

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра педиатрии ИТ ТО

Зав. кафедрой: д.м.н, профессор Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доцент Анциферова Е.В.

РЕФЕРАТ

На тему: «Дифференциальная диагностика желтух новорожденных

Выполнил: Врач-ординатор
Саломатов В.А.

Красноярск - 2022

Оглавление

Список сокращений	3
Введение.....	4
Этиология и патогенез.....	7
Диагностика и дифференциальная диагностика.....	9
Лечение.....	11
Особенности наблюдения на амбулаторном этапе за новорожденным с непрямой гипербилирубинемией.....	14
Список литературы.....	15

Список сокращений

АГ - антигены

АД - артериальное давление

АТ - антитела

БЭ - билирубиновая энцефалопатия

ГБН - гемолитическая болезнь новорожденного

ГВ - грудное вскармливание

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ОЗПК - операция заменного переливания крови

ОЦК - объем циркулируемой крови

НЭК — некротизирующий энтероколит

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЧДД - частота дыхательных движений

НЬ - гемоглобин

Введение

Несмотря на множество исследований, проведенных в разные годы в изучении причин возникновения желтухи у новорожденных, актуальность данной проблемы не уменьшается. В структуре желтушного синдрома ведущее место принадлежит физиологической гипербилирубинемии, относящейся к пограничным состояниям периода новорожденности, далее следуют неонатальные желтухи вследствие гемолитической болезни новорожденных и внутриутробных инфекций, желтухи недоношенных при пороках развития гепатобилиарной системы и наследственных заболеваниях. В последние годы гипербилирубинемия у новорожденных все чаще протекает с высоким уровнем билирубина в сыворотке крови и принимает затяжное течение. Причинами этого называют: ухудшение здоровья женщин, увеличение частоты патологических родов, инфицирование плода во время беременности, низкий уровень здоровья самого новорожденного и других неблагоприятных факторов.

Желтуха - это синдром, обусловленный накоплением в крови и тканях организма билирубина как прямого, так и непрямого, что приводит к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер.

Гипербилирубинемия (греч. *huper-* + Билирубин + греч. *haima* кровь). В клинической лабораторной практике под термином гипербилирубинемия понимают любое увеличение концентрации билирубина в сыворотке или плазме крови сверх нормативных значений.

Учитывая существенные отличия нормативных значений билирубина у детей периода новорожденности от других возрастных групп, а также необходимость профилактики и лечения гипербилирубинемии у детей различного гестационного возраста, в неонатологии термином гипербилирубинемия обозначают состояния, при которых у доношенных и поздних недоношенных ГВ 35-36 недель отмечается повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови более 256 мкмоль/л, а у детей, родившихся до 35 недели гестации - повышение концентрации общего билирубина более 171 мкмоль/л

Международные исследования, проведенные в начале 2000-х годов показали, что 95% перцентиль концентрации общего билирубина в сыворотке крови у доношенных детей в возрасте $96 \pm 6,5$ часов находился в диапазоне от 265 до 299 мкмоль/л. Более высокие показатели были характерны для детей, получавших исключительно грудное вскармливание. Однако, с учетом того, что в многоцентровые лабораторные исследования были включены дети, потребовавшие госпитализации для проведения фототерапии, критерии гипербилирубинемии, традиционно принятые в неонатологии, остались неизменными.

Термин «непрямая гипербилирубинемия» используют в тех случаях, когда это повышение обусловлено преимущественно (более чем на 80%) непрямой фракцией билирубина. Желтуха - визуальное проявление повышенного уровня билирубина в крови. У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л; у недоношенных - более 120 мкмоль.

Патологическая гипербилирубинемия

Несоответствие хотя бы по одному из типичных для физиологической желтухи клинических и лабораторных признаков с высокой вероятностью свидетельствует о том, что нарушение обмена билирубина вызвано патологическими причинами. Факторы, предрасполагающие к развитию патологической гипербилирубинемии у доношенных новорожденных:

- Восточно-азиатское или средиземноморское происхождение
- Несовместимость по АВО- или резус-фактору матери и плода
- Использование окситоцина в родах
- Желтуха, развившаяся в первые сутки (24 часа) жизни
- Кефалогематома/зкхимозы, крупные гемангиомы
- Гипогалактия при исключительно грудном вскармливании
- Нарушенное сосание/недостаточное питание
- Экзикоз (патологическая убыль массы тела)
- Полицитемия
- Врожденные и перинатальные инфекции

- Дефицит глюкозо-фосфат дегидрогеназы

Практически всегда гипербилирубинемия у недоношенных детей, родившихся ранее 35 недели гестации, обусловлена нефизиологическими причинами. В свою очередь, в большинстве случаев патологической гипербилирубинемии, возникающей на первой неделе жизни, отмечается преимущественное повышение в крови непрямой фракции билирубина.

Этиология и патогенез

Но ведущим патогенетическим механизмом все случаи непрямой гипербилирубинемии у новорожденных можно разделить на четыре группы:

1. обусловленные уменьшением скорости продукции билирубина.
2. обусловленные замедлением конъюгации билирубина в печени
3. обусловленные повышением реабсорбции билирубина из кишечника
4. обусловленные комбинированным действием вышеперечисленных факторов.

Наиболее вероятные причины, приводящие к непрямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных детей, с учетом ведущих патогенетических механизмов:

1) В результате гиперпродукции билирубина:

- Гемолиз эритроцитов
- ГБН (по Rh-фактору, системе АВО, редким факторам);
- Структурные нарушения эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз);
- Эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, глутатионредуктазы, пируваткиназы, гексокиназы);
- Гемоглобинопатии: дефекты структуры (серповидноклеточная анемия и др.) и синтеза глобина (талассемия) или гема (порфиринемия);
- Лекарственный гемолиз (передозировка витамина К и др.)'

2) Обширные кровоизлияния (кефалогематомы субдуральные гематомы и внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния во внутренние органы, кожу)

3) Полицитемия

4) Нарушение конъюгации билирубина:

- синдромы Криглера - Найяра 1-го и 2-го типа;
- желтуха, обусловленная составом женского молока (синдром Люцея - Дрискола);
- диабетическая фетопатия;
- желтуха, вызванная грудным вскармливанием;

- нарушение конъюгации, связанное с побочным действием лекарственных препаратов;
- гипотиреоз

5) Повышение кишечной реабсорбции: Обструкция желудочно-кишечного тракта или кишечная непроходимость (при пилоростенозе, атрезиях кишечника, болезни Гиршпрунга, меконияльном илеусе или «меконияльной пробке»), парез кишечника смешанного генеза. Ранний и поздний неонатальный сепсис.

6) Врожденные инфекции различной этиологии (листериоз, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, гепатит В, герпес, сифилис и др.).

7) Глубокая степень недоношенности (выраженная морфо-функциональная незрелость организма) ребенка

Ведущие патогенетические механизмы развития гипербилирубинемии во многом определяют время возникновения и степень выраженности гипербилирубинемии. Раннее распознавание конкретной причины нарушений билирубинового обмена позволяет не только прогнозировать течение желтухи, но и эффективно предупреждать осложнения, ассоциированные с гипербилирубинемией. Во всех случаях развития непрямой (патологической) гипербилирубинемии, обусловленных гиперпродукцией билирубина, и в части случаев, обусловленных нарушением конъюгации и реабсорбции билирубина, существует риск развития метаболического поражения ЦНС за счет потенциальной нейротоксичности неконъюгированного билирубина.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Гемолитические желтухи. Клинические критерии:

1. Раннее начало и раннее появление желтухи.
2. Цвет кожных покровов от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого.
3. Особенности клинической картины: общее состояние зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии.
4. В первые часы жизни, как правило, отмечается гепатоспленомегалия
5. Нормальная окраска кала и мочи (за исключением желтухи вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лабораторные критерии:

- 1 Концентрация билирубина в пуповинной крови при легких формах нормальная (менее 51 мкмоль/л), при тяжелых - существенно выше 51 мкмоль/л.
- 2 Относительная доля прямой фракции составляет менее 10–15 %.
- 3 Высокий почасовой прирост билирубина (более 5,2 мкмоль/л).
- 4 Концентрация гемоглобина в пуповинной крови в легких случаях на нижней границе нормы, в тяжелых - существенно снижена.
- 5 Снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в общем анализе крови в течение 1-й недели жизни.

Для наследственных гемолитических желтух характерно отсроченное (после первых суток) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости в динамике.

Конъюгационные желтухи. Клинические критерии:

- 1 Более позднее начало желтухи, т. е. после 1–2-х суток жизни (за исключением синдрома Криглера–Найяра).
- 2 Желтуха обычно продолжает нарастать после 4-х суток жизни.
- 3 Она не угасает после 2–3-й недели жизни.
- 4 Кожные покровы имеют оранжевый оттенок.

5 Общее состояние ребенка обычно удовлетворительное, при выраженной гипербилирубинемии оно может ухудшаться.

6 Отсутствует гепатоспленомегалия.

7 Нормальная окраска мочи и кала (за исключением синдрома Криглера–Найяра.

Лабораторные критерии:

1 Концентрация билирубина и гемоглобина в пуповинной крови при рождении соответствует норме.

2 Почасовой прирост билирубина и его максимальная концентрация обычно превышают цифры, характерные для физиологической желтухи.

3 Общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции.

4 Относительная доля прямой фракции составляет менее 10 %.

5 Нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в общем анализе крови.

Механические желтухи. Клинические критерии:

1 Раннее появление желтухи и волнообразный характер ее течения.

2 Цвет кожных покровов от оливково-желтого до зеленоватого.

3 Увеличение размеров печени и селезенки.

4 Темное окрашивание мочи.

5 Периодически или постоянно обесцвеченный кал.

6 При прогрессировании желтухи — геморрагический синдром (петехии, кровоподтеки).

7 Вовлечение симптомокомплекса в патологический процесс других органов и систем с развитием характерного для той или иной инфекции метаболического или эндокринного нарушения.

Лабораторные критерии:

1 Биохимический синдром холестаза: повышение прямой фракции билирубина более 20 %, ЩФ, ГГТ, холестерина, β -липопротеидов, желчных кислот).

- 2 Повышение АлАТ, АсАТ при прогрессировании желтухи.3 Нарушение синтетической функции печени (снижение концентрации альбумина, фибриногена, ПТИ < 80 %) при прогрессировании желтухи.
- 4 Данные визуализирующих методов, свидетельствующие о патологии желчного пузыря и/или желчных протоков.

Лечение

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 и регулярного грудного вскармливания. Необходимо рекомендовать матери кормить грудью 8 - 12 раз в сутки без ночного перерыва в течение первых, нескольких дней жизни. Увеличение частоты кормления грудью снижает вероятность последующей тяжелой гипербилирубинемии у новорожденных при грудном вскармливании. Дополнительное введение воды либо растворов глюкозы новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, при отсутствии признаков дегидратации, не показано. Дополнительное введение в рацион воды либо растворов глюкозы не предупреждает развитие гипербилирубинемии и не снижает уровень общего билирубина сыворотки. В качестве крайней меры может рассматриваться временное (1~3 дня) прекращение грудного вскармливания и переход на кормление адаптированной смесью, что может способствовать снижению уровня билирубина и/или повышению эффективности фототерапии в случае желтухи обусловленной составом грудного молока. В случаях медицинских противопоказаний к раннему прикладыванию к груди или избыточной убыли первоначальной массы тела к 3-4 дню жизни новорожденным необходимо организовать докорм адаптированной питательной смесью. 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, гипоксемия и ацидоз.

Основным методом лечения непрямой гипербилирубинемии является фототерапия. При неэффективности фототерапии и угрозе развития БЭ показано проведение обменного переливания крови. Фототерапия показана для лечения:

- при отсутствии противопоказаний необходимо сохранять кормление материнским молоком в полном объеме,
- физиологическая потребность ребенка в жидкости увеличивается на 10-20%, при невозможности увеличения объема питания проводится инфузионная терапия
- в процессе фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов, и показатели приборов для чрезкожного измерения билирубина
- всем детям, получающим фототерапию, необходимо ежедневно проводить биохимический анализ крови на билирубин (при угрозе билирубиновой энцефалопатии - каждые 6-12 часов); только стандартный биохимический анализ крови может служить критерием эффективности фототерапии,
- фототерапия может быть прекращена, если отсутствуют признаки патологического прироста билирубина, а концентрация общего билирубина в сыворотке крови стала ниже значений, послуживших основанием для начала фототерапии
- через 12 часов после окончания фототерапии необходимо контрольное исследование билирубина крови
- у некоторых детей в ответ на фототерапию может появиться аллергическая сыпь, участиться и измениться в цвете стул и появиться бронзовый оттенок кожи. Все три эффекта, как правило, бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

Противопоказания к фототерапии:

- анемия тяжелой степени;
- сепсис;

- механическая желтуха;
- геморрагический синдром

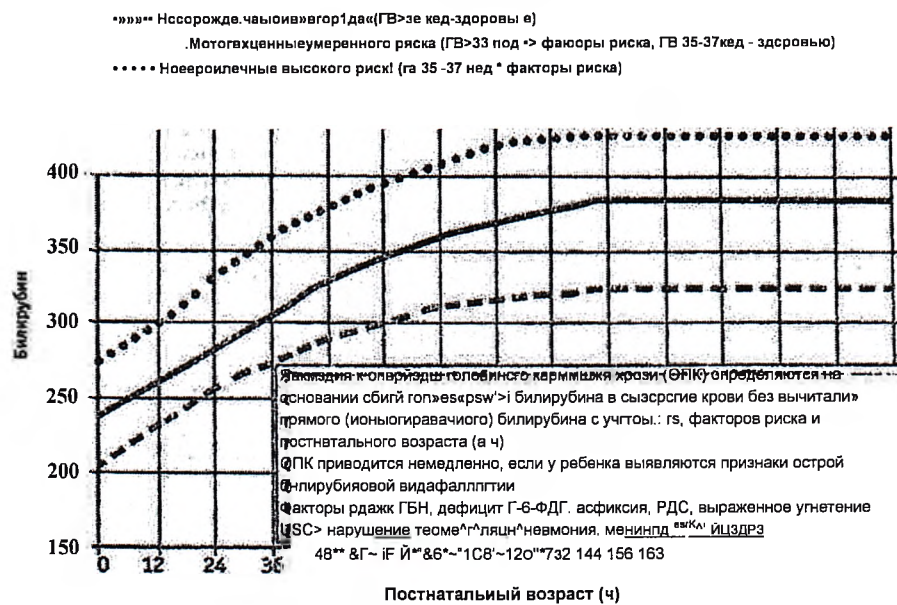


Рис. 4. Показания к проведению операции обменного переливания крови у доношенных и «поздних» недоношенных детей (ГВ 35-37 нед) в раннем неонатальном периоде на основании определения пороговых значений общей концентрации билирубина в сыворотке крови в зависимости от постнатального возраста и наличия факторов риска (Рекомендации МЗ, 2004 г. [1]. - Авторская адаптация текста)

Показания к проведению ОЭПК:

Основные моменты операции заменного переливания крови:

- Подготовка: Дети не должны получать энтеральное питание в течение последних 3 часов до предполагаемого начала операции.
- Перед операцией сделать очистительную клизму.
- Непосредственно перед операцией в желудок должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка
- Для оценки темпа диуреза и цвета мочи целесообразно поставить мочевой катетер.
- Строгое выполнение правил асептики и антисептики.
- Постоянный мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, сатурация, АД, температура тела).

Особенности наблюдения на амбулаторном этапе за новорожденным с непрямой гипербилирубинемией.

Наиболее опасным периодом с точки зрения риска развития БЭ является первые 7 дней жизни. В данном случае тактика наблюдения и лечения ребенка не отличается от таковой в условиях стационара. У детей старше 7 дней жизни риск БЭ уменьшается, однако недостаточно объективных данных для изменения показаний к лечению в позднем неонатальном периоде. Во всех случаях патологической желтухи, генез которой не уточнен, необходимо проведение дополнительного обследования:

- Анамнестические данные: Наличие указаний на патологическую желтуху в неонатальном периоде в семье и/или синдрома Жильбера
- Клинические данные: степень выраженности желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи, вид вскармливания, динамика веса, наличие срыгиваний и/или рвот, кратность стула
- Клинический анализ крови
- Биохимия крови, включающая билирубин и его фракции, печеночные тесты: АЛТ, АСТ, ТФТ
- Гормоны крови: Т4 св, ТТГ

Таким образом, поводом для госпитализации ребенка в ОПННД перинатального центра или детской больницы является как необходимость дополнительного обследования, которое трудно организовать в условиях детской поликлиники, так и необходимость лечения патологической гипербилирубинемии. Наличие косвенных признаков гемолиза эритроцитов у ребенка (снижение концентрации гемоглобина и уменьшение количества эритроцитов, повышение числа ретикулоцитов на фоне увеличения размеров селезенки и печени) свидетельствует о гемолитическом генезе желтухи. Дополнительное диагностическое значение при этом имеют сроки появления желтухи. Для ГБН

Список литературы:

1. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2017. Савельева Г.М., Адамян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., с соавт. - 16 с.
2. Национальное руководство по перинатологии. Под редакцией д.м.н., профессора, Главного неонатолога Минздрава России, Иванова Д.О., Арутюнян Т.Г., Александровой Е.М., 2019 год.
3. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Акад. РАМН Н.Н. Володина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
4. Проект клинических рекомендаций РОН Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией, 2016г.
5. Желтухи неонатального периода : учебно-методическое пособие / А. К. Ткаченко [и др.]. — Минск : БГМУ, 2017. — 68 стр.
6. Федеральные клинические рекомендации: Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН). Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2017г.
7. <https://emedicine.medscape.com>, 2015-2017гг.
8. <http://www.merckmanuals.com>, 2015-2017гг.