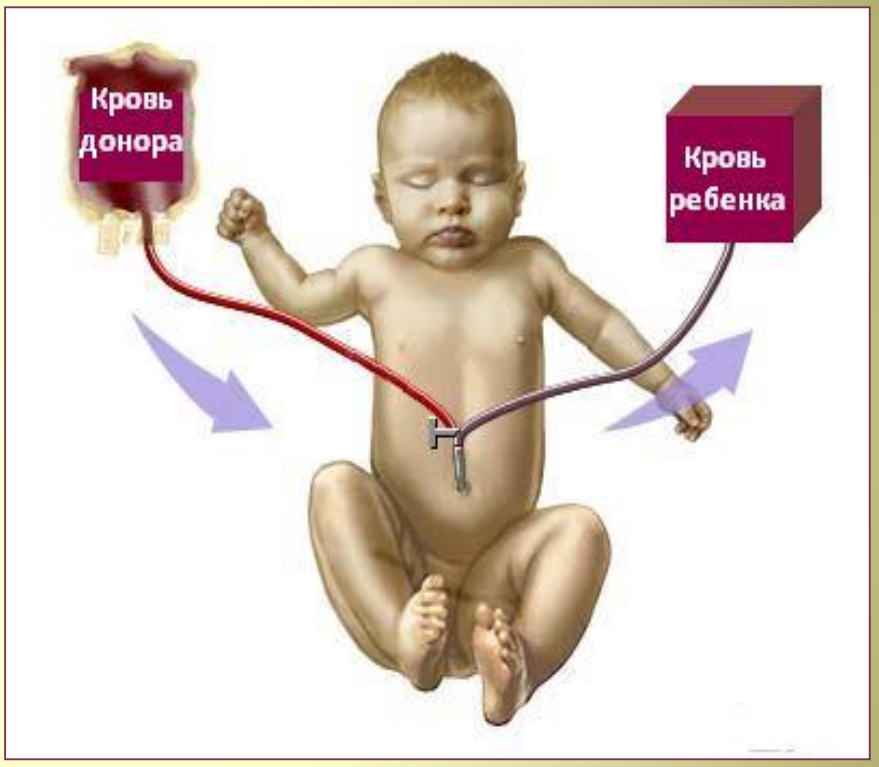
✓ фототерапия

Операция заменного переливания крови (ОЗПК)

Заменное переливание крови проводят с целью

выведения из кровотока новорождённого билирубина и заблокированных АТ эритроцитов

повышения уровня Hb



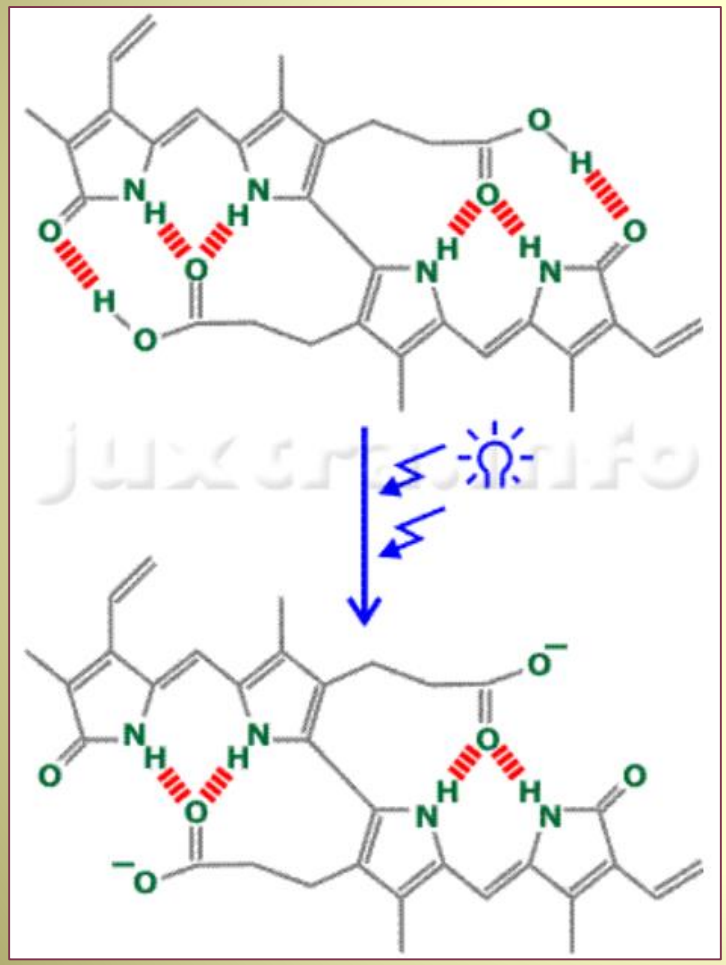
- Наиболее эффективное удаление билирубина из крови достигается при замене крови пациента на компоненты крови донора (эритроцитарная масса и плазма) в объеме 2-х ОЦК.

Заменное переливание крови

- **Заменное переливание крови рекомендуется:**
- если при ГБН уровень Hb в пуповинной крови ниже 110 г/л, уровень общего билирубина выше 76,5 мкмоль/л
- если, несмотря на светолечение, прирост уровня НБ превышает 17 мкмоль/л/час или составляет 8,5 мкмоль/л в час при концентрации Hb 110-130 г/л.

При резус-конфликтах	• комбинация одногрупной резус-отрицательной эритромассы • с одногрупной плазмой
При несовместимости по групповым факторам	• комбинация эритроцитарной массы 0(1) группы соответственно резус-принадлежности ребенка • и плазмы 1У группы
При несовместимости и по резус-фактору и по группе крови	• комбинация эритромассы 0(1)группы резус-отрицательной • и плазмы 1У группы

Фототерапия - наиболее эффективный метод консервативной терапии непрямой гипербилирубинемии у новорожденных



Молекула НБ свернута таким образом, что одни активные группы блокированы другими, что и определяет ее нерастворимость

Воздействие синего света

Изменение конфигурации молекулы НБ и разблокировка гидроксильных групп

Образование водорастворимых фотодериватов билирубина

Основные положения проведения фототерапии

- Используют специальные лампы с длиной волны 425-475 нм.
- Возможно применение как стандартных ламп, так и фиброоптической и светодиодной ФТ
- Целесообразно комбинировать несколько методов ФТ

Аппарат АФТ»Светоняня»

Основные положения проведения фототерапии

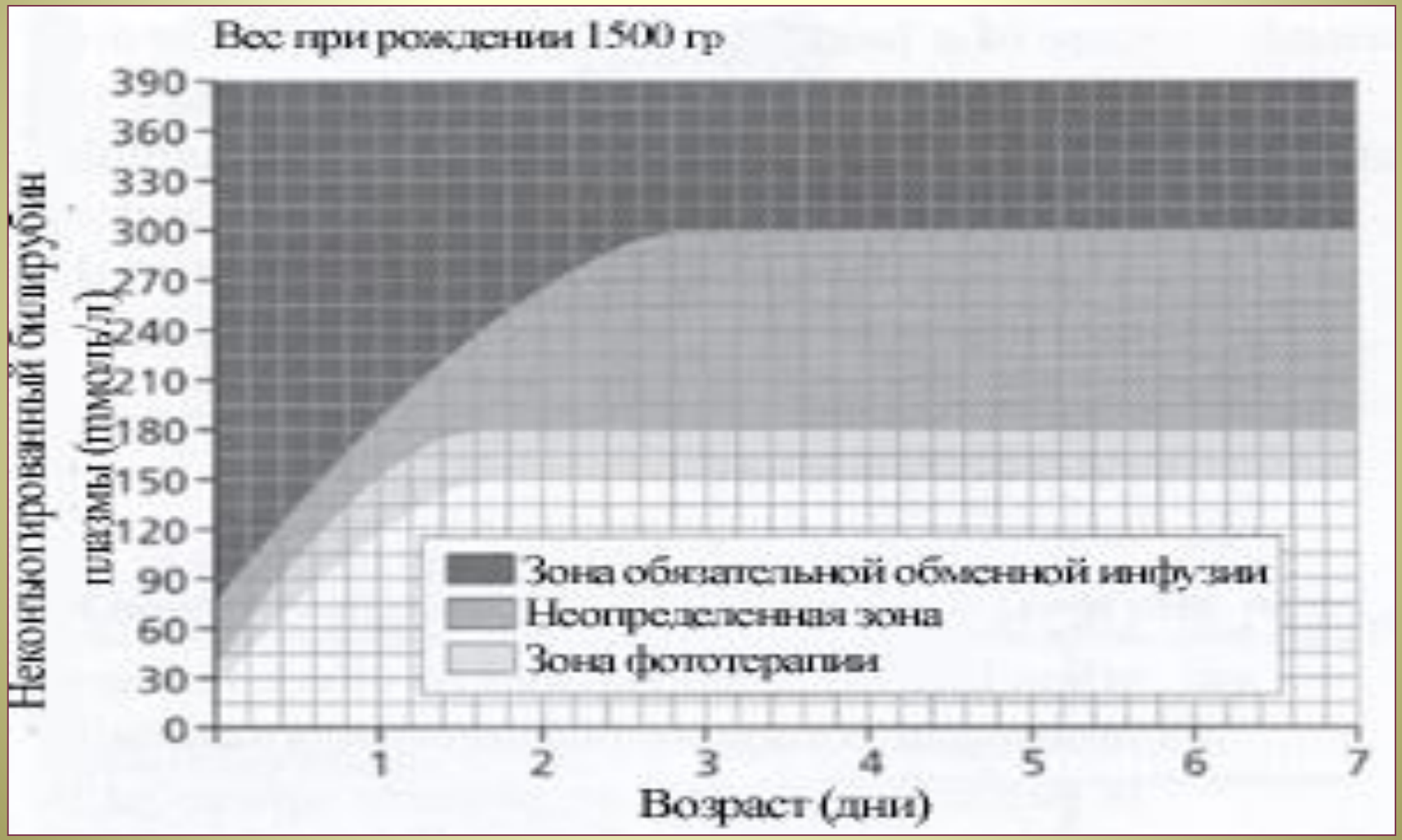
- Режим ФТ - непрерывный или с перерывами на время грудного кормления или кратких свиданий с родителями.
- Поверхность тела ребенка на фоне ФТ должна быть максимально открыта.
- Подгузник может быть оставлен на месте.
- Глаза и половые органы должны быть защищены светонепроницаемым материалом
- Дополнительное введение жидкости (на 10-20% болше по сравнению с физиологической потребностью
- Контрольное исследование билирубина 1-2 раза в сут. и спустя 12 часов после окончания ФТ -

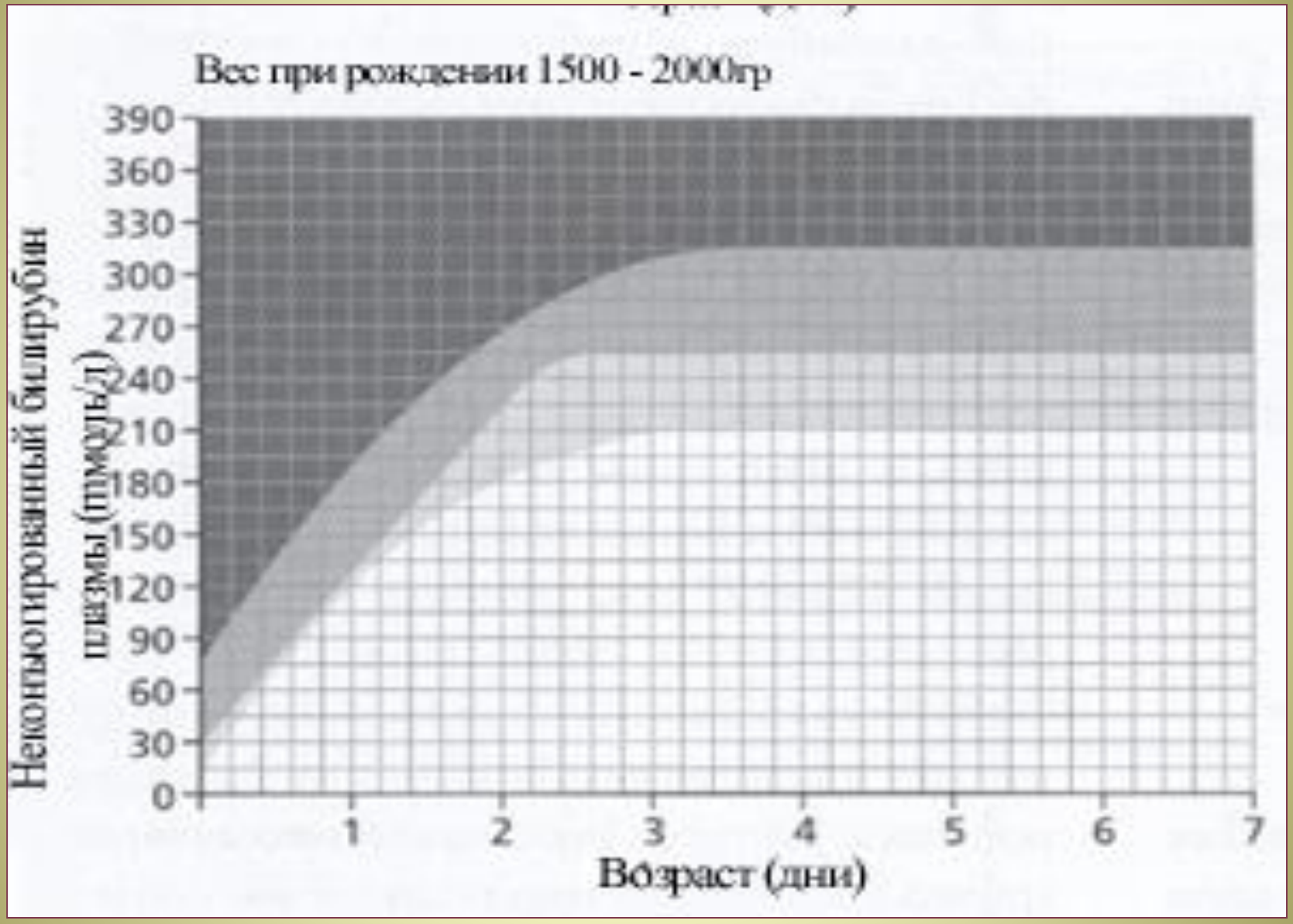
ФТ можно прекратить
- при устойчивом снижении уровня билирубина в течение 24-36 часов
- и уменьшении его концентрации в крови ниже значений, ставших основанием для начала лечения

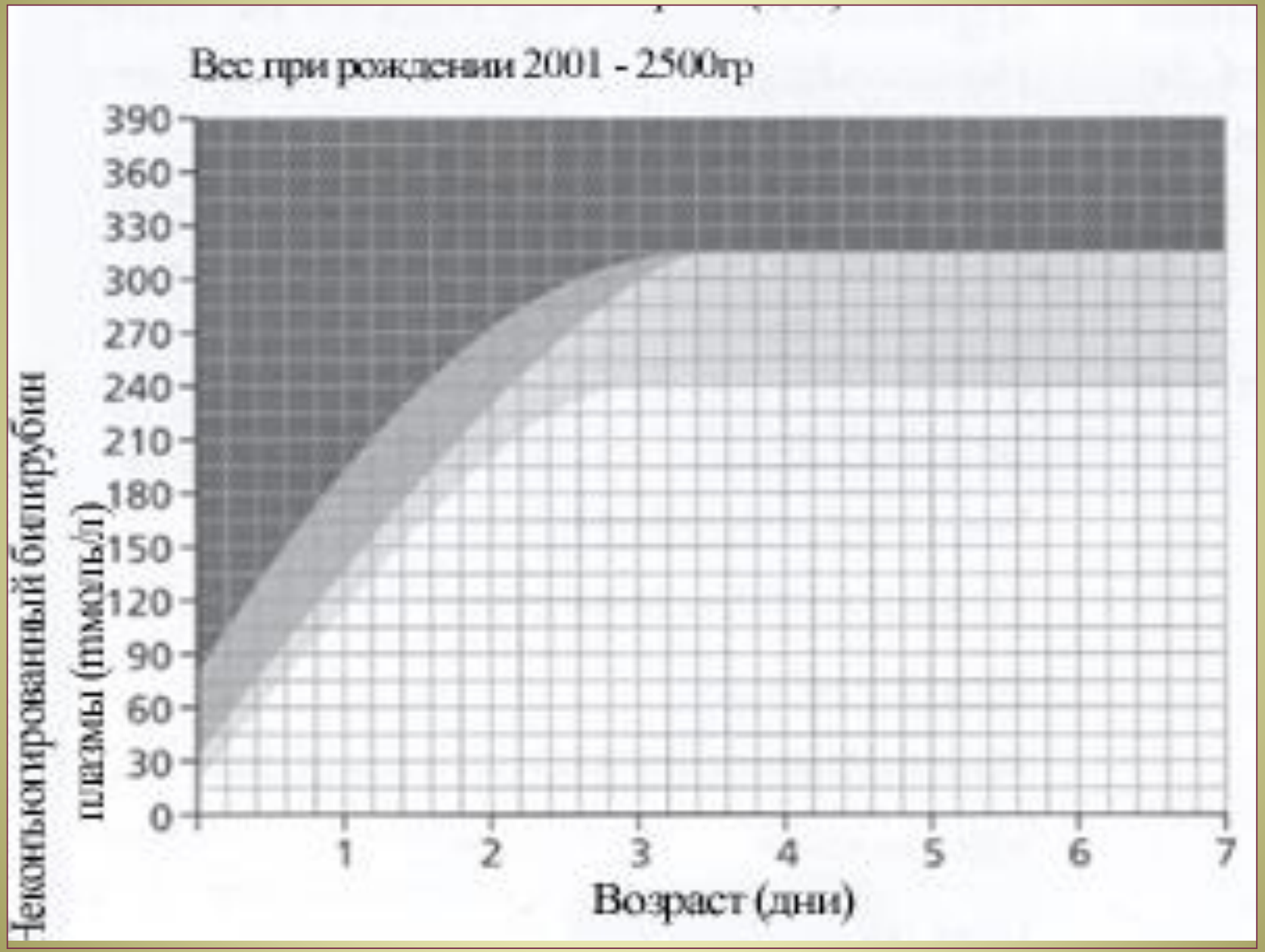
Использование различных методов лечения желтухи у недоношенных новорожденных (гестационный возраст < 37 недель)

	Содержание общего билирубина в сыворотке крови мкмоль/л			
	Отсутствие факторов риска		Наличие факторов риска	
Масса тела (г)	фототерапия	Заменное переливание крови	фототерапия	Заменное переливание крови
<1000	85-119	170	68 -102	136
1001-1500	119-170	170-255	102-136	170-204
1501-2000	170	289	136-170	255
>2000	170-204	306	170	289

Диаграмма, демонстрирующая диагностический подход к неонатальной желтухе (Модифицирована из Maisels 1994)




Вес при рождении 1500 - 2000гр
Неконьюгированный билирубин плазмы (ммоль/л)
390
360
330
300
270
240
210
180
150
120
90
60
30
0
1
2
3
4
5
6
7
Возраст (дни)


Вес при рождении 2001 - 2500гр
390
360
330
300
270
240
210
180
150
120
90
60
30
0
Неконьюгированный билирубин плазмы (ммоль/л)
1
2
3
4
5
6
7
Возраст (дни)

Инфузионная терапия при гипербилирубинемии

Показания к парэнтеральному введению жидкости при желтухах

Синдром рвоты и срыгивания

Состояния, требующие проведения инфузионной терапии

сепсис

гастроэнтерит

Непрямой билирубин – жирорастворимый и уровень его не может быть снижен путем введения растворов (глюкозы и т.п.)

Другие методы лечения желтух

- Индукция печеночных ферментов с помощью фенобарбитала

новорожденному не рекомендуется т.к. достигает эффективного значения к концу 2 недели жизни, когда снижается риск билирубиновой энцефалопатии.

- Снижение кишечно-печеночной циркуляции билирубина с помощью энтеросорбентов

в настоящее время не доказано и считается необоснованным, т.к. они не оказывают существенного влияния на уровень сывороточного Б

- Холеретики и холекинетики (магния сульфат, препараты урсодезоксихолевой кислоты)

при явлениях холестаза могут использоваться за исключением атрезии внепеченочных желчных протоков

Гипербилирубинемия (повышение уровня билирубина в крови по сравнению со взрослыми) характерна для всех новорожденных. Очень высокий уровень билирубина (патологическая билирубинемия) приводит к повреждению организма. Но физиологическая гипербилирубинемия в какой-то мере выполняет защитную функцию для организма новорожденного.

ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС:

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИЛИРУБИНА ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА?

Спасибо за внимание!