

Приложение
к приказу № 107
от 29 марта 2024 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**Национальный клинический протокол по нозологии
«Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и
недоношенных новорожденных»**

ТАШКЕНТ 2024

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ЦРПКМР
Х.А.Авиллов



«__» _____ 2024 год

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор РСНПМЦП
А.А.Абдукаюмов



«__» _____ 2024 год

**Национальный клинический протокол по нозологии
«Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и
недоношенных новорожденных»**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Министр здравоохранения
Республики Узбекистан и.о.
А.А.Худаяров**



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "A.A. Khudayarov", written over a horizontal line.

_____ 2024 год

**Национальный клинический протокол по нозологии
«Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и
недоношенных новорожденных»**

ТАШКЕНТ 2024

Оглавление

Национальный клинический протокол по нозологии «Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и недоношенных новорожденных».....	5
Национальный клинический протокол диагностики и лечения по нозологии «Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и недоношенных новорожденных»	41

**Национальный клинический протокол по нозологии
«Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и
недоношенных новорожденных»**

ТАШКЕНТ 2024

1. Вводная часть

Коды по МКБ-10:

P59	Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами
P59.0	Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением
P59.2	Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени
P59.3	Неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию
P59.8	Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами
P59.9	Неонатальная желтуха неуточненная
Ссылка: https://mkb-10.com/index.php?pid=15001	

Дата разработки и пересмотра протокола: 2023 год, дата пересмотра 2026 г. или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола: Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

В разработке клинического протокола и стандарта внесли вклад:

- | | |
|---|---|
| 1. Салихова К.Ш., д.м.н. | РСНПМЦ педиатрии, заместитель директора по научной работе |
| 2. Ахмедова Д.И. д.м.н., профессор | заведующая кафедрой Гос.Педиатрии №2 и народной медицины ТашПМИ |
| 3. Насирова У.Ф., д.м.н. | проректор по научной работе ЦРПКМР |
| 4. Рахманкулова З.Ж., д.м.н., профессор | кафедра неонатологии ТашПМИ |
| 5. Алимов А.В., д.м.н., профессор | кафедра неонатологии ЦРПКМР |
| 6. Касимова Н.А., к.м.н. | заместитель директора РПЦ |
| 7. Усманова М.Ш. | заместитель директора ГПЦ |

Список авторов:

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. Латипова Г.Г., к.м.н. | ассистент кафедры неонатологии ЦРПКМР |
| 2. Абдурахманова Ф.Р., к.м.н. | заведующая отделением неонатологии РСНПМЦ педиатрии |
| 3. Саидумарова Д.К., к.м.н. | ассистент кафедры неонатологии ЦРПКМР |
| 4. Алимова Р.П., к.м.н. | заведующая отделением неонатологии РСНПМЦЗМиР |
| 5. Батманов А.Г. | ассистент кафедры неонатологии ЦРПКМР |
| 6. Ходжамова Н.К., к.м.н. | ассистент кафедры неонатологии ТашПМИ |
| 7. Разакова М.С. | ассистент кафедры неонатологии ЦРПКМР |

Рецензенты:

1. Дильмуродова К.Р., д.м.н., профессор заведующая курсом неонатологии
факультета постдипломного образования
Самаркандского медицинского университета
2. Хасанова С.С. заведующая кафедрой педиатрии
Европейского медицинского университета

Заседание Учённого Совета РСНПМЦП протокол №10 от 27.10.2023

Техническая экспертная оценка и редактирование:

1. Шамансурова Э.А. д.м.н., профессор ТашПМИ, зав. кафедрой кафедра Семейной
медицины №1, физического воспитания,
гражданской обороны
2. Файзиев А.Н., к.мн., доцент ТашПМИ, зав. кафедрой кафедра Семейной
медицины №1, физического воспитания,
гражданской обороны

Экспертная оценка со стороны специалистов Экспертной группы при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан:

- 1.
- 2.
- 3.

**Экспертная оценка специалистов управления лекарственной политики
Министерство здравоохранения Республики Узбекистан:**

- 1.
- 2.

**Экспертная оценка специалистов агентства Медицинского страхования при
Министерстве Республики Узбекистан:**

- 1.
- 2.
- 3.

Данный клинический протокол был разработан при организационной и методической поддержки под руководством заместителя министра д.м.н., Ф.Шарипова, Начальника управления медицинского страхования Ш.Алмарданова, начальника отдела разработки клинических протоколов и стандартов д.м.н. С.Убайдуллаевой, Главных специалистов отдела разработки клинических протоколов и стандартов Ш.Нуримовой, С.Усманова и Г.Джумаевой.

Оценка приемлемости и используемости в практике клинических протоколов проведено совместно с представителями практического звена здравоохранения города Ташкента и Ташкентской области:

Практикующие врачи:

- 1.
- 2.
- 3.

Пользователи клинического протокола:

1. Неонатологи
2. Педиатры,
3. Семейные врачи,
4. Студенты медицинских вузов, магистранты, клинические ординаторы и аспиранты.
5. Данный протокол предназначен врачам, осуществляющим ведение, диагностику, лечение новорожденных с неонатальной желтухой.

Категория пациентов: доношенные и недоношенные новорожденные с непрямой гипербилирубинемией и другими видами желтух.

Список сокращений

АД	артериальное давление
БЭ	билирубиновая энцефалопатия
ВУИ	внутриутробная инфекция
ГБН	гемолитическая болезнь новорожденных
ГВ	гестационный возраст
ГТФ	глюкуронилтрансфераза
Г-6-ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДЦП	детский церебральный паралич
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КОС	кислотно-основное состояние
МО	медицинская организация
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
НБ	непрямой билирубин
ОБ	общий билирубин
ОБЭ	острая билирубиновая энцефалопатия
ОЗПК	операция заменного переливания крови
ОНМТ	очень низкая масса тела
ОПННД	отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ФТ	фототерапия
ХБЭ	хроническая билирубиновая энцефалопатия
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	число дыханий
ЧСС	число сердечных сокращений

ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
ААР	The American Academy of Pediatrics (Американская академия педиатрии)
TcBr	билирубин, измеренный чрескожно (транскутанно)
Hb	гемоглобин

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

2. Основная часть

2.1. Введение

Желтуха новорожденных – частый клинический симптом в неонатальной медицине, который сопровождается нейротоксичностью билирубина или является предвестником серьезного основного заболевания лишь в редких случаях

Ранняя выписка из родильных домов привела к тому, что задача диагностики и лечения гипербилирубинемии новорожденных легла на участковых педиатров.

До сих пор в педиатрии встречаются случаи ядерной желтухи, которой уже не должно быть в современной медицине [1]. Задержки в диагностике патологических причин длительной желтухи, например, таких как атрезия желчных протоков, по-прежнему приводят к летальным исходам. Помня об этом, медицинские работники не должны воспринимать желтуху новорожденных как рутинное состояние.

Особенно предрасположены к билирубиновой энцефалопатии недоношенные дети, которых следует лечить с соответствующей коррекцией пороговых значений билирубина.

До трети детей, находящихся на грудном вскармливании, остаются желтушными после двух недель жизни, и они составляют подавляющее большинство обращений по поводу затяжных желтух [2].

Билирубин – это клеточный токсин, добавление которого в небольшом количестве *in vitro* к тканевой культуре приводит к ее быстрому разрушению. Когда в организме присутствует свободный (несвязанный, неконъюгированный, непрямой) билирубин, он может откладываться в различных тканях, вызывая некроз клеток.

Клетки головного мозга, поврежденные билирубином, не регенерируются. На вскрытии у 50% младенцев с ядерной желтухой также встречаются поражения других органов и тканей, вызванные токсичностью билирубина. Например, некроз клеток почечных канальцев, клеток поджелудочной железы, слизистой оболочки кишечника или связанное с этим некрозом желудочно-кишечное кровотечение.

Классические клинические проявления билирубиновой энцефалопатии – прогрессирующая летаргия, ригидность, опистотонус, пронзительный крик, лихорадка и судороги. Летальность достигает 50%.

Выжившие обычно страдают хореоатетонидным церебральным параличом, асимметричной спастичностью, парезом взгляда вверх, высокочастотной глухотой и умственной отсталостью.

Недоношенные дети особенно восприимчивы к поражению головного мозга, связанному с повышенным уровнем билирубина, и могут переносить ядерную желтуху, подтвержденную патологоанатомически, без типичных клинических проявлений.

Существует значительная корреляция между уровнем билирубина и нарушением слуха у новорожденных при наличии других факторов риска.

Классическая полномасштабная ядерная желтуха сегодня встречается редко.

Последствия гипербилирубинемии для мозга могут проявляться клинически в более позднем возрасте в виде отсутствия координации, гипертонуса, умственной отсталости или неспособности к обучению – симптомы, которые вместе иногда называют синдром минимального повреждения головного мозга [3].

В среднем, в меконии кишечника новорожденного ребенка содержится 450 мг билирубина. Отхождение мекония имеет решающее значение для предотвращения деконъюгации и реабсорбции неконъюгированного билирубина из кишечника в сыворотку [4]. Время первого стула коррелирует с уровнем билирубина в сыворотке крови, а отсутствие отхождения мекония – с повышением этого уровня.

Клиническую желтуху труднее распознать при эритеме и у детей с темным оттенком кожи, ее можно не заметить без тщательного осмотра склер и десен. Такие дети попадают в категорию повышенного риска, в особенности, если они не обследованы должным образом [1].

У недоношенных детей надо помнить, что билирубиновая энцефалопатия развивается при более низких концентрациях билирубина, чем у доношенных новорожденных и зависит от концентрации билирубина в крови и массы тела ребенка при рождении. А глубоко недоношенные дети даже при токсических уровнях непрямого билирубина характерные клинические признаки острой билирубиновой энцефалопатии могут отсутствовать или маскироваться симптомами других патологических состояний, но во втором полугодие жизни у них появляются типичные признаки хронической билирубиновой энцефалопатии.

Транскутанная билирубинометрия является оптимальным скрининговым методом диагностики гипербилирубинемии [5].

2.2. Определения

■ **Гипербилирубинемия** – в клинической лабораторной практике под термином гипербилирубинемия понимают любое увеличение концентрации билирубина в сыворотке или плазме крови сверх нормативных их значений: у доношенных и недоношенных

гестационного возраста 35-36 недель - концентрация общего билирубина в сыворотке крови более 256 мкмоль/л, а у детей, родившихся до 35 недели гестации - концентрация общего билирубина более 171 мкмоль/л., более 95 перцентиля на нормограмме уровня общего билирубина в соответствии с хронологическим и гестационным возрастом ребенка.

▪ **Опасная гипербилирубинемия в неонатологии** – состояния, при которых у доношенных и недоношенных гестационного возраста (ГВ) 35–36 нед отмечается повышение концентрации общего билирубина (ОБ) в сыворотке крови более 256 мкмоль/л, а у детей, родившихся до 35-й недели гестации, – повышение концентрации ОБ более 171 мкмоль/л ([УДВ](#)).

▪ **Желтуха** – визуальное проявление повышенного уровня билирубина в крови. У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л; у недоношенных – более 120 мкмоль/л ([УДС](#)).

▪ **Физиологическая желтуха:** появляется после 36 часов жизни, чаще после 48 часов, и характеризуется содержанием общего билирубина сыворотки в пределах 70-100 мкмоль/л (при нормальных условиях концентрация непрямого билирубина в сыворотке пуповины составляет 8,5 мкмоль/л), не выше 205 мкмоль/л, который редко превышает 250 мкмоль/л (210 мкмоль/л у доношенного новорожденного и 262 мкмоль/л – у недоношенного новорожденного).

Причинами физиологической желтухи обычно являются:

- а. а) повышенное образование фетальных эритроцитов с их распадом,
- б. б) незрелость систем конъюгации печени,
- в. в) повышенная циркуляция энтерогепатического билирубина,
- г. г) снижение длительности жизни эритроцитов,
- д. д) ограничение связывания и выведения билирубина печенью.

▪ **Патологическая желтуха** появляется рано, в течение первых 24 часов жизни, или после 7-го дня жизни ребенка. Для этого типа желтух характерны: быстрый рост концентрации общего билирубина в сыворотке крови от 8,5 до 17,5 мкмоль/л в час или 85 мкмоль/л в день, уровень непрямого билирубина в сыворотке крови пуповины больше 60 мкмоль/л при рождении или 85 мкмоль/л в первые 12 часов жизни, 171 мкмоль/л в на второй день жизни, максимальный уровень непрямого билирубина в следующие дни превышает

320 мкмоль/л, а прямого билирубина - 25 мкмоль/л. Уровень общего сывороточного билирубина у доношенного новорожденного >297 мкмоль/л (17 мг/дл). Этот тип желтухи развивается тогда, когда на основные причины, описанные выше, наслаиваются дополнительные факторы.

▪ **Ранняя желтуха** - появляется первые 36 часов жизни.

- **Поздная желтуха** - это когда желтуха появляется после 7- суток жизни.
- **Пролонгированная (затянувшая)** - это когда желтуха сохраняется и после 14 дня у доношенных и 21 дня жизни у недоношенных новорожденного.
- **Неконъюгированная гипербилирубинемия** - Повышенный уровень неконъюгированного (свободного-растворимого в липидах) билирубина обычно обусловлен гемолизом, незрелостью печени.
- **Желтуха от материнского молока** бывает ранней и поздней. Ранняя форма характеризуется началом в 2-4 день жизни, вскармливания редкие, холестатический стул. Поздняя форма начинается на 4-7 день жизни, с пиком на 7-15 день, длительность – 9 недель. Причины дискутируются. Данное состояние не требует лечения. Нет необходимости отмены ГВ и к 3 месяцу проходит самостоятельно
- **Гепатит новорожденных** клинически определяется как синдром холестаза множественной этиологии и повреждением печени, обусловленное цитолизом гепатоцитов, с началом в первые 3 месяца жизни, подострым или хроническим течением, возможным началом циррозных изменений, характеризуется конъюгированной гипербилирубинемией и гистологическим гигантоклеточным преобразованием печени разной степени (гигантские многоядерные гепатоциты), что является его наиболее характерной чертой. В этом протоколе гепатиты не обсуждаются.
- **Гемолитическая болезнь новорожденного**- Гемолитическая болезнь новорожденного характеризуется повреждением эритроцитов крови материнскими антителами. Антитела к RhD, Rhc и Kell материнскими антителами.
- **Наследственный микросфероцитоз** (или болезнь Минковского-Шоффара) относится к группе гетерогенных заболеваний, наследуемых преимущественно по аутосомно-доминантному типу, и характеризуется анемией, желтухой, спленомегалией и наличием в мазке периферической крови эритроцитов сферической формы – сфероцитов.

Повышение концентрации билирубина в крови у новорожденных и развитие желтухи может быть вызвано как физиологическими, так и патологическими причинами. К раннему появлению, прогрессирующему нарастанию и высокой интенсивности желтухи следует относиться как к симптомам потенциально опасного заболевания ([УДД](#)).

Нарушение структуры и функции головного мозга, обусловленное непрямой гипербилирубинемией, носит название билирубиновой энцефалопатии (БЭ) или ядерной желтухи.

Ранними предикторами повышенного риска развития БЭ у доношенных новорожденных являются: концентрация ОБ в пуповинной крови более 51 мкмоль/л, почасовой прирост ОБ более 8,5 мкмоль/л в час, появление желтухи в первые 24 ч жизни.

2.3. Этиология и патогенез

2.3.1. Физиологическая желтуха

Основные физиологические причины повышения концентрации билирубина в сыворотке крови у детей в первые дни жизни ([УД D](#)):

- более высокая скорость образования билирубина, обусловленная физиологической полицитемией и более короткой продолжительностью жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70–90 дней по сравнению со 110–120 днями у взрослых);
- функционирующий венозный проток и уменьшенная перфузия крови в пространства Диссе, препятствующие полноценному захвату билирубина гепатоцитами;
- сниженная активность фермента глюкуронилтрансферазы (ГТФ), обеспечивающей конъюгацию билирубина, и недостаточная концентрация У-протеина, обеспечивающего транспорт билирубина в гепатоцитах;
- исходно низкая экскреторная функция печени (1–2% экскреторной способности печени взрослого);
- усиленная реабсорбция билирубина из тонкого кишечника вследствие высвобождения билирубина из химической связи с глюкуроновой кислотой под влиянием повышенной активности фермента β -глюкуронидазы;
- характеризуется содержанием общего билирубина сыворотки в пределах 70–100 мкмоль/л (при нормальных условиях концентрация непрямого билирубина в сыворотке пуповины составляет 8,5 мкмоль/л).

2.3.2. Непрямая гипербилирубинемия, вызванная патологическими причинами

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 риска патологической гипербилирубинемии у доношенных новорожденных [\[7\]](#):

- восточноазиатское или средиземноморское происхождение ([УД B](#));
- несовместимость по АВ0- или резус-фактору матери и плода ([УД B](#));
- использование окситоцина в родах ([УД D](#));

- желтуха, развившаяся в первые сутки жизни (УД В);
- кефалогематома/экхимозы, крупные гемангиомы (УД В);
- гипогалактия при исключительно грудном вскармливании (УД С);
- нарушенное сосание/недостаточное питание (УД С);
- эксикоз (патологическая убыль массы тела) (УД В);
- полицитемия (УД А);
- врожденные и перинатальные инфекции (УД В);
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ) (УД В).

Практически всегда гипербилирубинемия у недоношенных детей, родившихся ранее 35-й недели гестации, обусловлена нефизиологическими причинами.

В большинстве случаев патологической гипербилирубинемии, возникающей на первой неделе жизни, отмечается преобладание в крови непрямой фракции билирубина (УД С).

2.4. Эпидемиология

Желтуха на первой неделе жизни регистрируется у 60–80% здоровых доношенных новорожденных (УД А).

2.5. Клиническая классификация

По ведущим патогенетическим механизмам все случаи не прямой гипербилирубинемии у новорожденных можно разделить на четыре группы:

- обусловленные увеличением скорости продукции билирубина;
- обусловленные замедлением конъюгации билирубина в печени;
- обусловленные повышением реабсорбции билирубина из кишечника;
- обусловленные комбинированным действием вышеперечисленных факторов.

Наиболее вероятные причины, приводящие к не прямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных с учетом ведущих патогенетических механизмов, перечислены в табл. 1 (УД С).

Таблица 1. Основные причины не прямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных [8]

Гиперпродукция билирубина
<p>1. Гемолиз эритроцитов</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ГБН (по Rh-фактору, системе АВ0, редким факторам). ▪ Структурные нарушения эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз). ▪ Эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, глутатионредуктазы, пируваткиназы, гексокиназы). ▪ Гемоглобинопатии: дефекты структуры (серповидно-клеточная 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
Нарушение конъюгации билирубина
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Синдром Жильбера. ▪ 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
Повышение кишечной реабсорбции
Обструкция ЖКТ или кишечная непроходимость (при пилоростенозе, атрезиях кишечника, болезни Гиршпрунга, мекониальном илеусе или «мекониальной пробке»), парез кишечника
Смешанного генеза
Ранний и поздний неонатальный сепсис. Внутриутробные инфекции различной этиологии (листериоз, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, гепатит В, герпес, сифилис и др.). Глубокая степень недоношенности (выраженная морфофункциональная незрелость) ребенка

3. Клиническая картина

Ведущие патогенетические механизмы развития гипербилирубинемии во многом определяют время ее возникновения и степень выраженности. Раннее распознавание конкретной причины нарушений билирубинового обмена позволяет не только прогнозировать течение желтухи, но и эффективно предупреждать осложнения, ассоциированные с гипербилирубинемией ([УДС](#)).

Для физиологической желтухи характерно следующее:

- удовлетворительное состояние ребенка;
- нормальные пальпаторные размеры печени и селезенки;
- отсутствие клинико-лабораторных признаков анемии или полицитемии;
- появление желтой окраски кожи в возрасте более 24 ч жизни (почасовой прирост билирубина в 1-е сутки составляет менее 3,4 мкмоль/л, суммарно за 1-е сутки – менее 85,5 мкмоль/л);
- максимальная выраженность желтой окраски лица, туловища и конечностей на 3–4-е сутки жизни; желтуха не распространяется на ладони и стопы;
- не наблюдается патологических оттенков желтой окраски кожи (серого, зеленоватого, лимонного);
- нормальная, соответственно возрасту, окраска стула;
- максимальная концентрация общего билирубина (ОБ) не более 255 мкмоль/л; концентрация прямой фракции билирубина – не выше 34 мкмоль/л;

- быстрое уменьшение интенсивности и распространенности желтухи после 4 сут жизни; угасание желтухи к 8–10-м суткам жизни.

Примерно в половине случаев при физиологическом течении желтухи к 3–4-м суткам возникает кратковременная непрямая гипербилирубинемия, которая не имеет негативных клинических последствий и не требует никаких медицинских вмешательств ([УДД](#)).

Понятие «**физиологическая желтуха**» применимо только по отношению к доношенным новорожденным и недоношенным ГВ 35–36 нед (УД D). Это состояние кодированию по МКБ не подлежит и при анализе заболеваемости новорожденных не учитывается.

Патологическая желтуха. Любые отклонения в клинической картине и динамике лабораторных показателей, характеризующих билирубиновый обмен, от физиологических должны рассматриваться как признаки патологической желтухи, причина которой требует дополнительного клинико-лабораторного обследования ребенка.

Во всех случаях развития патологической гипербилирубинемии, обусловленной гиперпродукцией билирубина и в части случаев нарушением конъюгации билирубина, возникает риск развития метаболического поражения ЦНС за счет потенциальной нейротоксичности высокой концентрации неконъюгированного билирубина в крови ([УДС](#))

3.1. Билирубиновая энцефалопатия

При использовании современных перинатальных технологий билирубиновая энцефалопатия (БЭ) является предотвратимым состоянием ([УДД](#)).

БЭ у доношенных новорожденных развивается в случаях превышения концентрации ОБ сыворотки крови более 342 мкмоль/л с выраженными индивидуальными различиями концентраций (от 342 до 684 мкмоль/л), при которых происходит метаболическое поражение головного мозга ([УДВ](#)).

В последние два десятилетия частота БЭ в различных странах мира находится в диапазоне от 0,4/100 000 до 2,7/100 000 ([УДВ](#)).

Вероятность развития БЭ при патологической гипербилирубинемии повышается на фоне следующих факторов риска ([УДВ](#)):

- недоношенность или морфофункциональная незрелость организма ребенка (УД В);
- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция (сепсис, менингит) (УД В);
- гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) (УД В);
- дефицит Г-6-ФДГ (УД С);
- гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина менее 25 г/л) (УД С);

- выраженный метаболический ацидоз (рН артериальной крови менее 7,15 более 1 ч) (УД С);
- тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар менее 4 баллов), артериальная гипотензия, апноэ, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (УД С);
- гипотермия (ректальная температура менее 35°C) (УД С);
- обширная травма мягких тканей в родах, массивные кефалогематомы, перивентрикулярные, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния (УД С);
- синдром полицитемии (УД В);
- задержка отхождения мекония (УД С);
- мужской пол (УД С).

Кроме того, ряд препаратов (в первую очередь антибиотиков) может вытеснять билирубин из связи с альбумином ([УД С](#)).

У недоношенных детей вероятность БЭ развивается при более низких концентрациях билирубина, чем у доношенных новорожденных, и зависит от концентрации билирубина в крови и массы тела ребенка при рождении.

У детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, БЭ может возникнуть даже после умеренного повышения концентрации ОБ в сыворотке крови (в диапазоне 171–255 мкмоль/л) ([УД В](#)).

В повседневной неонатологической практике при определении риска развития БЭ ориентируются на минимальные пороговые концентрации билирубина в сыворотке крови, при которых в прошлом регистрировались случаи развития ядерной желтухи.

3.1.1. Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии

В течении БЭ можно условно выделить четыре фазы [7]:

I. Асфиктическая фаза. Нарастание признаков билирубиновой интоксикации: угнетение безусловно-рефлекторной деятельности – апноэ, апатия, вялость, сонливость, вялое сосание, монотонный крик, срыгивания, рвота, «блуждающий взгляд». При неблагоприятном течении эти признаки в большинстве случаев появлялись на 4-й день жизни и в случаях экстренного проведения операции заменного переливания крови (ОЗПК) носили обратимый характер (УД А).

II. Спастическая фаза. При неэффективном лечении появляются классические признаки ядерной желтухи: спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, «негнущимися» конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбуждение и резкий мозговой крик, взбухание большого родничка,

подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса; нистагм, апноэ, брадикардия, летаргия, иногда повышение температуры; судороги, симптом «заходящего солнца». Эта фаза длится от нескольких дней до нескольких недель; поражение ЦНС носит необратимый характер.

III. Фаза ложного неврологического благополучия и полного или частичного исчезновения спастичности (2–3-й месяц жизни).

IV. Фаза формирования клинической картины неврологических осложнений (после 3–5-го месяца жизни): параличи, парезы, атетоз, хореоатетоз, глухота, детский церебральный паралич (ДЦП), задержка психического развития, дизартрия (УД В).

Первые 2 фазы заболевания являются признаком острого метаболического поражения ЦНС и обозначаются термином «острая билирубиновая энцефалопатия» (ОБЭ). Отдаленные неврологические нарушения, вызванные нейротоксическим действием билирубина (IV фаза), обозначаются термином «хроническая билирубиновая энцефалопатия» (ХБЭ).

Развитие классических признаков ОБЭ в случаях непрямой гипербилирубинемии характерно для доношенных новорожденных и недоношенных, родившихся на 35–36-й неделях гестации (УД А).

У глубоконедоношенных детей при надпороговых значениях гипербилирубинемии характерные клинические признаки ОБЭ могут отсутствовать или маскироваться симптомами других патологических состояний, но во втором полугодии жизни у них появляются типичные признаки ХБЭ (УД D).

С целью раннего выявления, оценки динамики и определения тяжести БЭ у новорожденных L. Jonson, V.K. Bhutani, K. Kagr и соавт. была предложена балльная шкала, позволяющая учитывать степень выраженности неврологических дисфункций, характеризующих ОБЭ (табл. 2).

Таблица 2. Балльная оценка тяжести клинических проявлений билирубиновой энцефалопатии у новорожденных в остром периоде [7]

Клинический симптом	Билирубин-ассоциированная дисфункция ЦНС, баллы	Острая билирубиновая энцефалопатия
Психический статус		
Физиологический	0	Нет
Сонный, требует пробуждения на кормление	1	Минимальная

Летаргия/вялое сосание или раздражительность/возбуждение с повышенным сосательным рефлексом	2	Умеренная
Сопор, апноэ, отказ от еды, судороги, кома	3	Тяжелая
Мышечный тонус		
Физиологический	0	Нет
Гипотония от легкой до умеренной	1	Минимальная
Гипертония от легкой до умеренной, чередующаяся с гипотонией, разгибание шеи и туловища в ответ на стимуляцию	2	Умеренная
Персистирующий шейно-тонический синдром и опистотонус, стереотипные движения в виде педалирования или подергивания в руках и ногах	3	Тяжелая
Характеристика		
Физиологический	0	Нет
Высокотональный при пробуждении	1	Минимальная
Пронзительный, тяжело успокоить	2	Умеренная
Безутешный плач/слабый крик или отсутствует	3	Тяжелая
Суммарная оценка		

Интерпретация результатов: 1–3 балла – минимальная; 4–6 баллов – умеренная; 7–9 баллов – тяжелая.

3.1.2. Предупреждение билирубиновой энцефалопатии

В случаях выявления патологической гипербилирубинемии первоочередные усилия должны быть направлены на предотвращение критических концентраций билирубина в крови, при которых вероятно развитие БЭ.

Медицинские мероприятия, направленные на профилактику БЭ, можно условно разделить на 4 этапа:

1. Клинико-анамнестический и клинико-лабораторный скрининг новорожденных на возможность развития или наличие патологической гипербилирубинемии (выявление группы риска).
2. Определение степени и выявление ведущего патогенетического механизма развития гипербилирубинемии.
3. Подготовка и проведение лечебных мероприятий, направленных на уменьшение концентрации непрямого билирубина (НБ) в сыворотке крови:
 - создание оптимальных условий медицинского ухода и при необходимости проведение интенсивной терапии основного и сопутствующих заболеваний;
 - фототерапия (использование оптимальных режимов);
 - в случаях недостаточной эффективности фототерапии подготовка и проведение ОЗПК; при необходимости – создание дополнительных условий, повышающих ее эффективность;

- клинико-лабораторный мониторинг безопасности и эффективности комплекса лечебных мероприятий (до момента полного их завершения).

4. Выявление или подтверждение конкретной причины развития непрямой гипербилирубинемии, потребовавшей медицинского вмешательства; при необходимости (в диагностически сложных случаях) – продолжение дифференциально-диагностических мероприятий и лечения основного и сопутствующего заболеваний.

Первые три этапа должны быть организованы в любой медицинской организации (МО) акушерско-гинекологического или педиатрического профиля, независимо от ее функционального уровня. Для организации 4-го этапа может потребоваться перевод ребенка в учреждение 3-го уровня (в перинатальный центр или детскую многопрофильную/специализированную больницу).

Аntenатальная профилактика резус-конфликта

Неспецифическая профилактика

5C	Пациенткам с резус-отрицательной принадлежностью крови рекомендуется предоставлять информацию о важности сохранения любой беременности
----	--

Для системы здравоохранения любой страны затраты на меры по профилактике резус-изоиммунизации существенно меньше по сравнению с затратами на лечение ГБП/ГБН.

Специфическая антенатальная профилактика

1A	Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител в 28 недель рекомендуется назначать введение иммуноглобулина человека антирезусRho[D] в 28-30 недель беременности в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно
----	--

При резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнера или резус-отрицательной принадлежности крови у плода при неинвазивном тестировании, введение антирезусного иммуноглобулина Rho(D) в 28-30 недель не проводится. Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана после 28 недель беременности при условии отсутствия анти-Rh-антител.

1A	Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств рекомендуется назначить дополнительное введение антирезусного иммуноглобулина Rho(D) в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно
----	---

В 1-м триместре доза антирезусного иммуноглобулина Rho(D) составляет 625 МЕ (125 мкг), во 2-м и 3-м триместрах - 1250-1500 МЕ (250-300 мкг). К инвазивным диагностическим и лечебным вмешательствам во время беременности относятся аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция эмбриона(ов) при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании, абдоминальная травма во время беременности, акушерские кровотечения.

1B	Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител при прерывании беременности в 1-м и 2-м триместрах, антенатальной гибели плода рекомендуется назначить введение антирезусного иммуноглобулина Rho(D) в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно
-----------	---

Дополнительную профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после прерывания беременности или при факте установления гибели плода.

После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител.

Специфическая постнатальная профилактика у пациенток с резус-отрицательной принадлежностью крови при отсутствии у них изоиммунизации

5C	После родов рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) у новорожденного. В случае резус-отрицательной принадлежности крови новорожденного проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери не показано
-----------	--

1A	При резус-положительной принадлежности крови новорожденного рекомендуется проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери путем внутримышечного введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в дозе 1500 МЕ (300 мкг) сразу после получения результатов исследования крови ребенка, и желательно не позже, чем через 72 часа после родоразрешения (предпочтительно в течение первых двух часов)
-----------	--

Для расчета дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина рекомендован метод Клейхауэра-Бетке. В основе теста лежит феномен вымывания гемоглобина матери (НБА) из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере, и отсутствия вымывания гемоглобина плода. После соответствующей обработки периферической крови матери в мазке определяют объем

плодово-материнского кровотечения на основании подсчета количества фетальных клеток.

У 99,2–99,3% женщин ФМТ(фето-материнская трансфузия) в родах составляет менее 6,0 мл плодовых эритроцитов, что соответствует 12 мл плодовой крови, заброшенной в кровоток матери. Цель теста Клейхауэра – выявление массивной ФМТ (более 6 мл плодовых эритроцитов или 12 мл цельной плодовой крови), при которой требуются дополнительные профилактические дозы антирезус-иммуноглобулина.

Если объем плодово-материнского кровотечения не превышает 25 мл, вводят стандартную дозу анти-Rh(D)-иммуноглобулина – 1500 МЕ (300 мкг); при объеме 25-50 мл – дозу увеличивают вдвое – 3000 МЕ (600 мкг).

При отсутствии технической возможности внедрить метод Kleihauer-Betke, рекомендуется увеличивать дозу анти-Rh0(D)-иммуноглобулина вдвое в следующих случаях:

- отслойки плаценты,
- ручного обследования послеродовой матки,
- операции кесарева сечения, сопровождающегося повышенной кровопотерей.

Если по каким-либо причинам профилактика была не проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10-х суток послеродового периода.

3.2. Клиническая характеристика наиболее частых причин патологической непрямой гипербилирубинемии, возникающей в позднем неонатальном периоде

3.2.1. Конъюгационные желтухи

Желтуха, связанная с составом грудного молока, наблюдается у 0,5–2,5% здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, вследствие повышенного содержания метаболитов прогестерона и неэтерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, которые конкурентно ингибируют глюкуронилтрансферазу, наличия глюкуронидазы, высокой активности фермента липопроteinлипазы в молозиве и грудном молоке. Часто этот вариант гипербилирубинемии ассоциирован с приемом гормональных препаратов и некоторых других лекарственных средств во время беременности, стимуляцией родовой деятельности. У новорожденных с желтухой, связанной с составом грудного молока, наблюдается более высокая концентрация НБ в крови к 4–6-му дню жизни, которая продолжает нарастать, достигая пика к 10–15-му дню жизни.

Состояние ребенка при этом удовлетворительное, отмечается хорошая прибавка в массе. Если ребенок продолжает получать грудное молоко, желтуха держится 4–6 нед и затем

начинает постепенно ослабевать. Уровень НБ в крови нормализуется к 16-й неделе жизни. Прекращение грудного вскармливания на 48–72 ч способствует быстрому снижению концентрации НБ, как правило, не менее чем на 40% и имеет диагностическое значение при данном варианте гипербилирубинемии. После возобновления кормления грудью матери НБ может повыситься, но он не достигает исходного уровня и в дальнейшем постепенно снижается. Вместе с тем длительная отмена грудного молока с целью полной нормализации билирубина нецелесообразна, так как в большинстве случаев уровень билирубина не превышает 340 мкмоль/л.

Транзиторная семейная гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люцея–Дрискола) является разновидностью желтухи, связанной с составом грудного молока, механизм ее развития зависит от наличия неидентифицированного фактора, ингибирующего ферментную систему трансферазы глюкуроновой кислоты в грудном молоке.

Желтуха появляется с первых дней жизни, имеет тенденцию к прогрессивному нарастанию и затяжному течению. Уровень НБ в крови может превышать 340 мкмоль/л, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и лечения.

Отмена грудного вскармливания на 2–3 дня способствует снижению уровня билирубина и, следовательно, имеет диагностическое значение. Исследование химического состава грудного молока позволяет дифференцировать данный вариант гипербилирубинемии с другими желтухами, связанными с составом грудного молока, что не принципиально с практической точки зрения.

В основе желтухи, обусловленной исключительно грудным вскармливанием, лежит первоначально недостаточный объем питания, что способствует усилению липолиза и, как следствие, повышению в крови неэтерифицированных жирных кислот, нарушающих процесс захвата билирубина гепатоцитом и подавляющих активность ГТФ. Вторым фактором, способствующим гипербилирубинемии, является замедление пассажа по кишечнику и, как следствие, повышение реабсорбции билирубина. Этот вариант желтухи отмечается у 12% детей, находящихся на грудном вскармливании в период становления лактации и не получающих должный объем питания. Она появляется на 2–4-е сутки жизни, пик приходится на 3–6-й день, по мере увеличения объема кормления нормализуются обменные процессы, восстанавливается пассаж по кишечнику и к концу первого месяца жизни желтуха купируется. Как правило, первоначальная потеря массы тела составляет 8–10% и более; общее состояние ребенка не страдает. В случае большой потери массы детьми исключительно на грудном вскармливании необходимо обеспечить их докорм.

Конъюгационная желтуха при гипотиреозе. Гормоны щитовидной железы регулируют активность ГТФ, их дефицит может стать причиной нарушения конъюгации билирубина.

Подтверждением диагноза являются низкие уровни Т3, Т4 и повышение ТТГ в крови.

3.2.2. Наследственные формы конъюгационных желтух

Синдром Жильбера – наследственное заболевание (частота в популяции от 2 до 6%), передающееся по аутосомно-доминантному типу и связанное с нарушением захвата билирубина синусоидальной мембраной гепатоцита. Отмечается снижение до 50% нормы активности глюкуронилтрансферазы печени. Желтуха обычно выражена умеренно, в пределах 80–120 мкмоль/л, случаев БЭ не описано, общее состояние не нарушается. Клинические проявления могут отмечаться со 2–3-х суток жизни, причем интенсивность желтухи может меняться каждые 3–5 нед. С диагностической целью может быть использован фенobarбитал в терапевтической дозе 5 мг/кг в сутки в течение 3 дней: характерно снижение билирубина на 50–60%, что позволяет с высокой вероятностью предположить данный синдром.

Дополнительное диагностическое значение имеет анализ родословной, свидетельствующий о синдроме Жильбера в семье. Подтверждение диагноза возможно на основании генетического тестирования.

Синдром Криглера–Найяра – наследуемая негемолитическая желтуха с повышением НБ вследствие врожденной недостаточности ГТФ. Механизм желтухи сводится к полной или почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин. Известны две генетически гетерогенные формы и в связи с этим выделяют два типа.

Синдром Криглера–Найяра I типа передается по аутосомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с 15–50-кратным превышением нормального уровня НБ сыворотки крови, которая без лечения сопровождается развитием БЭ. Гипербилирубинемия развивается в течение первых дней после рождения и сохраняется всю жизнь. Назначение фенobarбитала (с дифференциально диагностической целью) не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина. Диагноз устанавливается на основании прогрессивного нарастания уровня НБ, не связанного с гемолизом эритроцитов, и отрицательной реакции на назначение фенobarбитала с дифференциально-диагностической целью (отсутствие снижения концентрации билирубина после назначения фенobarбитала в возрастной дозе в течение 3 дней). Подтверждается молекулярно-генетическими методами. Использование фототерапии является наиболее эффективным методом консервативного лечения детей раннего возраста, позволяющим несколько снизить уровень билирубина и зафиксировать его на

некоторое время. В течение первых 10 дней жизни оптимально постоянное проведение фототерапии с целью поддержания уровня билирубина ниже 340 мкмоль/л, затем продолжительность фототерапии может быть уменьшена до 10–16 ч в сутки. В дальнейшем чувствительность гематоэнцефалического барьера снижается, в связи с чем уровень билирубина может подниматься выше 340 мкмоль/л, но не более чем до 500 мкмоль/л. Сегодня нет однозначного мнения об уровне билирубина у детей старше 1 мес, который является токсичным (диапазон колебаний литературных данных от 500 до 800 мкмоль/л. Имеется собственный опыт наблюдения ребенка с синдромом Криглера–Найяра I типа с повышением уровня билирубина до 650 мкмоль/л без развития признаков БЭ). Радикальным методом лечения служит трансплантация печени или гепатоцитов, в urgentных ситуациях при высоком риске развития БЭ показано проведение ОЗПК или плазмафереза.

Синдром Криглера–Найяра II типа передается по аутосомно-доминантному типу, является прогностически более благоприятным заболеванием и сопровождается менее выраженной желтухой с 5–20-кратным повышением НБ сыворотки крови. Отличительной особенностью этой формы служит уменьшение ОБ на фоне 3-дневного применения фенобарбитала не менее чем на 50–60%. Дефицит ГТФ менее выражен, уровень ОБ в сыворотке крови варьирует (от 91 до 640 мкмоль/л), но чаще всего не превышает 340 мкмоль/л. Развитие БЭ отмечается редко и в основном происходит в раннем неонатальном периоде при участии других патологических факторов. Динамический контроль за показателями НБ в сыворотке крови и раннее назначение фенобарбитала, своевременное и адекватное проведение фототерапии позволяют эффективно снизить уровень ОБ и предупредить развитие энцефалопатии. С целью подтверждения диагноза возможно проведение молекулярно-генетического исследования.

Желтуха вторичная вследствие повышения реабсорбции билирубина в кишечнике, что может быть обусловлено обструкцией ЖКТ или кишечной непроходимостью при пилоростенозе, болезни Гиршпрунга, мекониальном илеусе, при парезах кишечника и др. Исключение врожденных и приобретенных заболеваний ЖКТ должно входить в план дополнительного обследования ребенка с поздней или «затянувшейся» желтухой.

4. Диагностика

4.1. Диагностические критерии

Неонатальную гипербилирубинемия, независимо от ее этиологии, в первые сутки жизни характеризуют следующие признаки.

Клинические критерии [7]:

- динамика желтухи
- 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.

Особенности клинической картины [7]:

- 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 [7]:

- 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 и повышение количества ретикулоцитов в клинических анализах крови в течение 1-й нед жизни.

Для наследственных гемолитических желтух характерно отсроченное (после 24 ч жизни) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости в динамике.

4.2. Жалобы и анамнез (клинико-анамнестические данные)

В группу высокого риска по развитию непрямой гипербилирубинемии сразу после рождения должны быть выделены:

- новорожденные с клиническими и/или лабораторными признаками гемолитической болезни;
- новорожденные с выраженными признаками морфофункциональной незрелости, в том числе глубоконедоношенные дети;
- новорожденные с множественными подкожными кровоизлияниями и обширными кефалогематомами;
- новорожденные, нуждающиеся в проведении реанимационной и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде, включая детей с ВУИ и неонатальным сепсисом;
- новорожденные с высоким риском раннего проявления болезней обмена или наследственных гемолитических анемий (отягощенный семейный анамнез или наличие соответствующих лабораторных признаков);
- наличие в семье других детей с выраженной гипербилирубинемией, требующей лечения в неонатальном периоде.

4.3. Типичные проявления

Исторически сложилось, что с целью раннего выявления гипербилирубинемии многие неонатологи ориентируются в первую очередь на изменение цвета кожных покровов. Безусловно, раннее появление желтухи (до 24 ч жизни), нарастание после 4 сут и сохранение более 2 нед свидетельствуют о наличии патологической гипербилирубинемии.

Появление желтухи в первые 24 ч свидетельствует о гиперпродукции билирубина, вызванной патологическим гемолизом эритроцитов, а нарастание желтухи после 4 сут жизни с высокой вероятностью указывает на нарушение конъюгации билирубина в печени и его недостаточной экскреции ([УД В](#)).

Дополнительную информацию о патологической природе желтухи может иметь появление на ее фоне лимонного (типичного для ГБН), зеленоватого (типичного для холестаза) или сероватого (типичного для сепсиса) оттенка кожи.

Первоначально желтый цвет приобретают кожа лица и туловища ребенка. Дальнейшее нарастание концентрации билирубина, независимо от причины, приводит к распространению желтухи и окрашиванию кожи конечностей. Увеличение концентрации билирубина более 255–306 мкмоль/л сопровождается прокрашиванием ладоней и стоп ([УД С](#)).

В 1969 г. доктор Крамер (L.I. Kramer) предложил выделять 5 степеней выраженности желтухи новорожденных (см. приложение), каждой из которых соответствует свой диапазон концентрации билирубина в сыворотке крови. В настоящее время считается, что клиническая оценка степени выраженности желтухи на основе шкалы Крамера субъективна и требует подтверждения гипербилирубинемии инструментальными и лабораторными методами. Шкала Крамера может быть использована для определения необходимости забора крови на биохимический анализ билирубина у доношенных новорожденных в тех медицинских организациях, в которых отсутствуют аппараты для чрескожного определения билирубина ([УДД](#)).

Однократная оценка по Крамеру в большинстве случаев не позволяет дифференцировать физиологическую и патологическую гипербилирубинемия. Однако описание во врачебных дневниках желтухи с указанием кожных зон, предложенных Крамером, помогает определить показания для биохимического исследования крови. Желтое окрашивание 2-й и 3-й зон не позволяет исключить или подтвердить гипербилирубинемия, распространение желтухи на 4-ю и 5-ю кожные зоны практически всегда свидетельствует о наличии гипербилирубинемии, но не позволяет объективно оценивать вероятность развития БЭ. Таким образом, распространение желтухи на 4-ю и 5-ю зоны по Крамеру у доношенного новорожденного должно рассматриваться как показание к биохимическому исследованию крови. Вместе с тем при ранней выписке новорожденных из акушерского стационара такой подход не позволяет прогнозировать нарастание желтухи после 3 сут. Кроме того, шкалу Крамера нельзя применять у недоношенных и новорожденных с дефицитом массы тела. Шкала Крамера не может быть использована для оценки эффективности фототерапии ([УДД](#)).

Все вышеизложенное подчеркивает существенное ограничение возможностей использования визуальной оценки степени желтухи для скрининга детей, составляющих группу риска по развитию БЭ ([УДА](#)).

4.4. Чрескожное измерение концентрации билирубина

Более объективным методом оценки скорости и степени накопления билирубина в коже ребенка, чем визуальная оценка, является чрескожное измерение отраженного от кожи и подкожных тканей света с помощью специальных приборов ([УДВ](#)).

Общим для всех приборов является то, что только в диапазоне концентраций ОБ от 100 до 255 мкмоль/л отмечается прямая линейная зависимость между показателями содержания билирубина в коже и сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных

ГВ более 35 нед. При концентрации билирубина более 255 мкмоль/л требуется перепроверка уровня билирубина стандартными лабораторными методами ([УДВ](#)).

Особенности и ограничения чрескожного измерения уровня билирубина, не зависящие от конструкции прибора:

- исследование уровня билирубина чрескожным методом показано всем доношенным новорожденным с желтухой, независимо от степени ее выраженности;
- измерение уровня билирубина должно проводиться только в области лба и/или грудины. Для определения показаний к повторному измерению или срочному определению концентрации ОБ в крови стандартными лабораторными методами могут быть использованы процентильные кривые Bhutani V.K.;
- данный метод измерения билирубина не может быть использован после начала фототерапии ([УДВ](#)).

Вместе с тем, учитывая определенные различия в диагностических алгоритмах и конструктивные особенности, чрескожное измерение билирубина должно выполняться в строгом соответствии с инструкцией по эксплуатации конкретного прибора.

Процентильные кривые уровня билирубина крови, измеренного чрескожным методом у детей, родившихся на сроке беременности более 34 нед, предназначенные для определения степени риска развития патологической гипербилирубинемии, представлены в приложении.

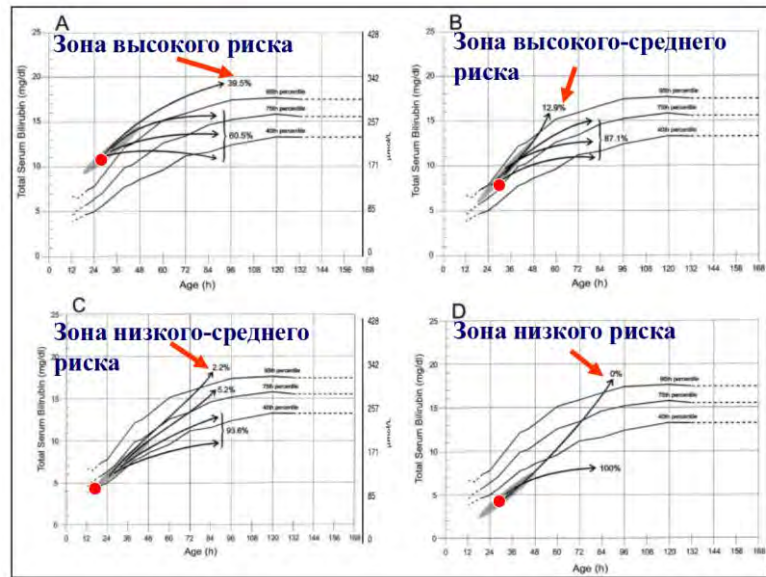
При ранней выписке новорожденного из акушерского стационара целесообразно воспользоваться алгоритмом, представленном в приложении. ([УДД](#)).

Шкала Bhutani может быть использована для детей с гестационным возрастом ≥ 35 недель, это инструмент для предупреждения гипербилирубинемии по итогам последней оценки:

- Предсказывает процент риска возникновения необходимости фототерапии через 72 часа после последней оценки.
- Это полезный инструмент для принятия решения о сроках выписки и дальнейшего наблюдения.

Шкала Bhutani была разработана для оценки зон высокого, среднего и низкого рисков развития тяжелой желтухи после выписки. Эта шкала была создана для детей с гестационным возрастом >35 недель.

- Нанесите показатели уровня общего или конъюгированного билирубина на график и примите решение о дальнейшей тактике с учетом возраста (в часах от рождения).
- Учитывает также общие факторы риска.



Показана вероятность необходимости фототерапии к 72 часам - в соответствии с положением красных точек.

- **Случай А:** значения уровней общего и транскутанного билирубина попадают в зону высокого риска, что означает, что в около 40% случаев уровень билирубина через 72 часа выйдет за пределы 95-го перцентиля (этому ребенку может понадобиться лечение). В таких случаях (40% риска) рекомендуется отложить выписку как минимум на 24 часа, чтобы оценить состояние ребенка.
- **Случай В:** значения уровней общего и транскутанного билирубина попадают в зону средневысокого риска, что означает, что в примерно 13% случаев уровень билирубина через 72 часа выйдет за пределы 95-го перцентиля (этому ребенку может понадобиться лечение). Решение будет зависеть от сопутствующих факторов риска, контекста и предпочтений. Если у ребенка не наблюдается никаких дополнительных факторов риска, можно рассмотреть возможность выписки, планируя дополнительное наблюдение в ближайшие 72 часа. Если у ребенка наблюдаются какие-то факторы риска, рекомендуется отложить выписку как минимум на 24 часа с целью повторной оценки состояния ребенка.
- **Случай С:** значения уровней общего и транскутанного билирубина попадают в зону низкого риска, что означает, что возможность дальнейшего повышения уровня билирубина минимальна (2%), и ребенок может быть выписан; необходимость дальнейшего наблюдения может быть обсуждена индивидуально.
- **Случай D:** значения уровней общего и транскутанного билирубина попадают в зону низкого риска, что означает, что возможность дальнейшего повышения уровня билирубина отсутствует (0%); ребенок может быть выписан и не нуждается в дальнейшем наблюдении.

Рациональное использование приборов для чрескожного измерения билирубина у новорожденных в условиях акушерского стационара позволяет:

- 1) уменьшить неоправданно широкое использование забора крови на билирубин у доношенных новорожденных;
- 2) более объективно выделять среди клинически здоровых новорожденных группу риска по развитию не прямой патологической гипербилирубинемии;
- 3) предотвращать раннюю выписку домой новорожденных, у которых имеется потенциальный риск отсроченного развития БЭ ([УДВ](#)).

Несмотря на попытки использования чрескожного измерения билирубина у глубоко недоношенных новорожденных, его прогностическая ценность у недоношенных детей, родившихся ранее 35-й недели беременности, требует дальнейшего изучения ([УДА](#)).

4.4. Лабораторная диагностика

4.4.1. Методы измерения концентрации билирубина в крови у новорожденных

Своевременное измерение концентрации билирубина в крови у новорожденных имеет ключевое значение для определения медицинской тактики ведения при подозрении на патологическую желтуху. Несмотря на то что нейротоксическим эффектом обладает в основном не прямая фракция билирубина, лечебная стратегия на первой неделе жизни, независимо от причины и характера развития желтухи, строится исходя из абсолютных значений ОБ в крови, а не его отдельных фракций. Предпочтительнее в неонатальной практике для определения уровня билирубина использовать микрометоды – малые объемы забора крови.

4.4.2. Стандартное лабораторное исследование концентрации билирубина в крови

Измеряется ([УДА](#)):

- всем недоношенным детям ГВ менее 35 нед с желтухой;
- всем новорожденным, у которых желтуха появилась в первые 24 ч;
- новорожденным с признаками гемолитической болезни новорожденных (ГБН) или другими известными факторами риска развития патологической желтухи;
- доношенным новорожденным и недоношенным детям ГВ 35–36 нед, если уровень билирубина, определенный транскутанным методом, составил:
 - более 140 мкмоль/л в возрасте 24–48 ч;

- более 200 мкмоль/л в возрасте 48–72 ч;
- более 250 мкмоль/л в возрасте старше 72 ч;
- всем детям, получающим фототерапию (с интервалом 12–24 ч в сутки).

4.4.3. Клинико-лабораторные характеристики основных патологических причин непрямой гипербилирубинемии

Повышенное образование билирубина вследствие гемолиза эритроцитов может быть обусловлено иммунным конфликтом между эритроцитами матери и плода, наследственными нарушениями структуры или функции эритроцитов, гемоглобинопатиями, ятрогенными факторами лекарственный гемолиз – высокие дозы викасола, дигоксин, диазепам, салицилаты, диуретики, например, фуросемид и гидрохлоротиазид, цефтриаксон, ибупрофен), рядом инфекционных заболеваний (врожденные инфекции – цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис; неонатальный сепсис).

Наиболее опасной, с точки зрения развития БЭ, причиной гипербилирубинемии является ГБН.

4.4.4. Клинико-лабораторная характеристика ГБН

Лабораторные критерии ГБН [7]:

- группа крови, резус-фактор, ОБ, проба Кумбса;
- ОАК, гемоглобин, гематокрит и эритроциты;
- уровень сывороточного или транскутанный уровень билирубина;
- почасовой прирост билирубина, гемоглобин (формат откорректировать).

Для **наследственных гемолитических желтух** (дефицит Г-6-ФДГГ, серповидно-клеточная анемия, наследственный микросфероцитоз и др.) характерно отсроченное (после 24 ч жизни) появление признаков гемолиза, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости.

Несмотря на отличия в патогенезе, сходными клиническими и лабораторными признаками сопровождаются гипербилирубинемии, обусловленные полицитемией/повышенной вязкостью крови, а также повышенным экстравазальным образованием билирубина (при множественных и обширных экхимозах, больших кефалогематомах и др.).

4.4.5. Гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационные желтухи)

Конъюгационные желтухи обусловлены преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах (желтухи, связанные с исключительно грудным вскармливанием при гипогалактии) и особенностями состава грудного молока (при семейной транзиторной гипербилирубинемии Ариаса–Люцея–Дрискола) (при нормальном уровне лактации); желтухи, обусловленные диабетической фетопатией и врожденным гипотиреозом. Выраженные нарушения конъюгации билирубина отмечаются при ряде наследственных заболеваний: синдроме Криглера–Найяра I и II типов, синдроме Жильбера и др.

Конъюгационные желтухи характеризуются признаками, представленными ниже.

Динамика желтухи:

- появляется не ранее 24 ч после рождения;
- продолжает нарастать или остается выраженной после 4 сут жизни;
- сохраняется более 10 дней жизни.

Особенности клинической картины:

- кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- пальпаторно размеры печени и селезенки не увеличены;
- кал и моча обычной окраски.

Лабораторные критерии:

- концентрация ОБ в пуповинной крови (в момент рождения) – менее 51 мкмоль;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- почасовой прирост билирубина в 1-е сутки жизни менее 8,5 мкмоль/л в час;
- максимальная концентрация ОБ на 3–4-е сутки в периферической/венозной крови у доношенных детей <255 мкмоль/л;
- ОБ крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%.

Гипербилирубинемия, обусловленная повышением кишечной реабсорбции, чаще всего наблюдается при высокой кишечной непроходимости.

Клиническая картина зависит от причины кишечной непроходимости (атрезия двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз, обструкция кишечника объемным образованием и т.п.), а также нередко сопутствующими симптомами обезвоживания и гипогликемии.

Лабораторные критерии сходны с критериями конъюгационной желтухи.

Непрямая гипербилирубинемия смешанного генеза чаще всего является ранним клиническим проявлением врожденной или перинатальной инфекции. Клиническая картина и лабораторные признаки являются составной частью симптомокомплекса TORCHES или сепсиса.

4.5. Стандартный план обследования новорожденного с подозрением на патологическую желтуху

- Уточнение срока появления желтухи.
- Физикальный осмотр (степень распространенности желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи).
- Группа крови и Rh-фактор, в случае подозрения на ГБН – проба Кумбса.
- Клинический анализ крови (Hb, ретикулоциты, особенности лейкоцитарной формулы крови и др.).
- Биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, другое – по показаниям).
- УЗИ органов брюшной полости.

4.6. Дифференциальная диагностика

	Гемолитическая желтуха	Конъюгационная желтуха	Механическая желтуха
Начало	Раннее	Более позднее начало желтухи, с 3–4 суток жизни	после 1 месяца
За счет преобладания билирубина	Непрямого	Непрямого	Прямого
Почасовой прирост	Более 8,5мкмоль\час		
Цвет кожных покровов	от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого	от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого	от оливково-желтого до зеленоватого
Гепатоспленомегалия	есть	нет	увеличение размеров печени
Окраска кала	нормальная	нормальная	периодически обесцвеченный
Окраска мочи	нормальная	нормальная	Темная

I. Для гемолитических желтух характерно:

- Раннее начало и раннее появление желтухи, обусловленной непрямой гипербилирубинемией.
- Высокий уровень билирубина в пуповинной крови и почасовой прирост билирубина.
- Цвет кожных покровов от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого.
- Наличие нормохромной гиперрегенераторной анемии – ретикулоцитоз, нормо- и эритробластоз.

- Гепатоспленомегалия.
- Нормальная окраска кала.
- Нормальная окраска мочи (за исключением желтухи вследствие дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы).
- Токсическое действие непрямого билирубина на все органы и ткани.

II. Для конъюгационных желтух характерно:

- Гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина.
- Невысокий почасовой прирост билирубина.
- Более позднее начало желтухи – с 3–4 суток жизни (за исключением синдрома Криглера–Найара).
- Отсутствие признаков гемолиза (анемия, ретикулоцитоз).
- Отсутствие спленомегалии.
- Длительное течение.
- Нормальная окраска мочи.
- Нормальная окраска кала (за исключением синдрома Криглера–Найара).
- Отсутствие выраженного токсического действия билирубина на ЦНС (за исключением синдрома Криглера–Найара).

III. Для механических желтух характерно:

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

5. Лечение

5.1. Консервативное лечение

5.1.1. Лечебные мероприятия, направленные на уменьшение концентрации НБ в сыворотке крови

Общие принципы

1. Создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка.

2. Все здоровые и условно здоровые новорожденные нуждаются в проведении раннего (начиная с первого часа жизни) и регулярного грудного вскармливания (УД В). Необходимо рекомендовать матери кормить грудью как минимум 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 ([УДД](#)).

3. Дополнительное введение воды либо растворов глюкозы новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, при отсутствии признаков дегидратации не показано, так как не предупреждает развитие гипербилирубинемии и не снижает уровень ОБ сыворотки.

4. Поддержание оптимальной температуры тела, обеспечение достаточным количеством жидкости и питательных веществ, профилактика гипогликемии, гипоксемии и ацидоза.

5.1.2. Фототерапия

Основным методом лечения непрямой гипербилирубинемии является фототерапия. При неэффективности фототерапии и угрозе развития БЭ показано проведение ОЗПК ([УДА](#)).

5.1.2.1. Виды фототерапии

- Традиционная: использование одного источника света – люминесцентных ламп голубого света.
- LED-фототерапия: использование светодиодов, обеспечивает меньшие потери жидкости организмом.
- Фиброоптическая фототерапия: использование одного источника света с волоконно-оптическим кабелем, через который световой луч проходит на гибкую светящуюся поверхность, где помещается ребенок или может быть ею обернут. Может быть использована у недоношенных новорожденных, не требует защиты глаз.
- Комбинированная фототерапия: осуществляется с помощью двух и более источников света (две единицы и более или сочетание ламп обычной и фиброоптической фототерапии). Показана для лечения как доношенных, так и недоношенных новорожденных при наличии хотя бы одного признака:
 - если почасовой прирост ОБ $> 6,8$ мкмоль/л в час;
 - если через 72 ч уровень ОБ находится на уровне менее 50 мкмоль/л от порогового значения для начала ОЗПК;
 - если после проведения фототерапии в течение 6 ч уровень ОБ повышается или не снижается.
- Проведение фототерапии в непрерывном режиме (в течение суток, допустимы лишь перерывы на кормление и манипуляции не более 30 мин) более предпочтительно ([УДА](#)).

5.1.2.2. Техника фототерапии при использовании установок с традиционными и LED-источниками света

- обнаженный ребенок помещается в кувез или кроватку с термоматрасом (выбор режима зависит от ГВ ребенка, особенностей терморегуляции, при этом температура тела ребенка должна быть в пределах $36,6 - 37,0^{\circ}\text{C}$);
- глаза ребенка и половые органы мальчиков должны быть защищены светонепроницаемым материалом;
- источник фототерапии располагается над ребенком на высоте 50–55 см; если ребенок находится в кувезе, то расстояние от верхней стенки кувеза до лампы фототерапии должно быть 5,0 см;
- фототерапия при помощи установок, не предназначенных для домашнего использования, должна проводиться в палатах для новорожденных под контролем среднего медицинского персонала;
- каждые 1–2 ч фототерапии необходимо менять положение ребенка по отношению к источнику света, переворачивая его поочередно вверх животом или спиной;
- каждые 2 ч необходимо измерять температуру тела ребенка;
- 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 чрескожного измерения билирубина;
- всем детям, получающим фототерапию, необходимо ежедневно проводить биохимический анализ крови на билирубин (при угрозе БЭ – каждые 6–12 ч); только результаты стандартного биохимического анализа крови могут служить критерием эффективности фототерапии;
- фототерапия может быть прекращена, если отсутствуют признаки патологического прироста билирубина, а концентрация ОБ в сыворотке крови стала ниже значений, послуживших основанием для начала фототерапии;
- через 12 ч после окончания фототерапии необходимо контрольное исследование билирубина крови;
- у некоторых детей в ответ на фототерапию может появиться аллергическая сыпь, участиться и измениться цвет стула, появиться бронзовый оттенок кожи, которые бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

5.1.2.3. Показания для фототерапии и ОЗПК у доношенных новорожденных и недоношенных детей ГВ 35 нед и более при непрямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН

Эти показания в раннем неонатальном периоде основываются на определении пороговых значений ОБ сыворотки крови в зависимости от постнатального возраста в часах и наличия или отсутствия факторов риска. При быстром нарастании уровня билирубина и при критической гипербилирубинемии фототерапию необходимо проводить в непрерывном режиме ([УД В](#)).

Во всех случаях наличия у ребенка факторов риска, повышающих вероятность развития БЭ, фототерапию необходимо начинать при минимальных значениях билирубина ([УД D](#)).

Комментарий. Важно отметить, что показания к фототерапии и ОЗПК определяют тактику ведения только детей ГВ 35 нед и более и ограничены ранним неонатальным периодом. В связи с недостаточностью объективных данных об условиях, при которых БЭ может возникнуть у новорожденных после окончания первой недели жизни, большинство экспертов предлагают расширить действие этих рекомендаций до конца неонатального периода. Вместе с тем у доношенных детей с наследственными нарушениями обмена (например, с синдромом Криглера–Найара), нуждающихся в длительном проведении фототерапии, показания к ОЗПК должны определяться консилиумом специалистов с учетом патогенеза заболевания и индивидуальной реакции ЦНС ребенка на хроническую непрямую гипербилирубинемию ([УД D](#)).

5.1.2.4. Показания к фототерапии и ОЗПК у недоношенных детей ГВ менее 35 нед при непрямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН

Для определения показаний к фототерапии и ОЗПК у недоношенных с учетом ГВ и дополнительных факторов риска рекомендуется использовать модифицированные рекомендации ААР, представленные в приложении.

Вместе с тем, учитывая высокий риск осложнений ОЗПК у глубоконедоношенных детей, окончательное решение о проведении операции у детей, родившихся ранее 32-й недели гестации, должен принимать консилиум врачей-специалистов ([УД D](#)).

Эффективность при непрямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН, должна оцениваться каждые 12 ч после ее начала путем измерения концентрации ОБ в сыворотке крови стандартными лабораторными методами. В случае неэффективности фототерапии осуществляются подготовка и проведение ОЗПК ([УД А](#)).

При снижении концентрации ОБ на фоне проводимой фототерапии лечение продолжается до момента, когда при плановом биохимическом исследовании билирубина его концентрация оказывается на 25% ниже значений, явившихся показанием к началу фототерапии. Через 12 ч после завершения фототерапии должно быть проведено контрольное исследование билирубина, продолжение фототерапии при концентрациях билирубина ниже указанных в приложениях является необоснованным и потенциально опасным.

Осложнения фототерапии у новорожденных детей

Фототерапию используют у миллионов новорожденных на протяжении более 30 лет, сообщения о выраженной токсичности крайне редки. Описаны следующие осложнения:

- Синдром «бронзового младенца». Возникает у некоторых новорожденных с холестатической желтухой, которым проводили фототерапии, как результат накопления в коже и сыворотке порфиринов. Исчезает в течение 2 мес. Редкое осложнение — пурпура, как следствие преходящей порфириемии — описано у новорожденных с тяжелым холестазом, получавших фототерапию.
 - Диарея или жидкий стул.
 - Вторичная дегидратация в результате неощутимых потерь воды (НПВ).
 - Изменения кожи в виде легкой эритемы, усиления пигментации и ожогов; редко встречается более тяжелое буллезное поражение и фоточувствительность у новорожденных с порфирией и гемолитической болезнью.
 - Возможно повреждение сетчатки из-за воздействия света при неправильном использовании глазных повязок.
6. Еще одним негативным моментом является факт отделения матери и ребенка.

**Национальный клинический протокол диагностики и лечения
по нозологии
«Непрямая гипербилирубинемия у доношенных и
недоношенных новорожденных»**

ТАШКЕНТ 2024

1. Введение

1.2. Актуальность

Операция заменного переливания крови проводится детям, страдающим угрозой развития гемолитической болезни - несовместимость по группе крови или резус-фактору между матерью и новорожденным. У младенцев в таком состоянии развивается гипербилирубинемия (молниеносное нарастание желтухи), анемия (резкое снижение гемоглобина и эритроцитов крови), отечный синдром (отечность всего тела).

Основным методом, решающим эту глобальную проблему, является операция заменного переливания крови (ОЗПК). Методика выполнения манипуляции сложная, требует задействования нескольких медицинских служб: врачи неонатологи-реаниматологи, «служба крови», врачи-трансфузиологи, медицинские специалисты-консультанты, лабораторная служба.

Данная манипуляция заключается в двух-кратном обмене объема циркулирующей крови новорожденного на аналогичный объем донорской крови. Предшествует этой операции ряд специализированных действий — забор образца крови у новорожденного и его матери, определение групповой и резус принадлежности, подбор объема крови для заменного переливания в специализированном центре — станции переливания крови (подбор образца крови по множествам групповых и резус факторам).

Новорожденные, страдающие гемолитической болезнью, имеют тяжелое состояние, нуждаются в проведении - инфузионной терапии, фототерапии, многократного лабораторного обследования, респираторной поддержке (кислородо-терапия, искусственная вентиляция легких).

Операция заменного переливания крови проводится новорожденному в условиях детской палаты реанимации и интенсивной терапии под контролем высококвалифицированных и опытных врачей-реаниматологов. Новорожденные дети в таком состоянии нуждаются в специализированных условиях выхаживания, находятся под пристальным вниманием врачей реаниматологов-неонатологов и «следающей» аппаратуры.

Как правило, данную манипуляцию выполняют в первые двое суток жизни новорожденного, с последующим вспомогательным лечением в условиях палаты детской палаты реанимации и интенсивной терапии.

1.3. Оперативное лечение

При неэффективности фототерапии основным методом оперативного лечения гипербилирубинемии, угрожающей развитием БЭ, является ОЗПК (см. приложение).

1.3.1. Правила подготовки и проведения операции

1. Обязательно получение от родителей информированного согласия на проведение ОЗПК.
2. Дети не должны получать энтеральное питание в течение последних 3 ч до предполагаемого начала операции.
3. В желудок перед операцией должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка.
4. Перед операцией необходимо сделать очистительную клизму.
5. В течение всего процесса подготовки к ОЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, сатурация, АД, температура тела).
6. Донорская кровь и (или) ее компоненты при ОЗПК переливаются из расчета 150–170 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170–180 мл/кг для недоношенного (пример расчета объема замещения представлен в приложении).
7. Соотношение эритроцитарной массы/взвеси и свежезамороженной плазмы (СЗП) составляет 1:2;
 - переливаются эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);
 - при подборе компонентов донорской крови для трансфузии (переливания) учитывается, что мать является нежелательным донором СЗП для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитсодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;
 - наиболее предпочтительной является трансфузия негативного по цитомегаловирусу эритроцитосодержащего компонента;
 - для ОЗПК используются эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки компонента;
 - подбор компонентов донорской крови осуществляется в соответствии с группой крови и резус-фактором реципиента.

9. Манипуляцию выполняют в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ПИТН/ОРИТН) (в акушерских отделениях перинатальной помощи – в процедурном кабинете);

10. До начала операции у новорожденных, которые находятся в тяжелом состоянии, стандартными методами интенсивной терапии должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия и т.д.

11. ОЗПК проводит бригада, состоящая, как минимум, из двух человек: врача (неонатолога/анестезиолога-реаниматолога/педиатра) и детской медицинской сестры.

12. Обязательно строгое соблюдение правил асептики и антисептики.

13. В истории болезни заполняется протокол ОЗПК (см. приложение).

Подбор крови для ОЗПК с известной групповой принадлежностью

- При конфликте по резус фактору, переливается резус-отрицательная эритроцитарная масса групповой принадлежности новорожденного и одногруппная плазма новорожденного или плазма IV группы.
- При несовместимости по группам крови, переливается О (I) эритроцитарная масса (отмытые эритроциты) и (IV) плазма или одногруппная плазма новорожденного.
- В случае сочетания групповой и несовместимости по резус фактору переливается О(I) эритроцитарная масса Rh-отрицательная и АВ (IV) плазма или одногруппная плазма новорожденного.

1.3.2. Техника проведения ОЗПК

- уложить ребенка в заранее согретую открытую реанимационную систему с сервоконтролем;
- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;
- при строгом соблюдении правил асептики и антисептики установить и зафиксировать пупочный катетер с присоединенным к нему заранее тройником;
- при наличии противопоказаний для катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену;
- компоненты донорской крови предварительно необходимо согреть до температуры 36-37°C;
- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для биохимического исследования на уровень билирубина;

- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;
- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов крови) зависит от массы тела ребенка, ГВ и тяжести состояния ребенка (у доношенных – 10-20 мл/кг, у недоношенных – 5-10 мл/кг под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек);
- скорость одного замещения – 3–4 мл/мин;
- на 2 шприца эритроцитарной массы вводится 1 шприц СЗП;
- после каждых 100 мл замещающей среды (эритроцитарной массы и плазмы) вводят 1,0-2,0 мл 10% раствора глюконата кальция или 0,5 мл 10% раствора хлористого кальция, предварительно разведенных в 5,0 мл 5 % глюкозы (только между шприцами с эритроцитарной массой!);
- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;
- в результате операции (с учетом крови, взятой на биохимическое исследование) суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка.

О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем двукратное снижение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка к концу операции ([УДА](#))

Примерно через 4-6 часов после проведенного ЗПК может проявиться феномен «рикошета» - билирубин по градиенту концентрации переходит из кожи и других тканей в кровь, и его концентрация вновь резко повышается ([УДА](#))

1.3.3. Ведение ребенка в послеоперационном периоде

1. Продолжить мониторинг витальных функций.
2. Энтеральное питание после ОЗПК начинать с осторожностью, малыми порциями (дробно) под контролем кишечной перистальтики, с постепенным расширением объема кормления при условии удовлетворительной переносимости кормления.
3. Продолжить фототерапию.
4. Продолжить поддерживающую и симптоматическую терапию.
5. Удаление пупочного катетера сразу после операции не рекомендуется в связи с вероятностью повторного проведения ОЗПК.
6. Контроль уровня билирубина выполняется через 12 ч после ОЗПК, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 24 ч до 7-х суток жизни.

7. Контроль гликемии – через 1 ч после ОЗПК, далее по показаниям.

Учитывая, что ребенок получал гемотрансфузию, рекомендован медотвод от вакцинации БЦЖ, на 6 месяцев с момента получения гемотрансфузии ([УДА](#))

1.3.4. Возможные осложнения ОЗПК

В процессе ОЗПК и в раннем постоперационном периоде возможно развитие следующих осложнений (УД С).

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмия;
- объемная перегрузка;
- застойная сердечная недостаточность;
- остановка кровообращения.

2. Гематологические:

- передозировка гепарина;
- нейтропения;
- тромбоцитопения;
- реакция «трансплантат против хозяина».

3. Инфекционные:

- бактериальные и вирусные инфекции.

4. Метаболические:

- ацидоз;
- гипокальциемия;
- гипогликемия;
- гиперкалиемия;
- гипернатриемия.

5. Сосудистые:

- эмболии;
- тромбозы;
- некротизирующий энтероколит;
- портальная гипертензия;
- перфорация сосудов пуповины.

6. Системные:

- гипотермия.

1.3.5. Стабилизация состояния и интенсивная терапия при отечной форме гемолитической болезни плода и новорожденного по Rh-фактору

- После рождения ребенка немедленное (в течение 5-10 с) пережатие пуповины в целях предупреждения развития гиперволемии.
- Немедленная интубация и ИВЛ с положительным давлением на вдохе.
- У недоношенных детей рассматривается введение препаратов сурфактанта.
- Постановка катетера в вену пуповины и второго центрального венозного доступа (для проведения кардиотонической терапии ввиду высокого риска развития гемодинамических нарушений, в том числе во время проведения ОЗПК).
- После первичной стабилизации состояния ребенка с водянкой в родильном зале при наличии клинических признаков тяжелой анемии - частичное заменное переливание крови, избегая перегрузки кровообращения в условиях СН, обусловленной гемической гипоксией. Процедура может быть проведена в родильном зале или сразу после перевода из родильного зала на пост интенсивной терапии. Частичное заменное переливание осуществляется с заменой 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем эритроцитарной массы 0 (1) Rh-отрицательного донора; выбор объема заменяемой крови определяется выраженностью анемии.
- После стабилизации общего состояния ребенка, для которой может потребоваться от 1 до 12 ч, операция должна быть продолжена для замены крови ребенка на донорскую в объеме, эквивалентном двум ОЦК, с целью устранения анемии, снижения степени гипербилирубинемии и удаления циркулирующих антиэритроцитарных АТ.
- При отсутствии клинических признаков тяжелой анемии и относительно стабильных показателях гемодинамики возможно проведение ОЗПК с заменой двух ОЦК сразу после первичной стабилизации состояния в родильном зале и постановки двух центральных венозных доступов.
- Далее проводится посиндромная терапия, направленная на стабилизацию функции дыхания, показателей центральной гемодинамики, коррекцию основных метаболических нарушений (гипогликемии, гипокальциемии, гипонатриемии, гиперкалиемии, гипопротеинемии, ацидоза), улучшение функции почек, профилактику и лечение геморрагических осложнений.
- Неэффективность ИВЛ на фоне выраженной анасарки у детей с отечной формой ГБПН является показанием для проведения торако- и лапароцентеза с целью дренирования полостей и улучшения респираторной функции. При этом избегают избыточного и быстрого удаления асцитической жидкости из-за опасности системной гипотензии. При пункции учитывают, что печень и селезенка увеличены.

1.3.6. Операция частичного заменного переливания крови

- Проводится у новорожденных с отечной формой ГБН в максимально короткие сроки после рождения. У наиболее тяжелых пациентов процедура выполняется в родильном зале.
- Учитывая тяжелую анемию и гемическую гипоксию тканей и органов ребенка с отечной формой ГБН, сразу после первичной стабилизации в родильном зале необходимо осторожно провести частичное заменное переливание крови, избегая перегрузки кровообращения в условиях СН (гипоксическое повреждение миокарда). Частичное заменное переливание осуществляется с заменой
- 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем эритроцитарной массы 0 (1)
- Rh-отрицательной группы. Исходный уровень Hb при этом у ребенка может не учитываться. технология проведения аналогична вышеописанной ОЗПК, только выведенный объем крови замещается исключительно эритроцитарной массой.
- После стабилизации общего состояния ребенка, на которую может потребоваться от 1 до 12 ч, операция должна быть продолжена для замены крови ребенка на донорскую в объеме, эквивалентном двум ОЦК.
- Классическая ОЗПК в первую очередь направлена на удаление свободного (непрямого) билирубина, цель операции - предотвратить развитие ядерной желтухи при неэффективности консервативной терапии. Показания к классической ОЗПК для гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБН).

2.3. Неэффективные и потенциально опасные методы лечения, которые следует исключить из клинической практики

- 1) Инфузионная терапия имеет ограниченные показания при гипербилирубинемии, если нет других показаний, так как уровень токсичного непрямого жирорастворимого билирубина не может быть снижен введением дополнительных водных растворов. Дополнительная инфузия водного раствора 5–10% глюкозы новорожденным с гипербилирубинемией показана только при развитии эксикоза на фоне интенсивной фототерапии, парентеральное введение жидкости определяется другими показаниями (рвота, патологическая потеря жидкости, др.) ([УДД](#)).
- 2) Включение в программу инфузионной терапии СЗП и альбумина при гипербилирубинемии не рекомендуется и не оправдано с позиции доказательной медицины. Данные препараты должны применяться по строгим показаниям ([УДВ](#)).
- 3) Назначение фенobarбитала. Значимая индукция ферментов печени происходит не ранее 3 дней от момента его применения, чаще к концу первой недели жизни. Кроме того, при

лечении желтухи фенобарбиталом возникают нежелательные эффекты в виде вялости, угнетения дыхания и снижения активности сосания. По этим причинам в течение последних 15–20 лет фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии в мире не применяется ([УД А](#)).

4) Нет убедительных научных доказательств и патогенетического обоснования для лечения не прямой гипербилирубинемии гепатопротективными и желчегонными препаратами (Эссенциале, ЛИВ-52, Хофитол и др.). Препараты урсодезоксихолевой кислоты показаны только при развитии синдрома холестаза ([УД D](#)).

3. Выписка из стационара

3.1. Условия выписки из стационара доношенных новорожденных с не прямой гипербилирубинемией

Показания к выписке доношенных новорожденных, получавших фототерапию по поводу не прямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН ([УД А](#)):

- удовлетворительное общее состояние;
- снижение интенсивности желтухи в динамике;
- концентрация билирубина сыворотки крови менее той, которая требует лечения спустя 12 ч и более после окончания фототерапии;
- в случае ранней выписки необходимо ориентироваться на центильную кривую Bhutani V.K. и учитывать реальные возможности педиатрической службы региона в обеспечении динамического наблюдения за ребенком после выписки из стационара.

При выписке ребенка из ОПННД следует помнить, что не прямая гипербилирубинемия редко является единственным патологическим состоянием, определяющим длительность стационарного лечения. Сроки выписки ребенка зависят от результатов лечения основного и сопутствующих заболеваний.

3.2. Особенности наблюдения на амбулаторном этапе за новорожденным с гипербилирубинемией

Наиболее опасный период с точки зрения риска развития БЭ – первые 7 дней жизни ([УД В](#)), следовательно, 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 ([УД D](#)).

При неосложненной физиологической желтухе, распространение желтухи не ниже пупочной линии, хорошем грудном вскармливании ребенок может быть выписан домой под наблюдение педиатра или семейного врача.

При успешном проведении фототерапии выписка новорожденного с медицинского учреждения может быть разрешена не раньше, чем через 24 часа после завершения фототерапии при нормальном клиническом состоянии ребенка. При соответствии результата показателя общего билирубина в зоне низкого риска.

Тактика ведения новорожденного с неонатальной желтухой на амбулаторном уровне

После выписки из родильного дома при первичном осмотре новорожденного медработнику необходимо оценить локализацию желтухи, клинический статус и адекватность грудного вскармливания новорожденного.

При распространении желтушности кожных покровов и слизистых оболочек выше пупочной линии и удовлетворительном состоянии можно наблюдать за ребенком дома без лабораторной диагностики.

При распространении желтухи ниже пупочной линии (по Крамеру 3-5 зона) направить ребенка в стационар.

Что необходимо посоветовать родителям при выписке новорожденного?

- Обучить мать ребенка, как оценивать желтуху и посоветовать обратиться к врачу при следующих признаках:
- Ребенок вяло сосет или не сосет грудь
- У ребенка появилась вялость или сонливость
- У ребенка пожелтели ладошки и ступни
- Сохранение желтухи без тенденции к уменьшению у доношенных более 14 дней и у недоношенных более 21 дня.

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 массы тела;
- наличие срыгиваний и/или рвот, кратность стула;
- клинический анализ крови;

- биохимия крови, включающая билирубин и его фракции, печеночные тесты АЛТ, АСТ, ГГТ; гормоны крови: Т4св, ТТГ.

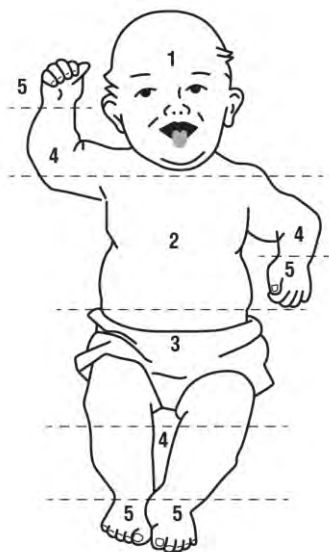
Таким образом, поводом для госпитализации ребенка в ОПННД перинатального центра или детской больницы является как необходимость дополнительного обследования, которое трудно организовать в условиях детской поликлиники, так и необходимость лечения патологической гипербилирубинемии.

4. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	УДД	СР
1	Определение группы крови и резус-фактора при рождении	А	1а
2	Общеклинический анализ крови	А	2а
3	Чрескожное/прямое спектрофотометрическое определение общего билирубина в плазме крови	А	2а
4	Биохимическое определение уровня билирубина и его фракций в сыворотке крови	В	2а
5	Показание к фототерапии основано на данных биохимического определения общей концентрации билирубина в сыворотке крови с учетом гестационного возраста ребенка и дополнительных факторов риска	А	1а
6	После начала фототерапии определение общей концентрации билирубина в сыворотке крови осуществлялось не реже 1 раза в 24 ч	В	2а
7	Эффективность фототерапии оценивалась спустя 6-24 ч после ее завершения путем определения общей концентрации билирубина в сыворотке крови	В	2а

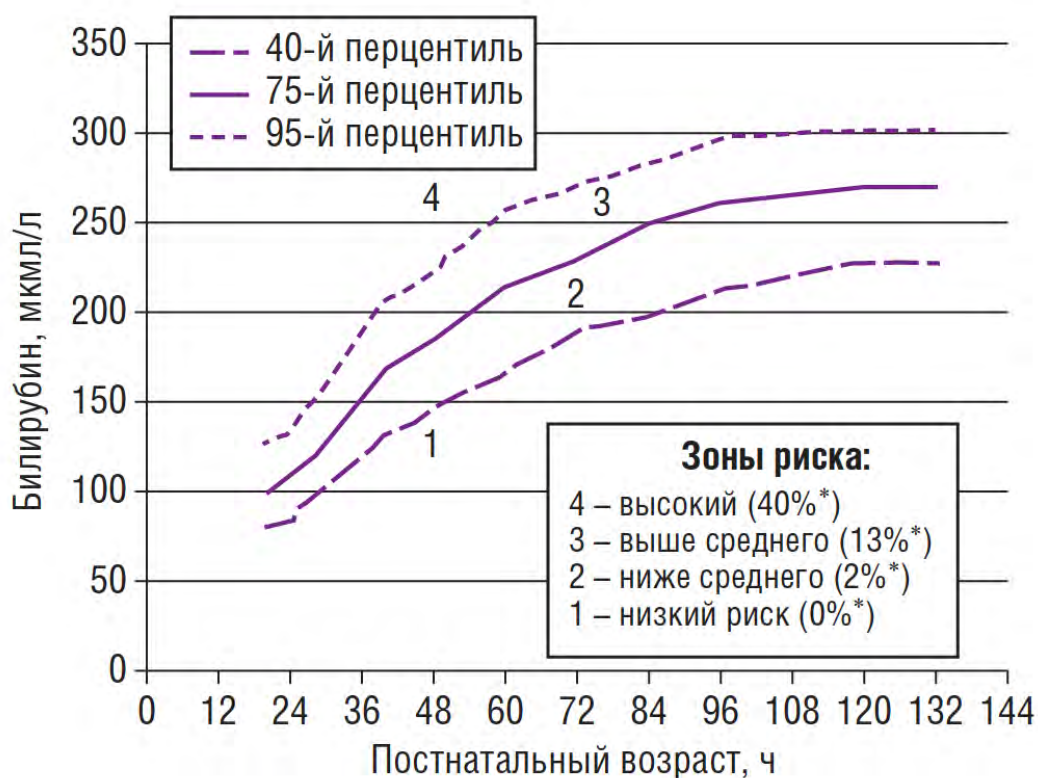
Приложения

Клиническая оценка распространенности желтухи у новорожденных по Крамеру (Kramer L.I., 1969)



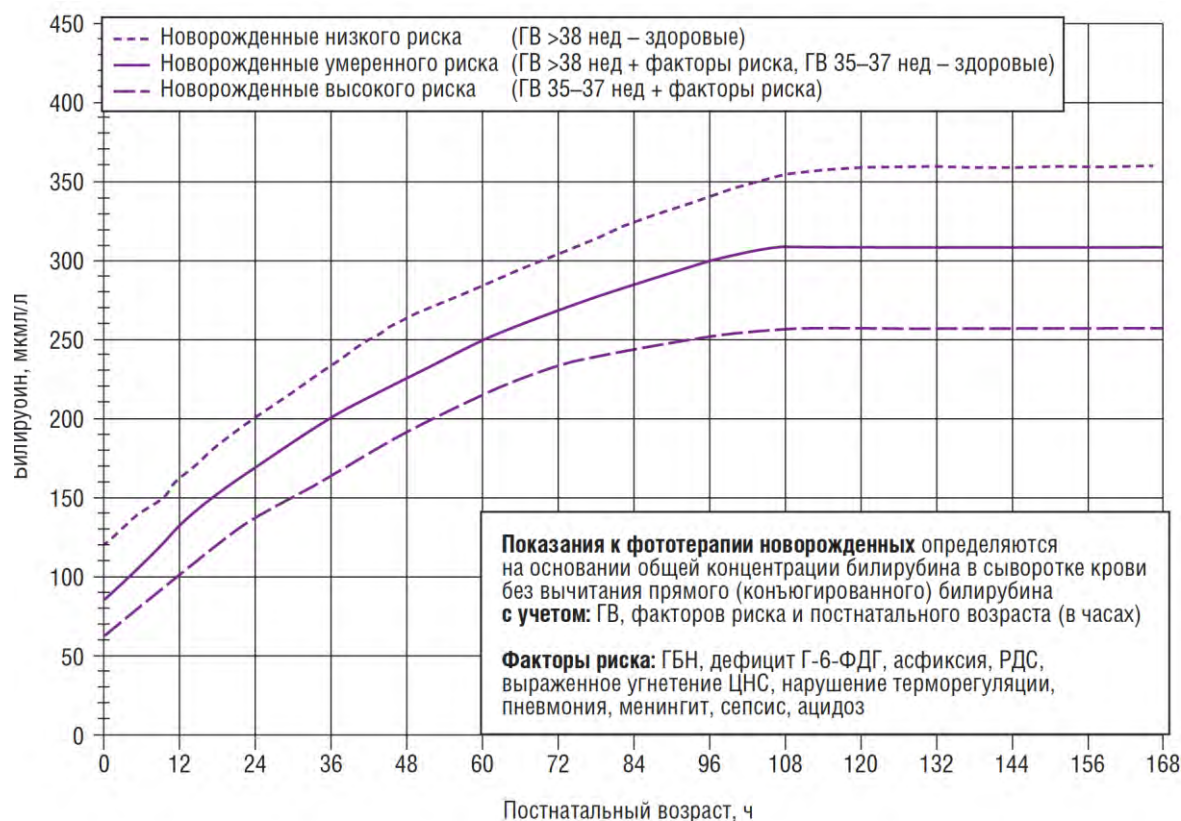
Зоны по Крамеру	Предполагаемый уровень билирубина, мкмоль/л
1	31,5-136
2	93,5-204
3	136-280
4	187-306
5	>255

Процентильные кривые уровня билирубина крови, измеренного чрескожным методом у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35–37 нед (Bhutani V.K. et al., 1999)

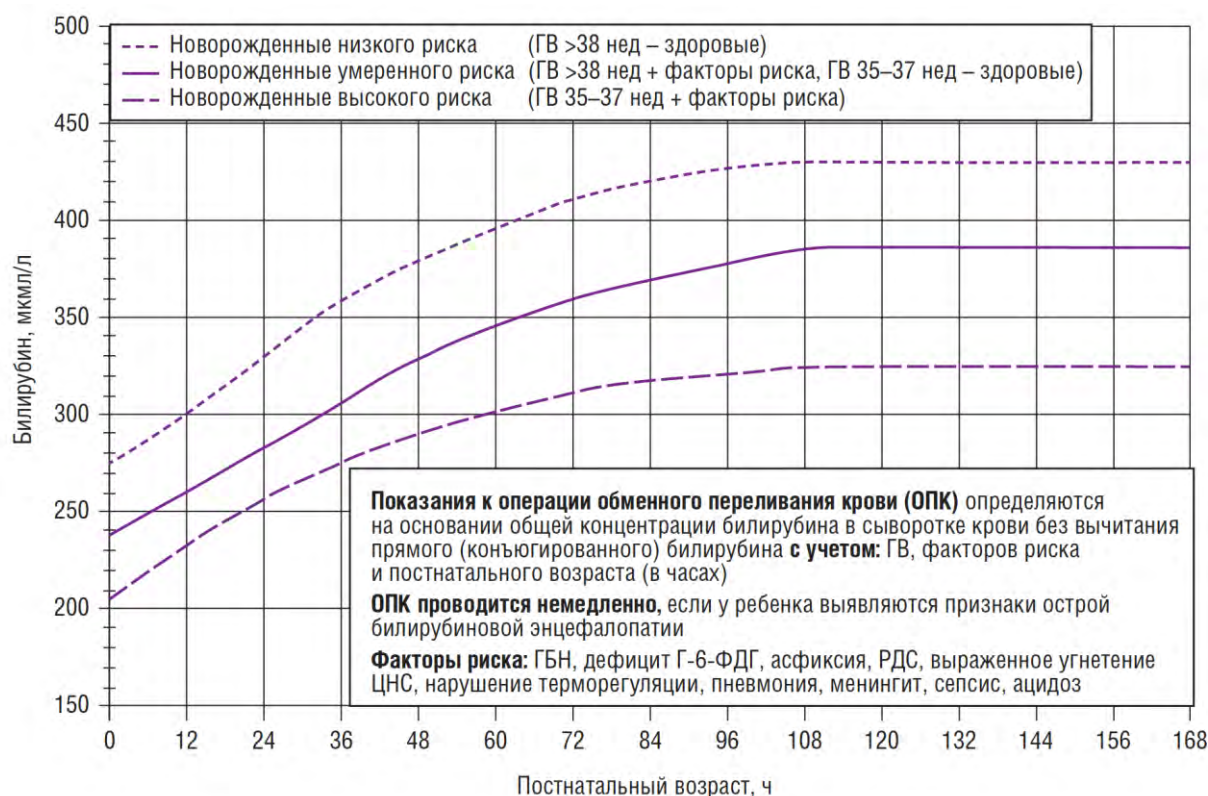


* Вероятность отсроченного развития клинически значимой гипербилирубинемии (описание в тексте)

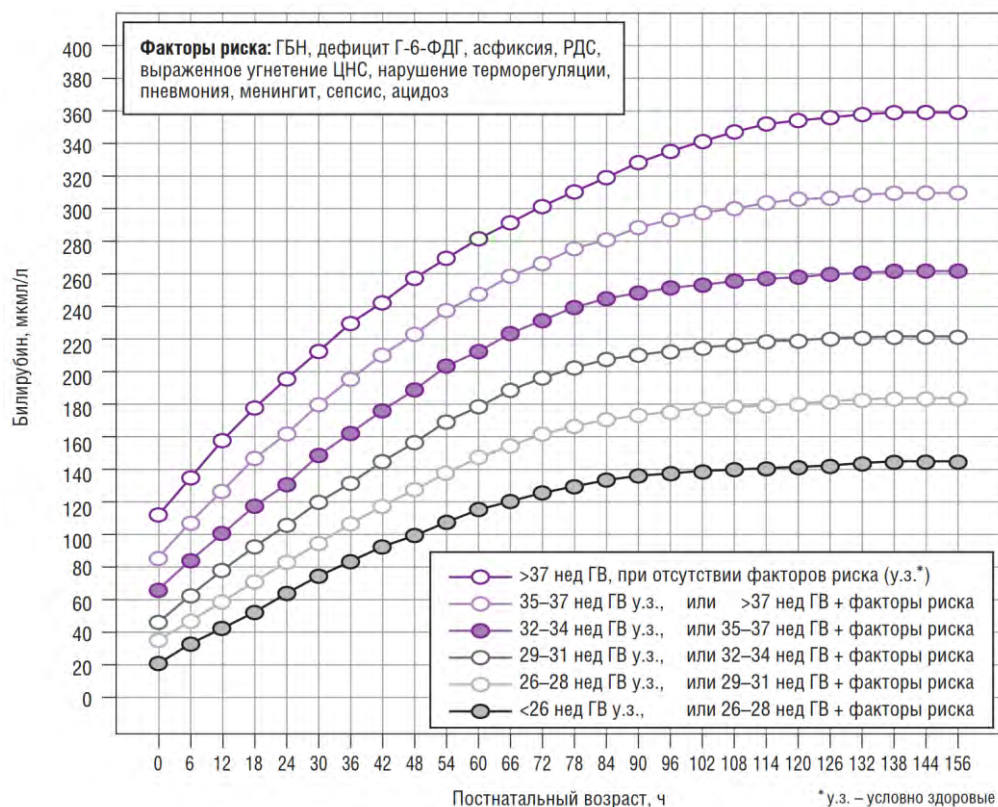
Показания к проведению фототерапии у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35 нед и более в раннем неонатальном периоде



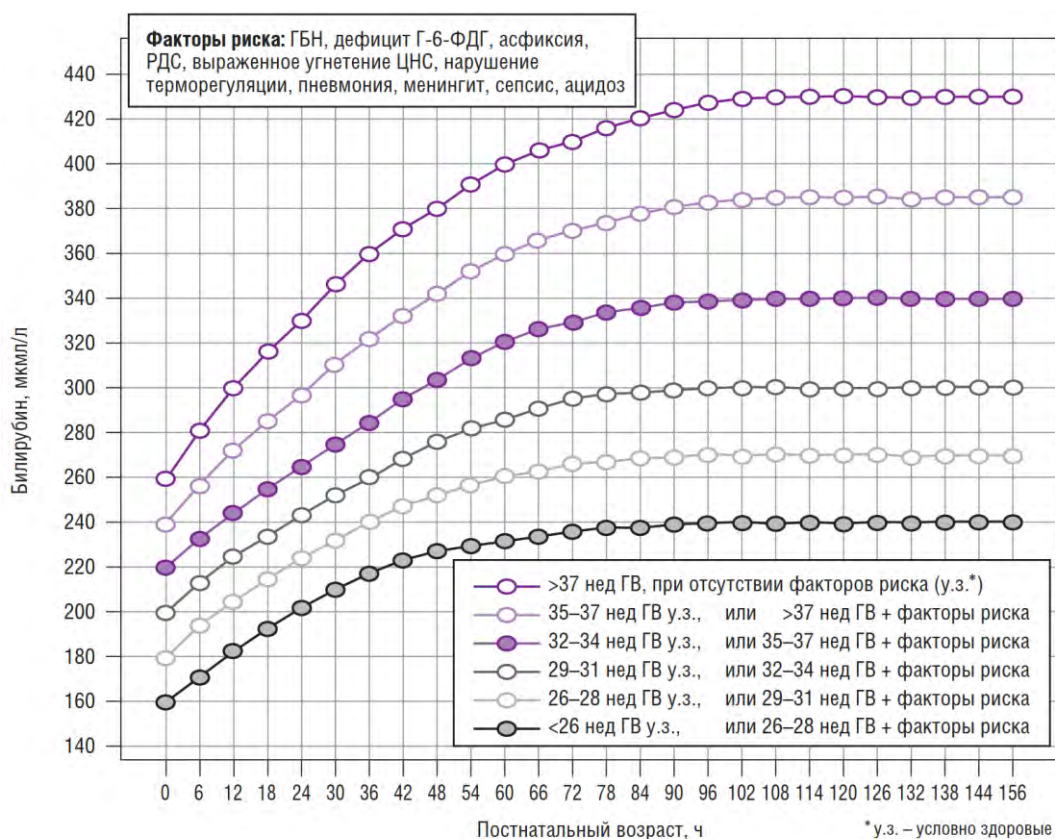
Показания к проведению операции обменного переливания крови у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35 нед и более в раннем неонатальном периоде



Показания к проведению фототерапии в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей разного гестационного возраста



Показания к проведению операции обменного переливания крови в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей разного гестационного возраста



Пример расчета объема компонентов крови для ОЗПК

- Масса тела ребенка – 3000 г = 3 кг*
- Необходимый **общий объем замещения:**

$$V (\text{мл}) = \text{масса тела (кг)} \times 85 \times 2,$$

где 85 – один ОЦК (мл/кг).

$$V (\text{мл}) = 3 \times 85 \times 2 = 510 (\text{мл}).$$

- Соотношение объема эритроцитарной массы к объему СЗП – **2 : 1.**
- Фактический объем эритроцитарной массы = 170 мл × 2 = **340 мл.**
- Фактический объем СЗП = **170 мл.**

Рекомендации по времени выписки и последующему наблюдения

(Пороговый уровень билирубина для начала фототерапии) – (ОСБ или ТкБ)		Рекомендации ААР
1,7-32 мкмоль/л	Возраст < 24 часов	Задержка. Рассмотрите возможность фототерапии, повторите измерение ОСБ через 4-8 часов
	Возраст ≥ 24 часов	Измерьте ОСБ через 4-24 часа Опции: – Отложите выписку, рассмотрите возможность фототерапии – Рассмотрите возможность домашней фототерапии – Тщательное наблюдение без фототерапии
17-58 мкмоль/л	Независимо от гестационного возраста и дня жизни	Измерьте ТкБ или ОСБ через 4-24 часа
60-92 мкмоль/л	Независимо от гестационного возраста и дня жизни	Измерьте ТкБ или ОСБ через 4-24 часа
92-118 мкмоль/л	Возраст < 72 часов жизни	Повторное обследование в течение 2 дней; ТкБ или ОСБ в соответствии с клиническим заключением
	Возраст ≥ 72 часов	Наблюдение
≥ 120 мкмоль/л	Возраст < 72 часов жизни	Последующее наблюдение в течение 3 дней; ТкБ или ОСБ в соответствии с клиническим заключением
	Возраст ≥ 72 часов	Последующее наблюдение

- ☹ – ранняя выписка из стационара не допустима, высокий риск развития гипербилирубинемии, требующей лечения;
- 😊 – возможна выписка из стационара с динамическим наблюдением на участке;
- 😄 – выписка из стационара возможна, риск гипербилирубинемии минимальный.

Операция заменного переливания крови/частичной обменной трансфузии

Ф. И. О. ребенка _____ Дата рождения « ____ » _____ 20 ____ г. № истории _____
Дата выполнения процедуры « ____ » _____ 20 ____ г. Врач _____ М/с _____
Показания к проведению ОЗПК/ЧОТ _____

Согласие матери на проведение ОЗПК/ЧОТ получено.

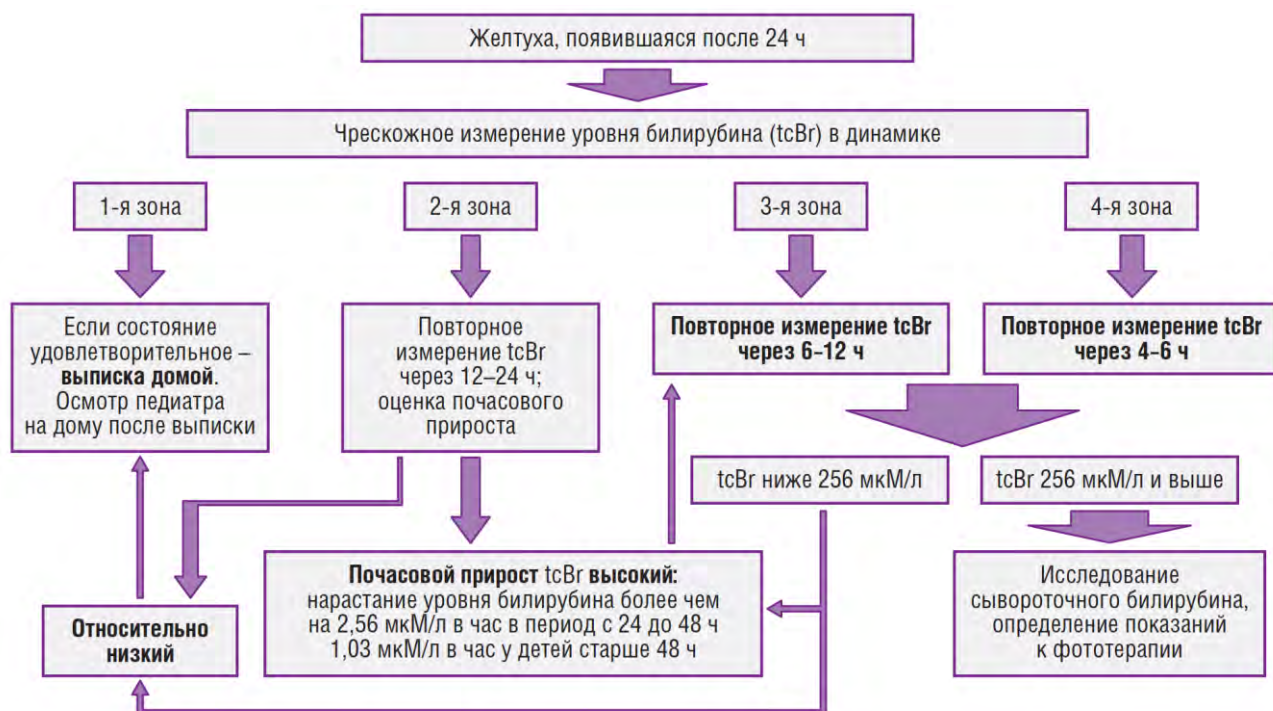
Порядок проведения ОЗПК/ЧОТ:

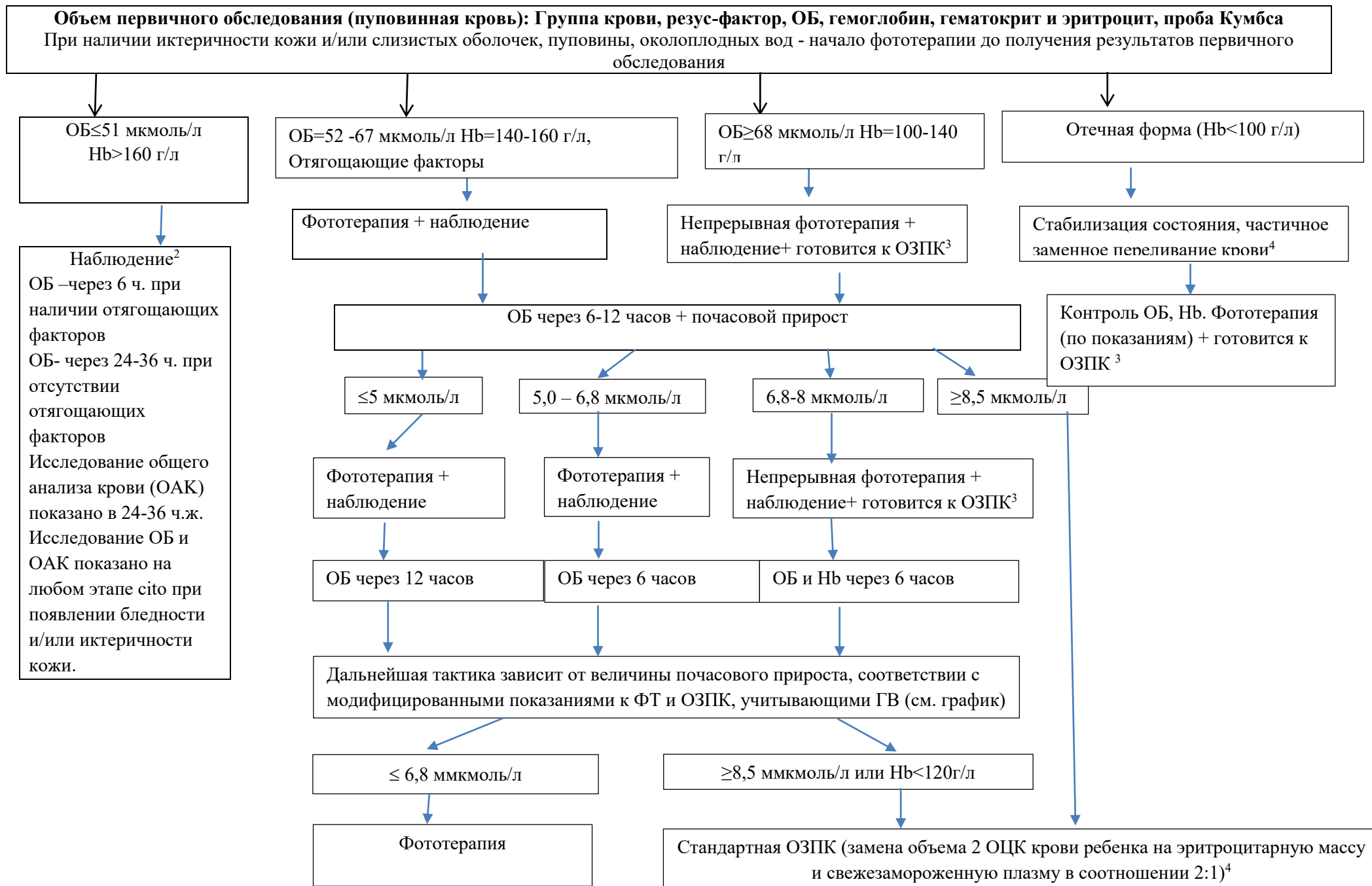
1. Венозный доступ – ПУПОЧНЫЙ КАТЕТЕР/Другой _____
2. Расчет объема ОЗПК/ЧОТ:
 - Общий объем ОЗПК = 2 ОЦК (1 ОЦК = 80–90 мл/кг)
 - Расчет для ребенка = (80–90 мл × масса ребенка × 2) Расчет = _____ мл × _____ г × 2 = _____ мл
 - Объем ЧОТ = ОЦК (80–90 мл/кг) масса тела в кг (Нт ребенка – Нт желаемый): Нт ребенка
 - Расчет для ребенка = _____ мл × _____ гр. × (_____ - _____) : _____ = _____ мл
3. Среда для проведения ОЗПК/ЧОТ
 - Для ОЗПК решено использовать эритроцитарную массу _____ () группы, Rh () _____ и свежемороженную плазму _____ () группы, Rh () _____ в соотношении **2 : 1**, для ребенка взято количество эритроцитарной массы _____ мл, СЗП _____ мл.
 - Для ЧОТ решено использовать физиологический раствор
4. В ____ ч ____ мин после проверки группы крови и резус-фактора больного и донора двумя сериями стандартных сывороток, после проведения пробы на совместимость крови донора и больного по группе АВ0 и резус-фактору, после проведения биологической пробы сделан вывод о том, что КРОВЬ СОВМЕСТИМА.
5. Способ введения и выведения сред: внутривенно, мелко, медленно путем выведения _____ мл крови ребенка и выведения _____ мл эритроцитарной массы/СЗП/физиологического раствора
6. ОЗПК/ЧОТ начато « ____ » _____ 20 ____ г. в ____ ч ____ мин, закончено « ____ » _____ 20 ____ г. в ____ ч ____ мин
7. Всего перелито:
 - Эритроцитарной массы _____ (), Rh () _____ в количестве _____ мл
 - № флакона _____ дата изготовления « ____ » _____ 20 ____ г. Донор _____
 - Эритроцитарной массы _____ (), Rh () _____ в количестве _____ мл
 - № флакона _____ дата изготовления « ____ » _____ 20 ____ г. Донор _____
 - Свежемороженная плазма _____ (), Rh () _____ в количестве _____ мл
 - № флакона _____ дата изготовления « ____ » _____ 20 ____ г. Донор _____
 - Физиологического раствора _____ мл
8. Всего выведено крови ребенка _____ мл
9. Патологических реакций во время ОЗПК/ЧОТ не отмечено/отмечено _____
10. Поведение ребенка адекватное/с нарушениями _____
11. Цвет мочи обычный/измененный _____
12. Диурез после проведения ОЗПК/ЧОТ _____ мл/кг/час

Подпись врача, проводившего ОЗПК/ЧОТ _____
Подпись ассистента (врач, медсестра) _____

*Масса тела ребенка для примера выбрана произвольно.

Алгоритм использования чрескожного измерения билирубина при ранней выписке новорожденного из акушерского стационара





* Прекратите фототерапию, как только уровень сывороточного билирубина упадет по крайней мере на 50 мкмоль/л ниже порогового значения в графиках с учётом ГВ

Список использованной литературы

1. Neonatal Hyperbilirubinemia. Pediatrics; 114: e130-e153. Queensland Clinical Guideline Neonatal jaundice 2019; 40 Email:guidlines@health.qld.gov.au. URL :www.health.qld.gov.au/gcg
2. American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011;128(4):763-5...
3. AAP Clinical Practice Parameter Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-3.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004 Jul; 114(1): 297-316.
5. American Academy of Pediatrics (AAP). (2004). Practice Parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics, 94(4), 558-565. Retrieved March 16, 2006, from <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;94/4/558.pdf>
6. Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. New Zealand Medical Journal 2016;129(1429):14-21.
7. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics. 1994;94 :558 –562[ISI][Medline]
8. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management. A taxonomy of recommendations. Pediatrics. 2004; In press
9. Atkinson LR, Escobar GJ, Takyama JI, Newman TB: Phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: do clinicians adhere to the guideline? Pediatrics 2003; 111: e555
10. Bellarosa C., Muchova L., Vitek L. et al. Bilirubin metabolism and transport // Care of the Jaundiced Neonate / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 55–64
11. Bhandari V. Neonatal Jaundice. [Internet] 2017 [cited 2017 May 2]; Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>
12. Bertini G, Dani C, Trochin M, Rubaltelli F. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? Pediatrics. 2001;107 (3). Available at:

13. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *Journal of Pediatrics* 2013;162:477-82.
14. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, et al: Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000 Aug; 106(2): E17.
15. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al: Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-62.
16. Bhutani V, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalman C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106(2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/06/2/e17
17. Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Современные принципы диагностики и лечения негемолитической гипербилирубинемии у доношенных и поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2014. № 3 (5). С. 67–76.
18. NICE Guideline. Желтуха у новорожденных в возрасте до 28 дней (CG98), 2010 (последнее обновление в октябре 2016 г.)
19. Клиническое руководство «Neonatal Jaundice», NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) www.nice.org.uk, 2010 с обновлением «Evidence update March 2012»
www.evidence.nhs.uk/topic/jaundice-newborn
20. Клиническое руководство «Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией» РАСПМ 2017
21. Решение проблем новорожденных: руководство для врачей и медицинских сестер и акушерок. Всемирная организация здравоохранения. 2005 г. Alcock GS, Liley H:
23. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godo A: Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 2001 Feb; 90(2): 166-70.
24. Clark M. Clinical update: Understanding jaundice in the breastfed infant. *Community Practitioner* 2013;86(6):42-5.
25. Chen Y, Yeh T, Chen C. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonates. *Pediatrics International* 2015;57:1121-0025.
26. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A clinical prediction rule for rebound hyperbilirubinemia following inpatient phototherapy. *Pediatrics* 2017;139(3).
27. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *NEJM* 2001; 344: 581-9

28. Erlichman J, Loomes K. Causes of cholestasis in neonates and young infants. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]; Available from <https://www.uptodate.com/>
29. Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 2017 [Cited 2017 October 26]; Available from: www.uptodate.com
30. Gomella T.L., Cunningham M.D. Neonatology: Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. McGraw-Hill, 2013.
31. Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR: A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 2005 Aug; 116(2): 385-91
32. Grosse SD, Prosser LA, Botkin JR. Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia—First Do No Harm? Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia—First Do No Harm? Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia—First Do No Harm? *JAMA Pediatrics* 2019
33. Kaplan M., Muraca M., Hammerman C. et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, N 4. P. e47..
34. Keren R., Tremont K., Luan X. et al. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2009. Vol. 94. P. F317
35. Maisels M.J., Newman T.B. The epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 97–113.
36. Maisels M.J., DeRidder J.M., Kring E.A. et al. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia // *J. Perinatol.* 2009.
37. Maisels M.J., Newman T.B. Prevention, screening, and postnatal management of neonatal hyperbilirubinemia // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 175
38. «Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of gestation» AAP, *Pediatrics* 2004; 114; 297 <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297.full.html>
39. «Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of gestation: An update with clarification», M. Jeffrey Maisels, Vinod K. Bhutani, Debra Bogen, Thomas B. Newman, *AnnR. AP, Pediatrics* 2009; 124; 1193 <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1193.full.html>

40. Mahram M, Oveisi S, Jaberi N. Trans-cutaneous bilirubinometry versus serum bilirubin in neonatal jaundice. *Acta Medica Iranica* 2015;53(12):765-71. Queensland Clinical Guideline: Neonatal jaundice Refer to online version, destroy printed copies after use Page 32 of 40
41. Mohamed I, Blanchard AC, Delvin E, Cousineau J, Carcellar A. Plotting transcutaneous bilirubin measurements on specific transcutaneous nomogram results in better prediction of significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns: A pilot study. *Neonatology* 2014;105:306-
42. Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *Canadian Medical Association Journal* 2015;187(5):335-43.
43. McGillivray A, Polverino J, Badawi N, Evans N. Prospective surveillance of extreme neonatal hyperbilirubinemia in Australia. *The Journal of Pediatrics* 2016;168:82-7.
44. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric Research* 2016;79(3):378-86.
45. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2015;134(2):e340.
46. Maisels MJ, Coffey MP, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in newborns < 35 weeks' gestation. *Journal of Perinatology* 2015;35:739-44.
47. Mesić I, Milas V, Međimurec M, Rimar Ž. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Collegium Antropologicum* 2014;38(1):173-8.
48. Nagar G., Vandermeer B., Campbell S. et al. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132. P. 871–881.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal jaundice. CG98. London: National Insitute for Health and Clinical Excellence; 2010.
50. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 6- Neonatal and Paediatrics. 2016 [cited 2017 May 5]; Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
51. Neonatal jaundice. National Collaborate Centre for Women's and Children's Health. Clinical Guideline, Royal College for Obstetricians and Gynecologists. 2010
52. Неонатология : национальное руководство : краткая версия /под ред. Н.Н. Володина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
53. Harsha L, Priya J, Khushali KS, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2015;8(8):1087-92.
54. Hart C, Cameron R: The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F437-F440.

55. Jardine LA, Woodgate P. Neonatal jaundice. *Clinical Evidence Handbook* 2012;85(8):116-7.
- Ives NK. Management of neonatal jaundice. *Paediatrics and Child Health* 2015;25(6):27 -18
56. Ip S, Chung M, Kulig J, et al: An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning
57. Ramachandran A, Owen L, Morris R. A jaundice community project. *Infant* 2016;12(4):125-
58. Ramachandran A. Neonatal hyperbilirubinaemia. *Paediatrics and Child Health* 2015;26(4):162-
59. Shapiro S.M. Kernicterus // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012.
60. Stevenson DK, Wong RJ, Vreman HJ, et al: NICHD Conference on Kernicterus: Research on Prevention of Bilirubin-Induced Brain Injury and Kernicterus: Bench-to-Bedside--Diagnostic Methods and Prevention and Treatment Strategies. *J Perinatol* 2004 Aug; 24(8): Slusher TM, Olusanya BO,
61. Vreman HJ, Brearly AM, Vaucher YE, Lund TC, et al. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *New England Journal of Medicine* 2015;373(12):1115-24. 521-5.
62. Jaundice in the Full-Term Newborn Shannon Munro Cohen. *Pediatr Nurs.* 2006;32(3):202-208. ©2006 Jannetti Publications, Inc. Posted 08/07/2006
63. Ip S, Glick S, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Lau J. Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication 03-E011
64. Ip S, Chung M, Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;113 (6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/113/6/e644
65. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr.* 2002;140 :396 –403 [CrossRef][ISI][Medline]
66. Hansen T.W.R., Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 65–96.
67. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации РФ).
68. T.M. Slusher, T.G. Zamora, D. Appiah, et al.: Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 1 (1):e000105 2017.
69. H. Sato, T. Uchida, K. Toyota, et al.: Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *J Hum Genet.* 60 (1):35-40 2015.
70. L.M. Gartner: Hyperbilirubinemia and breastfeeding. T.W. Hale P.E. Hartman *Textbook of Human Lactation.* 2007.

- 71.Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией/Клинические рекомендации РОН. 2017.
- 72.N.K. Ives: Neonatal jaundice. J.M. Rennie Rennie & Robertson's textbook of neonatology. 5th edn 2012 Churchill Livingstone London 672-692.
- 73.Flaherman VJ, Maisels MJ; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation – revised. Breastfeed Med. 2017;12(5): 250–257.
- 75.K.H. Chu, S.J. Sheu, M.H. Hsu, et al.: Breastfeeding experiences of Taiwanese mothers of infants with breastfeeding or breast milk jaundice in certified Baby-Friendly Hospitals. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci). 13 (2):154-160 2019.
- 76.AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics (2022) 150(3).
- 77.Watchko JF, Spitzer AR, Clark RH. Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin/albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. J Pediatr. 2017; 188:280–286.e4.
- 78.Kuzniewicz MW, Park J, Niki H, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Predicting the need for phototherapy after discharge. Pediatrics. 2021;147(5).