

# **ЖЕЛТУХИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА**

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

# ЖЕЛТУХИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию  
в качестве учебно-методического пособия для студентов  
учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям  
1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 02 «Педиатрия»



Минск БГМУ 2017

УДК 616.36-008.5-053.31(075.8)  
ББК 57.3я73  
Ж52

**А в т о р ы:** канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. К. Ткаченко; канд. мед. наук, доц. 2-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. А. Устинович; д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета О. Н. Романова; д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней с курсом детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарева; канд. мед. наук, зав. клинической лабораторией Республиканского научно-практического центра трансфизиологии и медицинских биотехнологий Л. В. Новак

**Р е ц е н з е н т ы:** д-р мед. наук, доц., зам. директора по педиатрии Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» Е. А. Улезко; 2-я каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета

**Желтухи** неонатального периода : учебно-методическое пособие / А. К. Ткаченко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2017. – 68 с.

ISBN 978-985-567-907-4.

Изложены современные аспекты причин, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики желтух неонатального периода.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического и лечебного факультетов.

УДК 616.36-008.5-053.31(075.8)  
ББК 57.3я73

ISBN 978-985-567-907-4

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2017

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТУХ НОВОРОЖДЕННЫХ

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

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

Интенсивность желтухи зависит от уровня билирубина и меняется с повышением концентрации непрямого билирубина (НБ) от светло-лимонной до интенсивно шафрановой. При патологическом увеличении уровня прямого (конъюгированного) билирубина кожа приобретает оливково-желтый или зеленоватый оттенок. В первую очередь желтушное окрашивание появляется на склерах и слизистой твердого неба, а лишь затем на коже, постепенно прокрашивая зоны от головы до дистальных отделов конечностей (табл. 1).

Таблица 1

Диапазон уровня билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи

Кожные зоны	Общий билирубин, мкмол/л
1 — лицо, шея	31,5–136
2 — от груди до уровня пупка	93,5–204
3 — от уровня пупка до колен	136–280
4 — от колен до стоп	187–306
5 — кисти и стопы	Более 255

Желтуха наблюдается у 65–70 % новорожденных на первой неделе жизни, но только примерно в 10 % случаев она является патологической.

## ОБМЕН БИЛИРУБИНА

Около 75–85 % билирубина у новорожденных образуется при распаде гемоглобина эритроцитов, остальные 15–25 % поступают из незэритроцитарного гема (миоглобин, цитохромы). Разрушение эритроцитов происходит в ретикуло-эндотелиальной системе (печень, селезенка). Образующийся при этом гемоглобин связывается с плазменными белками (гаптоглобин, гем-гемопексин и альбумин). Эти соединения вновь захватываются клетками моноцитарно-макрофагальной системы.

Далее под влиянием гемоксигеназы (содержится в клетках печени и селезенки, костном мозге) из гема образуется вердогемоглобин. Затем от него отщепляется железо и образуется биливердин, а из биливердина под влиянием биливердинредуктаз — свободный билирубин (в виде нескольких изомеров — IX- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , - $\delta$ ). Катаболизм 1 г гемоглобина приводит к образованию 35 мг билирубина. Клиническое значение имеет билирубин IX- $\alpha$  (Z-Z изомер).

*Свойства изомера билирубина IX- $\alpha$  (Z-Z):*

- плохо растворим в воде (гидрофобные молекулы);
- токсичен для многих тканей. Токсичность заключается в том, что этот изомер обладает тропностью к липидам (фосфолипидам) клеток, включая клетки ЦНС;
- не выводится из организма без конъюгации в печени.

Другие изомеры билирубина (IX- $\beta$ , - $\gamma$ , - $\delta$ ) растворимы в воде (гидрофильны), могут выводиться с желчью без предварительной конъюгации. Билирубин IX- $\alpha$  (Z-Z изомер) существует в свободном виде очень короткое время, так как связывается с белками плазмы (чаще с альбумином) в сосудистом русле. Это соединение билирубина и альбумина представляет собой крупное образование, которому трудно покинуть сосудистое русло. Поэтому он значительно менее токсичен, не проникает в мозг и не вызывает билирубиновой энцефалопатии. Одна молекула альбумина связывает 2 молекулы билирубина (одну прочно, а другую непрочно); 1 г альбумина прочно связывает 14,4 мкмоль билирубина. В норме в крови новорожденного 99 % НБ связано с альбумином и только 1 % находится в свободном виде. При некоторых патологических состояниях (недоношенность, незрелость, гипопропротеинемия, асфиксия) уровень не связанного с альбумином НБ может повышаться.

*Способность альбумина связывать билирубин зависит от различных факторов, включающих:*

- рН крови (ацидоз ухудшает связывание билирубина с альбумином);
- наличие в крови ребенка экзо- и эндогенных веществ, конкурирующих за связь с альбумином. К ним относятся: медикаменты (лазикс, сердечные гликозиды, салицилаты, некоторые антибиотики), эстрогены, свободные жирные кислоты и др.

Связанный с белком билирубин поступает к синусоидальной мембране гепатоцита и транспортируется в печеночную клетку путем диффузии с участием транспортера-посредника. Внутриклеточно билирубин связывается с лигандином (Y-протеин) и в меньшей степени с Z-протеином. Его конъюгация происходит внутри гладкого эндоплазматического ретикулума гепатоцита. Для этой реакции необходима глюкуроновая кислота, синтезируемая из глюкозы, и фермент глюкуронилтрансфераза. При этом образуется билирубин-моноглюкуронид (БМГ). Вторая молекула глюкуроновой кислоты присоединяется в желчном капилляре после переноса БМГ через каналикулярную мембрану гепатоцита, в результате чего образуется билирубин-диглюкуронид (БДГ). *Соотношение фракций прямого билирубина* у здоровых новорожденных составляет: БМГ — 20 %; БДГ — 80 %.

Выделившийся в кишечник конъюгированный билирубин под влиянием кишечной флоры восстанавливается до бесцветного пигмента уробилиногена и в дальнейшем до окрашенного стеркобилина, который выделяется с калом.

В первые дни жизни ребенка этот процесс нарушается из-за стерильности кишечника. Кроме того, кишечная стенка новорожденных содержит фермент β-глюкуронидазу, который отщепляет от прямого билирубина глюкуроновую кислоту и превращает прямой билирубин в непрямой (неконъюгированный), который способен всасываться в кишечнике и вновь попадать в кровоток. Схема обмена билирубина представлена на рис. 1.

## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

С учетом многообразия причин гипербилирубинемии у новорожденных существует много классификаций неонатальных желтух.

Так, все желтухи можно разделить на *физиологические* (до 90 % желтух новорожденных) и *патологические* (10 % всех желтух).

По *генезу* все желтухи подразделяются на наследственные и ненаследственные, врожденные и приобретенные.

По *лабораторным данным* все неонатальные желтухи делятся на гипербилирубинемии с преобладанием НБ и гипербилирубинемии с преобладанием прямого билирубина.

Наиболее информативной является *патогенетическая классификация* (табл. 2). Она опирается на четыре основных механизма развития патологической гипербилирубинемии:

- 1) гиперпродукция билирубина (чаще всего за счет гемолиза);
- 2) пониженный клиренс билирубина за счет:
  - дефекта захвата билирубина гепатоцитом;
  - нарушения конъюгации билирубина в гепатоцитах;

- дефекта экскреции билирубина из гепатоцита.
- 3) нарушение экскреции билирубина в кишечник (механические желтухи);
- 4) сочетанное нарушение конъюгации и экскреции.

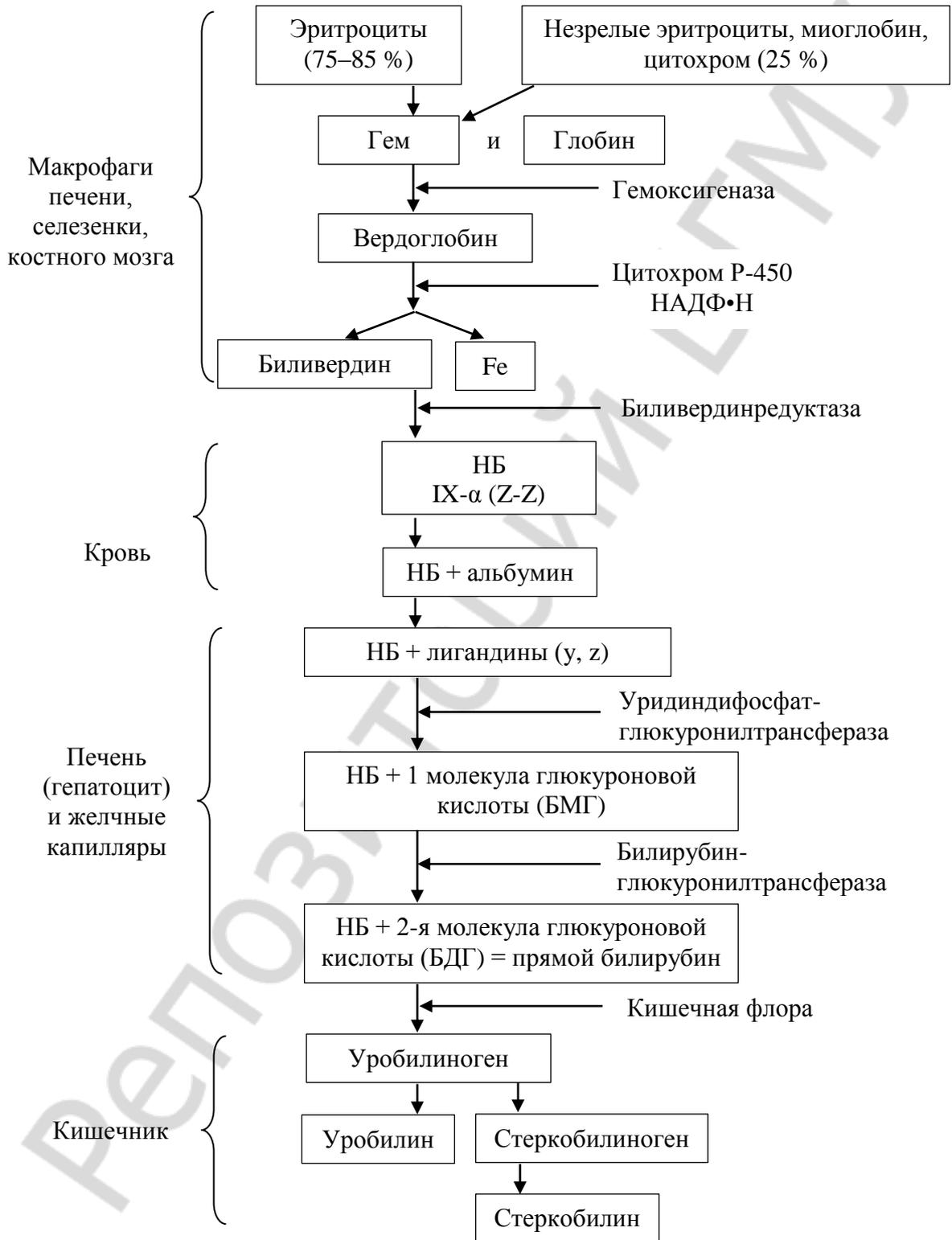


Рис. 1. Схема обмена билирубина

## Классификация желтух по патогенезу

Наследственные	Приобретенные
<i>Повышенная продукция билирубина</i>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.).</li> <li>2. Эритроцитарные ферментопатии (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексокиназы, врожденная эритропоэтическая порфирия и др.)</li> <li>3. Гемоглобинопатии — дефекты структуры (серповидно-клеточная анемия, М-гемоглобинемии и др.) и синтеза гемоглобина (<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, E-<math>\beta</math>, <math>\gamma</math>-талассемия), гема (врожденные эритропорфирии)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гемолитическая болезнь новорожденных как следствие аллоиммунного конфликта плода и матери.</li> <li>2. Секвестрация крови — кровоизлияния (кефалогематома, под апоневроз, в мозг, внутренние органы, экхимозы и др.), гемангиомы.</li> <li>3. Синдром заглоченной крови.</li> <li>4. Полицитемия.</li> <li>5. Лекарственный гемолиз (витамин К, пенициллин, сульфаниламиды; окситоцин матери и др.).</li> <li>6. Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, желтуха грудного вскармливания, непроходимость кишечника и др.).</li> <li>7. Витамин E-дефицитная анемия и неонатальный пикноцитоз.</li> <li>8. Иммунопатологические болезни матери: аутоиммунная гемолитическая анемия, красная волчанка</li> </ol>
<i>Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)</i>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильбера).</li> <li>2. Дефекты конъюгации билирубина (синдромы Криглера–Найяра 1-го и 2-го типа, Люцей–Дрисколла).</li> <li>3. Дефекты экскреции билирубина из гепатоцита (синдромы Дубина–Джонсона, Ротора).</li> <li>4. Симптоматические при гипотиреозе, галактоземии, фруктоземии, гиперметионинемии, гипераммониемии и др.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дефицит гормонов (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или их избыток (желтуха материнского молока).</li> <li>2. Энергетическая и водная депривация (желтуха грудного вскармливания).</li> <li>3. Инфекционные гепатиты.</li> <li>4. Токсические гепатиты (лекарственные, сепсис, отравления).</li> <li>5. Длительное полное парентеральное питание</li> </ol>
<i>Обструктивные (механические) желтухи (обструктивная младенческая холангиопатия)</i>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчевыводящих путей фетального типа — синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Алажиля, или «норвежский» холестаз, трисомии по 13-й, 18-й, 21-й парам аутомом, лепречаунизм).</li> <li>2. Семейные, несиндромальные холестазы (с лимфедемой «североамериканских</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей из-за перинатального гепатита.</li> <li>2. Внутрпеченочные атрезии и гипоплазии желчных путей при перинатальном гепатите разной этиологии, а также первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, реакции «трансплантат против хозяина», отторжении пересаженной печени.</li> </ol>

Наследственные	Приобретенные
<p>индейцев», синдром Байлера, синдром Мак-Элфреша).</p> <p>3. Симптоматические холестазы при наследственных болезнях — муковисцидозе, дефиците альфа-1-антитрипсина, гемохроматозе, гистиоцитозе Х, болезни Ниманна–Пика, гликогенной болезни, печеночно-церебральном синдроме (синдром Цельвегера), адреногенитальном синдроме из-за дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы.</p> <p>4. Холестазы с расширением внутрипеченочных путей (болезнь Кароли, полицистная болезнь, врожденный фиброз печени)</p>	<p>3. Стеноз общего желчного протока или его киста.</p> <p>4. Холедохолитиаз.</p> <p>5. Сдавление опухолями и другими образованиями.</p> <p>6. Синдром сгущения желчи, синдром «желчной пробки».</p> <p>7. Транзиторный холестаз в структуре токсического гепатита и полиорганной недостаточности при ССВО; ятрогенный холестаз при переливании препаратов крови, при длительном парентеральном питании и антибактериальной терапии (и массивной!), катетеризации пупочной вены</p>
<p><i>Желтухи смешанного генеза с доминированием одного из компонентов:</i></p> <p>1. Транзиторная желтуха новорожденных.</p> <p>2. Неонатальная желтуха недоношенных.</p> <p>3. Сепсис.</p> <p>4. Внутриутробные инфекции (цитомегалия, токсоплазмоз, листериоз и др.)</p>	

Первый вопрос, на который должен ответить неонатолог при появлении желтухи, является ли она физиологической или патологической.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Физиологическая желтуха встречается практически у всех новорожденных на первой неделе жизни и составляет 60–70 % среди доношенных и 90–95 % среди недоношенных новорожденных. Нормальное содержание билирубина в сыворотке пуповинной крови — 26–34 мкмоль/л. Практически у всех новорожденных в первые дни жизни концентрация билирубина в сыворотке крови увеличивается со скоростью 1,7–3,4 мкмоль/л/ч преимущественно за счет НБ. Визуально желтушность кожных покровов у доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина около 60(70)–85 мкмоль/л, а у недоношенных — в пределах 95(100)–110 мкмоль/л. Желтуха характеризуется по интенсивности, оттенкам (субиктеричность, иктеричность, с лимонным, шафрановым или зеленоватым оттенком) и распространенности (5 степеней по шкале Крамера).

В основе генеза физиологической желтухи лежат особенности билирубинового обмена новорожденных, которые проявляются:

- 1) повышенным образованием НБ в результате:
  - укорочения длительности жизни эритроцитов, содержащих fetal-гемоглобин (HbF) до 70 дней;
  - физиологической полицитемии при рождении;

– несостоятельности эритропоэза (повышенное разрушение незрелых эритроцитов в костном мозге);

– увеличения образования НБ из незритроцитарных источников гема (печеночный цитохром, миоглобин, пирролы) из-за катаболической направленности обмена веществ;

2) сниженной способностью к связыванию и транспортировке НБ в кровяном русле вследствие транзиторной гипоальбуминемии (1 г альбумина связывает 0,85 мг НБ);

3) снижением функции печени, которая проявляется:

– сниженным захватом НБ гепатоцитами в результате низкого уровня мембранного белка — лигандина;

– низкой способностью к конъюгации билирубина из-за сниженной активности глюкуронилтрансферазы (активность глюкуронилтрансферазы увеличивается на 50 % в течение первой недели жизни, достигая уровня взрослых к 1–2 месяцам жизни) и низкого уровня глюкуроновой кислоты;

– замедленной экскрецией конъюгированного билирубина из гепатоцита вследствие незрелости белков-переносчиков и узости желчных протоков;

4) повышенной энтерогепатической циркуляцией (рециркуляцией) билирубина вследствие:

– высокой активности кишечной  $\beta$ -глюкуронидазы;

– функционирования в первые дни жизни Аранциевого протока (через него НБ поступает в кровь из кишечника, а оттуда — в системный кровоток, минуя *v. porte* и печень);

– низкого уровня содержания нормальной микрофлоры в кишечнике, что обуславливает слабую редукцию желчных пигментов.

Критерии физиологической желтухи:

1. Клинические:

– желтуха появляется к концу вторых – началу третьих суток жизни;

– нарастает в течение первых 4–5 дней жизни;

– начинает угасать с конца первой недели жизни;

– исчезает на 2–3-й неделе жизни (традиционно у доношенных — к 10-м суткам, у недоношенных — к 14-м суткам).

Кроме того, при физиологической желтухе кожные покровы не имеют шафранового оттенка, по шкале Крамера желтуха соответствует I–II степени, не характерно волнообразное течение, общее состояние ребенка не страдает, отсутствует гепатолиенальный синдром, моча и кал обычной окраски.

2. Лабораторные:

– концентрация НБ в пуповинной крови при рождении — менее 50 мкмоль/л;

– общий билирубин повышается за счет непрямой фракции;

- почасовой прирост НБ в первые сутки жизни не превышает 3,4 мкмоль/л, суточный — 85 мкмоль/л;
- максимальный уровень общего билирубина в венозной крови не превышает 255 мкмоль/л, НБ — 220 мкмоль/л;
- пик подъема билирубина приходится на 4–5-е сутки у доношенных, на 7–8-е сутки жизни у недоношенных новорожденных;
- содержание прямого билирубина не превышает 10–15 % от общего количества билирубина (до 25 мкмоль/л);
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, гематокрита в общем анализе крови.

Любые отклонения от данных критериев должны рассматриваться как признаки патологической желтухи.

Транзиторная желтуха встречается реже и менее выражена у детей, рано приложенных и часто прикладываемых у груди, находящихся на искусственном вскармливании, имеющих гормональный криз.

Встречается чаще и более выражена транзиторная желтуха у новорожденных с полицитемией, у недоношенных детей. В некоторых семьях, а также в азиатских странах (Китай, Корея, Япония), у американских индейцев, греков имеются генетические и этнические особенности течения транзиторной желтухи, характеризующейся более высоким содержанием билирубина в сыворотке крови.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТУХ

### ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ

**Гемолитическая болезнь новорожденных** обусловлена иммунологическим конфликтом при несовместимости крови матери и плода по резус-, АВ0-антигенам и реже по другим групповым факторам.

**Наследственный микросфероцитоз (анемия Минковского–Шоффара)** (МКБ–10 — D58.0 Наследственный сфероцитоз).

**Частота возникновения:** 2–3 случая на 10 000 населения в Европе.

**Тип наследования:** аутосомно-доминантный, с неполной пенетрантностью. Генеалогический анамнез положителен в 75 % случаев.

**Патогенез.** В основе заболевания лежит дефект структуры мембраны эритроцитов (отсутствует мембранный белок — кальцийзависимая АТФ-аза). В результате этого дефекта повышается проницаемость мембраны эритроцитов, что приводит к избыточному поступлению в эритроциты ионов натрия и воды. Эритроциты принимают сферическую форму, теряют эластичность и способны деформироваться при прохождении узких участков кровотока. Вследствие этого, попадая в синусы селезенки, эритроциты теряют часть мембраны, уменьшаются в размерах и разрушаются макрофагами.

**Клиника.** Характерно постепенное начало заболевания и медленное прогрессирование анемии. Желтуха может появляться с периода новорожденности или в более позднем возрасте. Наряду с желтушным синдромом отмечается умеренное увеличение печени и спленомегалия. Анемия развивается позже. Врожденный сфероцитоз в 50 % случаев проявляется у новорожденных с гипербилирубинемией, ретикулоцитозом, нормобластозом, сфероцитозом, отрицательным тестом Кумбса и спленомегалией.

**Лабораторная диагностика:**

1. Биохимический анализ крови: выявляется гипербилирубинемия с преобладанием НБ; уровень билирубина может достигать критических значений.

2. Общие анализы крови у матери и ребенка с изучением морфологии эритроцитов (наличие микросфероцитов, полихромазии). Кривая Прайс–Джонса позволяет рассчитать толщину, индекс сферичности. Средний объем эритроцитов в общем анализе крови снижен, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах повышена, индекс распределения эритроцитов повышен. Микрцитоз может отсутствовать или быть незначительным в периоде новорожденности. По мере прогрессирования анемии нарастает ретикулоцитоз, во время криза отмечается нормобластоз. В 25 % случаев наблюдаются спорадические формы. В этих случаях в анализах крови матери патологических изменений не будет.

3. Определение осмотической резистентности эритроцитов: минимальная снижена, максимальная может быть повышена (это свидетельствует о гетерогенности популяций эритроцитов).

4. Отрицательный тест Кумбса.

5. Костный мозг: нормобластная гиперплазия, повышенное содержание железа.

**Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы** (МКБ–10 — D55.0 Анемия вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

**Частота возникновения.** Наиболее часто встречается у жителей Китая, Африки, Средиземноморья (Италия, Греция), а также Средней Азии и Закавказья, где частота составляет 2–7,6 % в популяции. Этим дефектом страдают около 300 млн человек на Земле.

**Тип наследования:** неполностью доминантный тип, сцепленный с X-хромосомой.

**Патогенез.** Эритроциты со сниженной активностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа характеризуются сниженной устойчивостью к действию потенциальных окислителей. Факторами, провоцирующими гемолиз, у таких пациентов являются вирусные инфекции, гипоксия, ацидоз, эндогенные интоксикации, медикаменты (нитрофураны, сульфаниламиды, некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и др.), а также отдельные продукты растительного происхождения (голубика, черника, бобовые).

**Клиника.** У новорожденных желтуха развивается чаще всего со вторых суток жизни. Обычно возникает при средиземноморском и кантонском типах болезни. У детей появляются бледность кожных покровов, желтуха (иногда развивается ядерная желтуха) и темная моча вследствие гемоглобинурии. Часто связь с приемом лекарственных средств не обнаруживается. Анемия и гепатоспленомегалия для новорожденных не характерны. Эти симптомы присоединяются в более старшем возрасте.

**Лабораторная диагностика:**

1. Биохимический анализ крови: выявляется гипербилирубинемия с преобладанием НБ.

2. Общий анализ крови: может наблюдаться фрагментация эритроцитов, умеренный сфероцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, ретикулоцитоз; уровень гемоглобина поначалу близок к норме (гемолиз незначительный), затем развивается анемия.

3. Общий анализ мочи: гемоглобинурия.

4. Специальные методы обследования: определение глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, спектрофотометрический анализ и цитохимическое определение ферментов эритроцитов. Два последних метода позволяют определить и другие виды энзимдефицитных анемий (дефицит пируваткиназы, гексокиназы, глутатионредуктазы и др.).

## КОНЬЮГАЦИОННЫЕ ЖЕЛТУХИ

**Синдром Криглера–Найяра (I–II типа) (МКБ–10 — E80.5 Синдром Криглера–Найяра).**

**I тип. Тип наследования:** аутосомно-рецессивный.

**Этиопатогенез.** Развитие заболевания обусловлено отсутствием фермента глюкуронилтрансферазы в печени вследствие мутации гена UGT1A1.

**Клиника.** Заболевание носит злокачественный характер течения. Желтуха появляется в первые часы жизни, отмечается быстрый и неуклонный рост билирубина (до 500–700 мкмоль/л и выше), который сохраняется на всю жизнь. Характерно развитие ядерной желтухи. Стул ахоличен, отмечают дефекты зубной эмали. Отсутствует эффект от назначения фенобарбитала. Фототерапия и заменное переливание крови обеспечивают лишь кратковременное снижение уровня билирубина. Дети обычно погибают на первом году жизни от ядерной желтухи.

**II тип. Тип наследования:** аутосомно-доминантный. Дефект конъюгации билирубина отмечают обычно у одного из родителей.

**Этиопатогенез.** В основе заболевания лежит резкое снижение (до 5–10 % от нормы) глюкуронилтрансферазной активности печени вследствие мутации гена UGT1A1.

**Клиника.** Неонатальная желтуха не столь тяжелая, носит относительно доброкачественный характер течения. Уровень билирубина обычно не превышает 350–380 мкмоль/л, ядерная желтуха развивается реже и только в неонатальном периоде. Стул и моча светлые в первые дни жизни, через несколько суток приобретают нормальную окраску. В желчи выявляется БМГ (угнетение конъюгации на 2-м этапе конъюгирования). При назначении фенобарбитала интенсивность желтухи уменьшается, но после отмены препарата вновь рецидивирует.

**Диагностика.** Сбор анамнеза, исключение других желтух с преобладанием НБ в сыворотке крови, определение активности глюкуронилтрансферазы.

**Синдром Жильбера** (МКБ–10 — E80.4 Синдром Жильбера).

**Частота возникновения:** от 2 до 6 % в популяции; мальчики болеют в 2–4 раза чаще девочек.

**Тип наследования:** аутосомно-доминантный с различной степенью пенетрантности. Часто сочетается с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В этом случае наблюдается более тяжелое и длительное течение желтухи, билирубин может достигать критических значений.

**Патогенез.** Развитие заболевания обусловлено дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита с нарушением внутриклеточного транспорта билирубина и снижением активности процессов конъюгации до 50 % от нормы (снижена активность глюкуронилтрансферазы) вследствие дефекта гена, кодирующего данный фермент.

**Клиника.** В периоде новорожденности желтуха протекает как физиологическая и не вызывает тревоги у врачей. Типичным признаком этого заболевания является отсутствие анемии, спленомегалии, ретикулоцитоза и других признаков цитолиза. Подъем НБ в сыворотке крови невысок, случаев ядерной желтухи не описано. У 30 % пациентов отсутствует клиническая картина. Заболевание диагностируется обычно в школьном или юношеском возрасте.

**Диагностика.** В периоде новорожденности диагностика сложна. Диагноз ставится, как правило, при длительно держащейся желтухе с преобладанием НБ, анализе родословной, исключении других видов желтух, снижении уровня билирубина при назначении фенобарбитала. Решающее значение отводят генодиагностике.

**Синдром Дубина–Джонсона и Ротора** (МКБ–10 — E80.6 Другие нарушения обмена билирубина).

**Тип наследования:** аутосомно-рецессивный.

**Этиопатогенез.** В основе заболевания лежит дефицит каналикулярной секреции билирубина из гепатоцита вследствие мутации гена, ответственного за синтез белка, обеспечивающего канальцевый транспорт прямого билирубина из печени.

**Клиника.** В периоде новорожденности диагностируется редко. Синдромы характеризуются умеренной желтухой и незначительным увеличением печени. Клинически синдром Ротора протекает значительно тяжелее по отношению к синдрому Дубина–Джонсона.

**Лабораторная диагностика:**

1. Биохимический анализ крови: выявляется гипербилирубинемия с преобладанием прямого билирубина.

2. Общий анализ мочи: повышен уровень 1-го типа копропорфиринов.

3. Не контрастируется желчный пузырь (нехарактерно для синдрома Ротора).

4. Биопсия печени: при синдроме Дубина–Джонсона находят коричнево-черные включения, гранулы, напоминающие меланин — липофусцин (нехарактерно для синдрома Ротора).

5. Бромсульфалеиновая проба (повышен уровень бромсульфалеина в крови и моче).

**Синдром Люцея–Дрисколла. Тип наследования:** аутосомно-рецессивный, синдром обусловлен глубоким транзиторным неонатальным дефектом активности глюкуронилтрансферазы.

**Этиопатогенез.** Сыворотка крови матерей таких детей содержит ингибитор активности глюкуронилтрансферазы (вероятно, это один из гормонов беременности).

**Клиника.** Желтуха развивается в первые дни жизни. Гипербилирубинемия может быть выраженной, она может привести к развитию ядерной желтухи. При своевременном лечении прогноз благоприятный.

**Диагностика.** Диагноз ставится путем последовательного исключения других желтух с преобладанием НБ и семейного анамнеза. Определяют активность глюкуронилтрансферазы. Повышен уровень общего и непрямого билирубина при низком уровне или отсутствии прямого билирубина. Консервативная и оперативная терапии эффективны, но могут быть рецидивы.

**Желтуха от материнского молока. Частота возникновения:** 1 случай на 50–200 новорожденных (0,5–2 %), находящихся на грудном вскармливании.

**Этиопатогенез.** Причины заболевания гетерогенны, к ним относятся:

- повышенный уровень прегнандиола в женском молоке (ингибирует активность фермента глюкуронилтрансфераза);
- высокая активность липопротеиновой липазы в молоке (расщепление жиров с повышением уровня свободных жирных кислот);
- повышенный уровень свободных жирных кислот (конкурируют с НБ за связь с альбумином);
- наличие в женском молоке бета-глюкуронидазы (в кишечнике от прямого билирубина отщепляется глюкуроновая кислота, образовавшийся

вновь НБ всасывается в кишечнике и, минуя портальную систему, вновь попадает в большой круг кровообращения);

– меньший калораж пищи при естественном вскармливании в первые дни жизни из-за неустановившейся лактации, позднего начала кормления.

Ведущим в патогенезе в настоящее время многие считают нарушение экскреции в большей степени и конъюгации билирубина.

**Клиника.** Желтуха начинается как физиологическая (на 3-й день жизни), но характеризуется затяжным течением. Пик подъема билирубина приходится на 6–15-й день жизни ребенка, максимальный уровень общего билирубина редко превышает 200–250 мкмоль/л, длительность желтухи — до 9 недель.

**Диагностика.** Прекращение кормления материнским молоком и перевод ребенка на вскармливание адаптированными гипоаллергенными смесями (NAN-гипоаллергенная, БЕЛЛАКТ-гипоаллергенная и др.) на 48–72 ч (должно произойти снижение уровня общего билирубина на 85 мкмоль/л и более). Через 2–3 дня после отмены кормления материнским молоком можно возобновить, так как повторно желтуха, как правило, не усиливается или возрастает незначительно.

**Желтуха при гипотиреозе. Частота возникновения:** встречается у 70–80 % детей, страдающих врожденным гипотиреозом.

**Этиопатогенез.** Возникновение желтухи обусловлено недостаточностью гормонов щитовидной железы, которые способствуют созреванию фермента глюкуронилтрансферазы (уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза). Кроме того, кожа детей с гипотиреозом способна задерживать билирубин.

**Клиника.** Характерна длительная желтуха. Она возникает на 2–3-й день жизни и сохраняется от 3–12 до 16–20 недель. Сопровождается симптомами гипотиреоза (умеренный отечный синдром, вялость, адинамия, грубый голос, мраморные и сухие кожные покровы). Назначение тиреоидных гормонов приводит к нормализации уровня билирубина.

#### **Лабораторная диагностика:**

1. Биохимический анализ крови: выявляется гипербилирубинемия с преобладанием НБ; уровень общего билирубина не превышает 200–220 мкмоль/л.

2. Определение  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ в крови.

### **ПЕЧЕНОЧНЫЕ (ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ) ЖЕЛТУХИ**

**Неонатальные гепатиты** (МКБ–10 — R35.3 Врожденный вирусный гепатит). Вирусные гепатиты (ВГ) являются большой проблемой детской инфекционной патологии. Последние классификации выделяют 5 гепатотропных вирусов, вызывающих ВГ: А, В, С, D, Е. Эти вирусы, невзирая на то, что принадлежат к различным таксонометрическим группам, вызывают

похожее заболевание, основным проявлением которого является паренхиматозный гепатит. В основу классификации острых ВГ положен эпидемиологический принцип, и они подразделяются на ВГ с энтеральным (ГА, GE) и парентеральным механизмом инфицирования (ГВ, ГD, ГС).

Многие другие вирусы могут способствовать развитию синдрома гепатита, который является одним из проявлений заболевания: вирус простого герпеса, ЦМВ, вирус Эпштейна–Барра, ветряной оспы, ВИЧ, краснухи, а также аденовирусы, энтеровирусы, арбовирусы и др. Вовлечение в процесс печени при вышеуказанных вирусных инфекциях — обычно один из синдромов многосистемного вирусного заболевания, поэтому вирусные инфекции не относятся к ВГ.

Паренхиматозное поражение печени может присутствовать при генерализованных бактериальных (сепсис, листериоз и др.) и грибковых инфекциях, простейших.

**Этиопатогенез.** Гепатиты новорожденных могут иметь инфекционный генез. Среди них можно выделить:

1. Врожденный неонатальный гигантоклеточный гепатит с внутрипеченочным холестазом.
2. Постнатальные гепатиты, обусловленные внутриутробными инфекциями (ЦМВ, листериоз, токсоплазмоз и др.)
3. Токсико-септическое поражение печени при сепсисе и других инфекциях.

Высокий риск заражения плода и новорожденного *ГВ* существует при следующих условиях:

- 1) развитие острого ГВ у матери в III триместре беременности;
- 2) носительство матерью HBsAg в сочетании с положительным HBeAg и отсутствием анти-HBe;
- 3) высокая вирусная нагрузка (ДНК вируса гепатита В (ВГВ) — 200 000 МЕ/мл и выше) ГВ методом ПЦР.

Перинатальное заражение новорожденных от инфицированных матерей регистрируется в 1 % случаев, ежегодно в мире на 100 новорожденных 1 ребенок заражен ВГВ [3]. В Республике Беларусь на фоне неуклонного снижения заболеваемости среди ВГВ-позитивных детей в структуре путей передачи растет удельный вес перинатальной трансмиссии. Так, среди 35 обследованных детей с хроническим гепатитом В (ХГВ) в 2011–2013 гг. у 88,1 % констатирован вертикальный путь передачи, в то время как в 1996–2009 гг. из 304 обследованных детей вертикальная трансмиссия выявлена только у 5,9 % детей [3].

Перинатальная передача относится к передаче ВГВ от матери к ребенку непосредственно до или сразу после рождения. **Подавляющее большинство (90 %) новорожденных заражается в родах и лишь около 5 % — при последующем тесном общении с матерью или внут-**

**риутробно.** Перинатальное инфицирование редко реализуется как трансплацентарное. Возможно заражение новорожденного постнатально, ятрогенное — от матери ребенку после родов.

**Главным фактором риска развития ГВ является нарушение схемы иммунопрофилактики,** что дает возможность для активной репликации вируса у новорожденного, и высокая ДНК ВГВ (более 200 000 МЕ/мл) при HBeAg+ ГВ у матери накануне родов. Трансплацентарная трансмиссия и передачи вследствие акушерских процедур являются менее частыми причинами, в то время как при грудном вскармливании практически отсутствует риск инфицирования ребенка. Не было показано преимуществ кесарева сечения против естественных родов в передаче ВГВ.

Перинатальный ГВ может проявиться как острый желтушный ГВ, развивается чаще в конце второго – начале третьего месяца жизни (однако инкубационный период может пролонгироваться до 6 месяцев) и характеризуется типичными признаками паренхиматозного поражения печени. Примерно у 5 % инфицированных детей развивается фульминантный гепатит (ФГ). Как правило, перинатальный (врожденный) ГВ представляет собой асимптомное заболевание, в отличие от других врожденных инфекций характеризуется только поражением печени с отсутствием изменений со стороны других органов и систем. При этом поражение печени констатируется только по измененным функциональным печеночным тестам. Клинические признаки острого ГВ включают такие симптомы, как срыгивание, анорексию, рвоту, лихорадку, желтуху, темную мочу, ахоличный стул, гепатомегалию и/или спленомегалию.

Частота хронизации при перинатальном инфицировании зависит от многих факторов (иммуносупрессия, вирусологические факторы, мутанты, ко-инфекция, факторы среды), однако важнейшим является возраст пациента: у новорожденных индекс хронизации — до 90 %, в связи с чем вакцинопрофилактика всех новорожденных является не только фактором защиты от инфицирования, но и профилактикой формирования ХГВ.

Перинатально инфицированные дети часто длительно остаются в фазе иммунной толерантности, которая характеризуется обнаружением HBsAg, HBeAg, высоким уровнем ДНК ВГВ, нормальными показателями сывороточных трансаминаз (АлАТ, АсАТ) и минимальными воспалительными изменениями в ткани печени или фиброзом [4]. Однако у детей, инфицированных перинатально, чаще прогрессирует фиброз вплоть до развития цирроза печени уже в детстве или в подростковом возрасте.

*ГД*, который наблюдается только в сочетании ВГД с ВГВ, в настоящее время является крайне редкой причиной гепатита в неонатальном периоде, что связано с низкой распространенностью ВГД в Республике Беларусь и с редкими случаями перинатальной трансмиссии [11].

ВГС у детей в Европейском регионе и США — относительно редкое заболевание (0,2–0,4 %), однако его актуальность не уменьшается в связи с высоким хронизирующим потенциалом вируса. В настоящее время ГС у детей характеризуется в основном перинатальным инфицированием, при этом риск перинатальной трансмиссии колеблется в пределах 3–15,2 %.

Существует группа факторов, увеличивающих *риск трансмиссии*: сопутствующие инфекции, особенно ко-инфекция ГС/ВИЧ, и, по-видимому, уровень виремии, генотип. К возможным факторам трансмиссии относят персистенцию ВГС в мононуклеарах, внутривенное использование наркотиков. На трансмиссию ВГС не влияют вагинальное родоразрешение, кесарево сечение, амниоцентез и грудное вскармливание.

Клинические симптомы ВГС-инфекции у новорожденных, как правило, отсутствуют или слабо выражены.

Течение врожденного ГС отличается возможностью спонтанного клиренса ВГС, частота которого колеблется в пределах от 19–24 % у детей первых 2–3 лет жизни до 25 % к 7,3 годам. Более ранний возраст в начале наблюдения, нормальные показатели АЛТ, генотип могут являться предикторами спонтанного клиренса.

В целом латентное клинико-биохимическое течение ХГС у детей не исключает прогрессирования патологического процесса в печени с формированием цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака и других фатальных осложнений.

#### **Лабораторная диагностика ГА, ГВ, ГС, ГД:**

1. Биохимический анализ крови: характерно выявление всех основных синдромов поражения печени (цитоллиз, внутрипеченочный холестаз, поликлональная гаммапатия (мезенхимально-воспалительный синдром) и недостаточность белково-синтетической функции печени, которая отмечается, как правило, при тяжелых формах заболевания).

2. При паренхиматозном поражении печени выявляется гипокоагуляция, ее выраженность коррелирует с тяжестью поражения печени, вследствие чего контроль коагулограммы важен для мониторинга тяжести гепатита.

3. Определение уровня альфа-фетопротейна: его содержание повышается при врожденных гепатитах.

4. Обследование на маркеры вирусных инфекций методом ИФА, ПЦР, культуральным методом и их сочетаниями (табл. 3, 4, 5).

5. Исследование на внутриутробные инфекции: проводится методом ИФА с определением специфических иммуноглобулинов, определением нуклеиновых кислот молекулярно-биологическими методами и определением вируса культуральным методом (табл. 3).

6. Биопсия печени: может определить активность и стадию гепатита, признаки холестаза, врожденные аномалии, метаболические нарушения.

7. Визуализирующие методы: УЗИ, фиброэластометрия, МРТ, КТ.

Основные клинико-биохимические синдромы при заболеваниях печени представлены в табл. 6.

Таблица 3

**Обследование на маркеры вирусных инфекций методом ИФА, ПЦР у пациентов с врожденным гепатитом**

Вирусные инфекции	Маркеры
ВГВ	HBsAg, анти-HBcorIgM, HBeAg, анти-HBcorIgG, DNA HBV, вирусная нагрузка, генотип вируса
ВГС	Анти-HCV, RNA HCV, вирусная нагрузка, генотип вируса
Токсоплазмоз	Титр антител у матери и ребенка: анти-IgG, анти-IgM
Вирус простого герпеса	Анти-IgM, анти-IgG, DNA HSV в клетках крови, слюне, моче
ЦМВ инфекция	Анти-IgM, анти-IgG, DNA CMV, pp65 в клетках крови, слюне, моче, антиген вируса в культуре клеток
Вирус Эпштейна-Барра	Анти-IgM, анти-IgG, DNA EBV в клетках крови, слюне, моче
ВГ 6-го типа	Анти-IgM, анти-IgG, DNA VH6 в клетках крови
ВИЧ*	Кровь на анти-ВИЧ, ДНК ВИЧ (качественный тест), РНК ВИЧ (количественный тест)
Энтеровирус	Анти-IgM, анти-IgG, RNA в клетках крови, слюне, моче

\* Материнские анти-ВИЧ антитела у ребенка могут циркулировать до 18 месяцев, диагноз устанавливается на основании двукратного выявления ДНК ВГС.

Таблица 4

**Различные сочетания маркеров вируса гепатита В и их интерпретация**

Маркеры						Трактовка результатов
HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBcor IgM	HBeAg	Анти-HBe	ДНК ВГВ	
+	-	+	+	-	+	Активная репликация вируса («дикий» штамм), ОГВ или ХГВ
+	-	+	-	±	+	Активная репликация вируса (мутантный штамм), ОГВ или ХГВ
+	-	+	-	±	-	Разрешившийся ОГВ
-	+	-	-	±	-	Иммунитет после перенесенного ГВ
-	+	-	-	-	-	Иммунитет после вакцинации

Таблица 5

## Различные сочетания маркеров вируса гепатита С и их интерпретация

Различные сочетания маркеров ВГС и их интерпретация	Анти-ВГС	РНК ВГС
Острый ВГС	+/-	+
Хронический ВГС	+	+
Врожденный ВГС	+	+

*Примечание.* Материнские анти-ВГС антитела у ребенка могут циркулировать до 18 месяцев, диагноз устанавливается на основании двукратного выявления РНК ВГС.

Таблица 6

## Основные клинико-биохимические синдромы при заболеваниях печени

Синдром	Изменение биохимических показателей сыворотки крови	Клинические проявления
Синдром цитолиза	Повышение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, сывороточного железа	Печеночно-клеточная интоксикация
Синдром холестаза	Повышение прямого билирубина, ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы, холестерина в сыворотке крови, выявление желчных пигментов в моче, исчезновение стеркобилина в кале, исчезновение уробилина в моче	Желтуха, кожный зуд
Мезенхимально-воспалительный синдром	Повышение общего белка, глобулинов, бета- и гамма-глобулинов, IgA, IgG, IgM, изменение показателей осадочных коллоидных проб (увеличение тимоловой пробы)	Гепатомегалия, спленомегалия
Недостаточность белково-синтетической функции печени	Снижение общего белка, альбумина, протромбинового комплекса, холинэстеразы, холестерина, фибриногена А, мочевины, глюкозы	Геморрагический, отечно-асцитический синдром

Неонатальный гепатит вирусной (ВГВ, ВГD, представители семейства *Herpesviridae*, *Parvovirus B 19* и др.) и любой другой этиологии (аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит, метаболическая патология, токсический гепатит), криптогенный гепатит могут протекать в различной форме тяжести, включая ФГ (печеночная недостаточность).

**Фульминантная печеночная недостаточность** обозначает печеночную недостаточность в результате повреждения печени у пациентов без предшествующей печеночной патологии или на фоне хронического гепатита и представляет собой симптомокомплекс генерализованной потери функциональных способностей печени.

Она представляет собой полиорганные нарушения, в основе которых лежит тяжелое острое нарушение печеночных функций с или без энцефалопатии, происходящее в результате гепатоцеллюлярного некроза.

К клиническим симптомам, характеризующим тяжелое течение гепатита, относят специфическую интоксикацию (снижение аппетита, срыги-

вания, рвота, вздутие живота, а также неврологические симптомы, такие как снижение рефлексов, гипотония, судороги, менингеальные знаки); интенсивную, быстрыми темпами нарастающую желтуху; симптом ножниц (выраженная интоксикация и желтуха в сочетании с малыми размерами печени); мягкую, малую, болезненную печень; повышение температуры без видимой причины (ССВО и массивный некроз гепатоцитов); тахикардию; гипотонию; геморрагический синдром и др. Лабораторными критериями тяжести гепатита являются: снижение показателя протромбина  $< 0,6$ ; удлинение МНО  $> 1,5$ ; снижение содержания общего белка, альбумина, снижение содержания холестерина и бета-липопротеидов, глюкозы, мочевины; соотношение неконъюгированного/конъюгированного билирубина 1 : 1 и более; изменения в периферической крови (возможен как относительный или абсолютный нейтрофилез, так и апластическая анемия различной степени тяжести).

ФГ характеризуется клиникой заболевания печени, вызвавшей данную патологию, с появлением качественно новой симптоматики, среди которой выделяют отек мозга/печеночную энцефалопатию, нестабильность гемодинамики, высокую чувствительность к инфекции. Бактериальные и грибковые суперинфекции сопровождаются коагулопатией, стрессовыми язвами, кровотечениями, гепаторенальным синдромом, пульмональным синдромом, отечно-асцитическим синдромом и любыми другими органными нарушениями, апластической анемией и глубокими метаболическими нарушениями, гипогликемией.

Наиболее частыми причинами смерти при ФГ являются кровотечения и сепсис.

**Генетически детерминированные паренхиматозные поражения печени с желтухой — метаболические заболевания.**

**Галактоземия** (МКБ-10 — E74.2 Нарушения обмена галактозы). Это наследственное заболевание, характеризующееся накоплением галактозы и ее метаболитов в организме, которое вызывает патологические изменения печени, почек, ЦНС и глаз.

В патогенезе галактоземии выделяют два основных механизма. Первый связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (АТФ, ГТФ, ЦТФ), а также с угнетением ферментов глюконеогенеза и образованием глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов. Вторым повреждающим фактором — синтез токсических соединений, таких как галактитол, галактонат и галактонолактон. Галактитол обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты. Кроме того, постепенно нарастающая концентрация галактитола в сыворотке крови в течение длительного времени может приводить к образова-

нию глюкозы и способствовать развитию сахарного диабета. Другие метаболиты, синтезируемые из галактозы-1-фосфата, оказывают непосредственное гепато-, нейро- и нефротоксическое действие, а также вызывают гемолиз эритроцитов.

Галактоземия — это нарушение обмена галактозы, вызванное врожденной недостаточностью галактокиназы, галактозоэпимеразы или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. При этом заболевании вначале нарушается процесс конъюгации, а затем экскреции билирубина.

*Клиника.* Клинические признаки заболевания появляются спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу. Симптомами основного заболевания являются рвота, понос, отказ от кормления, плохая прибавка массы тела и другие симптомы, свидетельствующие о гипогликемии, имеющей в дальнейшем стойкий характер. С первых суток жизни отмечается выраженная, стойкая желтуха. Поначалу преобладает НБ, затем растет удельный вес прямого. Гепатоспленомегалия всегда выраженная, печеночная недостаточность развивается к концу периода новорожденности. Характерен гемолиз, обусловленный снижением осмотической стойкости эритроцитов, может наблюдаться геморрагический синдром. Одновременно с поражением печени выявляют изменения органа зрения (формирование катаракты), ЦНС (признаки внутричерепной гипертензии) и почек (канальцевая недостаточность с развитием гиперхлоремического ацидоза, альбуминурии, аминокацидурии, галактоземии).

*Лабораторная диагностика:*

1. Биохимический анализ крови: вначале растет неконъюгированный, а затем прямой билирубин; определение ЩФ, ГГТП, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, жирных кислот. Выявляют повышение трансаминаз (АлАТ, АсАТ). Может развиваться нарушение белково-синтетической функции печени со снижением факторов свертывания крови (увеличенное протромбиновое время  $> 20$  с, МНО  $> 2$ , снижение фибриногена), снижение уровня альбумина, холинэстеразы крови. Гипогликемия, возможно развитие метаболического ацидоза.

2. Гемолитическая анемия: снижение гемоглобина, осмотической стойкости эритроцитов.

3. Определение галактозы в моче, крови. Ее уровни повышены.

4. Определение галактозо-1-фосфата и галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах.

5. Генетическое тестирование специфического локуса хромосомы IX. Результаты тестирования служат подтверждением диагноза.

6. Выявление неспецифических изменений в виде стеатоза и пролиферации желчных протоков, гигантоклеточной трансформации гепатоцитов при морфологическом исследовании биоптата печени.

7. Консультация невролога, окулиста, генетика, по показаниям — других специалистов.

**Фруктоземия** (МКБ–10 — E74.1 Нарушения обмена фруктозы; E74.4 Нарушения обмена пирувата и глюконеогенеза). У человека известны три наследственных нарушения метаболизма фруктозы. Фруктозурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген кетогексокиназы картирован на хромосоме 2p23.3–23.2. Наследственная непереносимость фруктозы (недостаточность альдолазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена альдолазы. Ген альдолазы (ALDOB) картирован на хромосоме 9q22.3. Наиболее распространенные мутации — A150P, A175D и N335K, которые в совокупности составляют около 80 % мутантных аллелей. Недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена фруктозо-1,6-бифосфатазы. Ген фруктозо-1,6-бифосфатазы картирован на хромосоме 9q22.2–q22.3. Описано более 20 различных мутаций. Мутация с.961insG с высокой частотой встречается в Японии.

*Клиническая симптоматика.* Фруктоземия не имеет клинических проявлений. Первые симптомы наследственной непереносимости фруктозы связаны с поступлением большого количества фруктозы, сахарозы или сорбитола. Чем младше ребенок и чем больше в его организм поступило фруктозы, тем тяжелее клинические проявления. Заболевание может начаться с острой метаболической декомпенсации и привести к смертельному исходу на фоне острой печеночной и почечной недостаточности. При более доброкачественном течении заболевания первые признаки заболевания — апатия, вялость, сонливость, тошнота, рвота, повышенная потливость, иногда гипогликемическая кома. В этот период лабораторные показатели свидетельствуют об острой печеночной недостаточности и генерализованной дисфункции почечно-тубулярной системы. Если диагноз не установлен и не назначена диета, развиваются хроническая печеночная недостаточность, гепатомегалия, желтуха, нарушения свертываемости крови, отеки. Гипогликемия непостоянная и наблюдается только непосредственно после приема фруктозы.

Недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы у половины пациентов проявляется в первые 5 суток жизни гипервентиляционным синдромом и тяжелым метаболическим ацидозом в результате повышения уровня лактата и гипогликемии. Смерть может наступить в первые дни жизни от апноэ на фоне тяжелого метаболического ацидоза. Приступы метаболического кетоацидоза могут протекать как репейподобный синдром, их провоцируют голодание, инфекции или нарушения функций ЖКТ. Они сопровождаются отказом от еды, рвотой, диареей, эпизодами сомнолентности, нарушениями ритма дыхания, тахикардией и мышечной гипотонией, увеличением печени. Во время приступов метаболической декомпенсации

повышается концентрация лактата (иногда до 15–25 ммоль/л), снижается уровень рН, повышается соотношение лактат/пируват и содержание аланина, наблюдаются гипогликемия и иногда гиперкетонемия. Как и при наследственной непереносимости фруктозы, введение растворов фруктозы противопоказано, оно может привести к летальному исходу. В межприступный период пациенты жалоб не предъявляют, но может сохраняться метаболический ацидоз. Толерантность к голоданию увеличивается с возрастом. При правильно установленном диагнозе и вовремя начатом лечении прогноз благоприятный.

*Диагностика* основывается на определении фруктозы в моче и крови.

*Лабораторная диагностика:*

1. Биохимический анализ крови: определение общего билирубина и билирубиновых фракций, электрофореза белков (отсутствие или резкое снижение менее 1 % альфа-1-глобулинов).

2. При определении антитриптической активности сыворотки методом иммунодиффузии сывороточная концентрация альфа-1-антитрипсина снижена.

3. Гистология печени: портальный фиброз, ШИК-положительные комки в цитоплазме гепатоцитов.

**Муковисцидоз** (МКБ–10 — E84 Кистозный фиброз. Включено: муковисцидоз). *Частота возникновения:* 1 : 2500 новорожденных в Европе. Печень при этом заболевании поражается в 20–40 % случаев.

Муковисцидоз связан с широким диапазоном поражения гепатобилиарной системы у детей, включая стеатоз, фокальный билиарный цирроз, холелитиаз, камни внутривнутрипеченочных желчных ходов и слад-синдром. Клинически значимые повреждения гепатобилиарной системы наблюдаются в  $\frac{1}{3}$  случаев детей с муковисцидозом, но летальный исход наблюдается в 2–3 % случаев [43]. У новорожденных с муковисцидозом отмечается тяжелый холестатический гепатит, который наблюдается при отсутствии признаков поражения легких. Для уточнения диагноза помогает генетический анализ, который позволяет выявить мутацию  $\delta$ -F508 в гене.

*Клиника.* Желтуха при муковисцидозе связана с холестазом из-за закупорки желчных путей густой слизью. Деструктивные изменения в печени начинаются рано, иногда уже во внутриутробном периоде, в дальнейшем может развиваться цирроз.

*Лабораторная диагностика:*

1. Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия смешанного типа.

2. Сопрограмма: стеаторея.

3. Определение натрия и хлора в поте: показатели повышены до 60 ммоль/л.

4. Скрининг-тест новорожденных: повышен иммунореактивный трипсин в крови.

5. Трипсин и химотрипсин при анализе кала резко снижены.

6. Биопсия печени: характерные эозинофильные пробки и гиалиновые отложения в междольковых желчных протоках и стеатороз.

### МЕХАНИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ

Причинами развития механических желтух могут быть:

– анатомические дефекты гепатобилиарной системы (билиарная атрезия, киста общего желчного протока, врожденный фиброз печени);

– метаболические заболевания (дефицит альфа-1-антитрипсина, муковисцидоз);

– заболевания, связанные с нарушением метаболизма углеводов (галактоземия, гликогенозы);

– заболевания, связанные с нарушением метаболизма белков (недостаточность цикла образования мочевины, органическая ацидемия, тирозинемия);

– заболевания, связанные с нарушением метаболизма металлов (неонатальный гемосидероз);

– липидозы (болезнь Гоше, болезнь Нимана–Пика, болезнь Волмана);

– нарушение метаболизма желчных кислот (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-го типа (болезнь Байлера), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа (синдром Байлера), синдром Алажиля);

– лекарственное повреждение (ацетоминофен, галотан, изониозид, полное парентеральное питание);

– редко аутоиммунный гепатит (склерозирующий холангит).

**Генетический внутрипеченочный холестаз.** Выделяют несколько генетических форм внутрипеченочного холестаза с молекулярными дефектами, которые нарушают синтез, транспорт или секрецию желчи. В большинстве случаев они клинически представлены желтухой в периоде новорожденности.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение экскреции желчных кислот через канальцевую мембрану гепатоцита. Впервые данное заболевание описано у детей, потомков Джакобо Байлера, и с тех пор названо его именем. Это заболевание является следствием генетически детерминированного нарушения структуры канальцевой мембраны гепатоцита. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и включает три основных типа: 1-й тип — болезнь Байлера, 2-й тип — синдром Байлера, 3-й тип — дефицит гена MDR3. В основе 1-го и 2-го типов лежит нарушение экскреции желчных кислот, тогда как 3-й тип обусловлен нарушением экскреции фосфолипидов.

Ген, ответственный за развитие заболевания, локализуется в регионе длинного плеча 18-й хромосомы (18q21). Появление первых признаков холестаза в большинстве случаев отмечается в период новорожденности, реже — в 1–10-й месяцы жизни. Описаны случаи желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений, которые предшествуют появлению других клинических признаков болезни. Характерна желтуха, умеренно выраженная гепатомегалия, непостоянная ахолия стула и темный цвет мочи. Типичный признак болезни Байлера — кожный зуд, появляющийся уже в течение первых трех месяцев жизни. Отставание ребенка в физическом развитии и признаки дефицита жирорастворимых витаминов (рахитические изменения, остеопения, мышечная гипотония, сухость кожи и слизистых, тусклость и ломкость ногтей, офтальмоплегия, петехиальная сыпь и/или кровоточивость слизистых) также характерны для данного заболевания. Синдром холестаза при болезни Байлера характеризуется волнообразным течением. Факторами, способствующими нарастанию признаков холестаза, являются инфекционные заболевания верхних дыхательных путей или другие интеркуррентные заболевания.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение экскреции преимущественно одной первичной желчной кислоты (хенодезоксихолевой) через канальцевую мембрану гепатоцита, связанное с отсутствием на ее поверхности П-гликопротеина. Ген, ответственный за развитие данного заболевания, локализуется на 2-й хромосоме (2q24). Этот ген имеет молекулярную структуру, похожую на таковую гена, ответственного за развитие 1-го типа прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. Клинические проявления не отличаются от проявлений 1-го типа.

**Дефицит альфа-1-антитрипсина.** Это заболевание включает поражение печени во всех возрастах, включая период новорожденности. Приблизительно у 10–20 % детей при дефиците альфа-1-антитрипсина развиваются симптомы и признаки дисфункции печени в разное время. У новорожденных это заболевание проявляется при гомозиготном типе наследования ингибитора протеаз фенотипе zz. Пусковым моментом начала клиники дефицита альфа-1-антитрипсина является интеркуррентное заболевание с поражением печени.

**Тип наследования:** аутосомно-рецессивный.

**Клиника** аналогична картине холестатического гепатита: желтуха появляется с первых дней жизни, обусловлена гипербилирубинемией с преобладанием прямого билирубина, характеризуется затяжным течением. Стул ахоличный, в моче появляются желчные пигменты. Печень увеличена в размерах. При неблагоприятном течении заболевания возможен исход в цирроз, при нетяжелых формах возможно выздоровление ко второму полугодию жизни.

**Пороки развития желчных путей** (МКБ–10 — Q44.3 Врожденный стеноз и стриктура желчевыводящих протоков).

**Частота возникновения:** 6–8 % от всех врожденных аномалий. В популяции — 1 случай на 10 000–20 000 новорожденных.

Выделяют внутриспеченочную и внепеченочную атрезию желчных путей.

**Этиопатогенез.** Большая часть атрезий и гипоплазий желчных путей является результатом перенесенного гепатита. При внутриспеченочных атрезиях и гипоплазиях в печени находят гигантские клетки (гигантоклеточный гепатит) с участками фиброза и склероза вокруг них. Внепеченочные атрезии чаще всего вызываются ретровирусом 3-го типа. Нарушение оттока желчи приводит к проникновению ее составных частей (в том числе прямого билирубина) в кровь. Прогрессирующие дистрофические изменения гепатоцитов приводят к их некрозу. В условиях холестаза возникает воспалительный процесс в желчных путях — холангит. Развивается дефицит витамина К, всасывание которого из кишечника в отсутствие желчи невозможно.

**Клиника.** Желтушный синдром в первые дни жизни может быть обусловлен гипербилирубинемией с преобладанием НБ. В дальнейшем происходит рост удельного веса прямого билирубина, и окрашивание кожи приобретает зеленоватый оттенок. Появляется ахоличный стул, темная моча. Печень плотной консистенции, увеличена в размерах. Появляются признаки портальной гипертензии (расширение вен передней брюшной стенки). Через 1–2 недели от появления ахолического стула могут развиваться геморрагические проявления за счет дефицита витамин-К-зависимых факторов. Кожный зуд в периоде новорожденности не характерен. Общее состояние ребенка может быть удовлетворительным в течение 2–3 месяцев жизни.

Клинически дифференцировать внепеченочную и внутриспеченочную атрезии желчных путей сложно, однако важно установить диагноз внепеченочной атрезии до 1,5–2 месяцев (хирургическое лечение в этих случаях может быть успешным, в противном случае развивается цирроз печени). В настоящее время проводят хирургическое лечение как при атрезии дистальных, так и проксимальных отделов наружных желчных протоков.

**Лабораторная диагностика:**

1. Общий анализ крови: выявляются нарастающая анемия и тромбоцитопения.

2. Биохимический анализ крови: общий белок снижен; уровень альбумина снижен; содержание прямого билирубина повышено; активность ЩФ, ГГТП,  $\beta$ -липопротеидов, холестерина повышена, степень их выраженности нарастает от минимального повышения в течение первых 2–3 недель жизни до значительного повышения к 2–3 месяцам. Актив-

ность ферментов цитолиза (АлАТ, АсАТ) повышается умеренно и, как правило, отсрочено. В большинстве случаев в течение первых 2–3 недель после рождения эти показатели остаются в пределах нормы, и затем отмечается постепенный их рост. Уровень альбумина, холинэстеразы в первые 3–4 месяца жизни не изменяется.

3. Коагулограмма: в течение первых 4–5 месяцев жизни уровень фибриногена, отражающий белково-синтетическую функцию печени, не изменяется. При развитии геморрагического синдрома выявляется увеличение протромбинового времени ( $> 20$  с), МНО ( $> 2$ ), что связано с нарушением всасывания витамина К в кишечнике.

4. Определение уровня альфа-фетопротеина: его содержание повышается при врожденных гепатитах.

5. Копрограмма: выявляется стеаторея.

6. УЗИ печени.

7. Рентгенологическое исследование: возможно при уровне билирубина не выше 170 мкмоль/л.

8. Гепатобилиарная сцинтиграфия: имеет достаточно высокую чувствительность, выявляет отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишечник наряду с удовлетворительной поглотительной и накопительной функциями печени.

9. Ретроградная холецистохолангиография: имеет целый ряд технических ограничений у детей первых месяцев жизни.

10. МРТ: имеет высокую чувствительность (100 %), специфичность (96 %) и достоверность (98 %), наиболее точный метод среди неинвазивных методов исследования, позволяющий безошибочно установить диагноз.

11. Биопсия печени. Изменения морфологии печени зависят от стадии заболевания и напрямую связаны с возрастом ребенка. Типичная морфологическая картина включает холестаза, перипортальную пролиферацию дуктул, присутствие желчных тромбов во внутripеченочных желчных протоках. Гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов наблюдают в 15 % случаев. Фиброз прогрессирует от перипортального, перилобулярного до микронодулярного цирроза печени к возрасту 4–5 месяцев.

**Атрезии внутripеченочных желчных путей.** В патогенезе заболевания определенную роль играет иммунная система. При проведении цитохимического исследования биоптата печени выявляют клеточные маркеры воспаления — CD14 положительные макрофаги, запускающие выработку каскада иммунологических реакций. Экспрессия внутриклеточных адгезивных молекул 1-го типа способствует формированию лейкоцитарных антигенов вокруг желчных протоков, что в свою очередь запускает цитотоксическую лимфоцитарную «атаку». Процесс воспаления эпителиальных клеток желчных протоков сопровождается активной вы-

работкой ростового фактора, стимулирующего транскрипцию коллагена 1-го типа, лежащего в основе перидуктального фиброза.

**Синдром Алажиля** (МКБ-10 — K83.8 Другие уточненные болезни желчевыводящих путей. Q44.5 Другие врожденные аномалии желчных протоков).

Синдром Алажиля — синдромальная форма патологии, включающая сочетание не менее трех из пяти основных признаков: хронический холестаз, в основе которого лежит врожденная гипоплазия внутривнутрипеченочных желчных протоков, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки. Встречается с частотой 1 : 70 000 живорожденных детей. Выделяют 2 варианта болезни: легкий и тяжелый. Синдром Алажиля имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект связан с частичной делецией короткого плеча 20-й хромосомы (20p11-12), где локализуется JAG1 ген. С помощью цитогенетического исследования верифицируется в 3,6 % случаях, с применением молекулярно-генетических методов диагностики мутаций гена — в 70 % случаев. В патогенезе изменений лежит врожденная гипоплазия внутривнутрипеченочных желчных протоков, степень выраженности которой может широко варьировать и определять как время появления первых клинических симптомов, так и прогноз заболевания. Гипоплазия внутривнутрипеченочных желчных протоков затрудняет отток желчи, что приводит к накоплению ее компонентов в гепатобилиарной системе и повышенному поступлению билирубина в кровь. Избыточное содержание компонентов желчи в системном кровотоке способствует развитию кожного зуда и ксантом. С другой стороны, недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Синдром холестаза выявляется в период новорожденности, редко в течение первых месяцев жизни. Отмечается желтуха с зеленоватым оттенком кожи, увеличение размеров печени, непостоянная ахолия стула, темный цвет мочи. К 4–6-му месяцам жизни наблюдают уменьшение или исчезновение желтухи, нормализацию цвета стула и мочи, но появляется зуд кожных покровов, который в дальнейшем усиливается и становится ведущим симптомом заболевания, в то время как другие проявления заболевания носят перемежающийся характер. При легком варианте течения отмечают купирование клинических проявлений к концу первого года жизни при сохранении биохимических изменений (повышение активности ГГТП, ЩФ, холестерина и трансаминаз), которые могут сохраняться в течение всей жизни, не нарушая ее качество. При тяжелом варианте наблюдается прогрессирование заболевания. Нарастают осложнения длительно сохраняющегося холестаза, отмечается отставание детей в физическом развитии, признаки дефицита жирорастворимых витаминов, кожный зуд, ксантомы, значительно нарушается качество жизни пациентов.

В 85 % случаев при синдроме Алажилия встречается врожденный порок сердца (стеноз или гипоплазия легочной артерии), который может быть изолированным или может сочетаться с другими пороками сердца (дефекты перегородок, коарктация аорты и др.). У ряда детей описаны грубые врожденные пороки сердца — тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, которые определяют тяжесть состояния при рождении и могут служить причиной смерти больных.

**Лабораторная диагностика:**

1. Биохимический анализ крови: повышение маркеров холестаза (прямая фракция билирубина, ЩФ, ГГТП, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, желчных кислот); умеренное повышение ферментов цитолиза (АлАТ, АсАТ).

2. УЗИ печени: выявляются неспецифические изменения в виде умеренного увеличения размеров печени и повышение эхогенности паренхимы.

3. Биопсия печени: гистологическая картина характеризуется гипоплазией внутripеченочных желчных протоков.

4. УЗИ сердца.

5. УЗИ почек: у 57 % пациентов выявляют гипоплазию почек, которая может сочетаться со стенозом почечной артерии, удвоение мочеточника, дистопию почек. Выявляют признаки тубулоинтерстициальной нефропатии, мембранозные гломерулярные отложения липидов, пролиферативный гломерулонефрит с канальцевым ацидозом, кистоз почек, мочекаменную болезнь.

6. Осмотр окулиста: у 80 % пациентов встречается аномалия развития в виде кольцевидного помутнения и утолщения линии Швабе, у 10 % — хориоретинальная атрофия, пигментная ретинопатия, сходящееся и расходящееся косоглазие, эктопия зрачка, аномалии диска зрительного нерва или вен, нарушение рефракции.

7. Осмотр ортопеда: отмечают аномалии тел позвонков: их расщепление в виде «летающей бабочки», остеопороз, задержку костного возраста, спинномозговую грыжу, короткие дистальные фаланги кисти и укороченные локтевой кости, врожденные дефекты ребер.

8. Общий осмотр: выявляют характерные особенности строения лицевого черепа: широкий, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные, широко расставленные глаза, длинный прямой нос с утолщением на кончике, выступающий подбородок.

**Гипоплазия желчных ходов** — это гистологический диагноз, который подтверждают соотношением желчных ходов к порталным трактам менее чем один. Характеризуется двумя формами: синдромальной и несиндромальной. Синдромальная форма гипоплазии внутripеченочных желчных ходов — это синдром Алажилия.

**Киста общего желчного протока.** Киста холедоха — врожденное расширение желчного протока, которое в 2–5 % случаев вызывает полное нарушение проходимости желчевыводящих протоков и может быть причиной внепеченочного холестаза. По механизму формирования выделяют первичные и вторичные кисты. По морфологическим типам выделяют: тип I — диффузная или веретенообразная киста, тип II — изолированная киста общего желчного протока, тип III — холедохоцеле, тип IVa — сочетание диффузной кисты и холедохоцеле, тип IVb — сочетание диффузной кисты с кистой внутripеченочных ходов. Возможно сочетание кисты общего желчного протока с болезнью Кароли (фиброхолангиокистоз печени) или врожденным фиброзом печени. Наиболее часто встречаются кисты типа I и IVa. Клиническая симптоматика наблюдается при нарушении проходимости желчных путей или при развитии инфекционных осложнений (холангит). В первом случае клинико-лабораторные проявления не отличаются от атрезии внепеченочных желчных протоков. При развитии холангита характерно сочетание признаков внепеченочного холестаза с воспалительными изменениями, отмечают повышение температуры тела, ухудшение общего состояния и другие симптомы. В более позднем возрасте клиническую картину расширения общего желчного протока характеризует триада симптомов: рецидивирующие боли в эпигастральной области или правом подреберье, перемежающаяся желтуха и наличие опухолевидного образования справа у края печени. Выраженность симптомов зависит от размеров кисты, возраста ребенка и степени нарушения пассажа желчи. При частичном препятствии оттоку желчи признаки обструкции желчевыводящих путей могут быть интермиттирующими, при этом клинические проявления в неонатальном периоде не выявляются.

**Билиарная атрезия** является одной из очень частых причин неонатального холестаза, и часто первые клинические признаки появляются к первому месяцу жизни. Билиарная атрезия проявляется поражением как внутripеченочных, так и внепеченочных желчных протоков, что приводит к развитию фиброза печени и облитерации желчных трактов. Даже у детей, которые лечились хирургически, в конечном итоге фиброз прогрессирует в цирроз. Большинство детей рождаются здоровыми, с хорошим ростом и не имеют симптомов в первые недели жизни. И напротив, дети с неонатальными инфекциями, как правило, рождаются недоношенными, малого гестационного возраста, имеют заболевания с рождения. Однако инверсия органов, селезеночные аномалии и врожденные пороки сердца часто ассоциируются с холестазом и могут наводить на мысль о билиарной атрезии. Клинические проявления включают желтуху с зеленоватым оттенком, увеличение размеров печени, насыщенно желтый цвет мочи, эпизоды ахолии стула. В большинстве случаев дети с атрезией внепеченочных желчных ходов рождаются доношенными с антропометриче-

скими показателями, соответствующими физиологической норме. Желтуха появляется на 2–3-й день жизни, т. е. в обычные для физиологической желтухи сроки. Примерно у  $\frac{2}{3}$  детей отмечают «светлый промежуток» — уменьшение интенсивности желтухи к концу 1–2-й недели жизни с последующим постепенным ее нарастанием и появлением зеленоватого оттенка кожи к концу 1-го месяца. Ахолия стула — наиболее ранний и постоянный клинический признак заболевания. При оценке цвета стула следует помнить, что при использовании некоторых лечебных смесей (смесь Хумана с добавлением липопротеидов и среднецепочечных триглицеридов, смесь Алфаре) эквивалентом обесцвеченного стула могут быть разные оттенки серого цвета. Характерно отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим увеличением размеров печени и изменением ее консистенции от эластичной до плотной в течение первых двух месяцев жизни. К 1-му месяцу жизни возможно развитие геморрагического синдрома, который клинически проявляется кровоточивостью слизистых желудочно-кишечного тракта, пупочной ранки, внутричерепным кровоизлиянием. К 1–2-му месяцу жизни появляется дефицит массы тела, степень выраженности которого зависит от вида вскармливания ребенка. Наиболее выраженный дефицит массы тела отмечают при грудном вскармливании или использовании искусственных смесей, предназначенных для питания здоровых новорожденных. При лечебном питании, высококалорийном, с частичным расщеплением различных составляющих, дефицит веса может отсутствовать или быть минимально выраженным. Без хирургического лечения уже к 5–6-му месяцу жизни появляются признаки портальной гипертензии, спленомегалия, кожный зуд и ксантомы, которые в дальнейшем прогрессивно нарастают и свидетельствуют о формировании билиарного цирроза.

**Синдром сгущения желчи.** *Генез:* закупорка как внепеченочных, так и внутripеченочных желчных ходов слизистыми пробками. Может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина.

**Клиника.** Синдром сгущения желчи появляется обычно на 5–12-й день жизни и проявляется усилением желтухи, зеленоватым колоритом окрашивания кожи, обесцвеченным стулом. Обычно исчезает через 1–4 дня под влиянием терапии либо спонтанно.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛТУХ

К общим принципам диагностики относят:

1. Анамнез: семейный, особенности течения беременности, родов раннего неонатального периода, перенесенные инфекции.
2. Клиническое обследование: цвет кожи, слизистых, склер, динамика массы тела, наличие рвоты, гепатоспленомегалии, геморрагические

проявления, гематомы, признаки инфекционного процесса, характер стула, окраска мочи.

3. Лабораторная диагностика:

- определение группы крови и резус-фактора;
- проведение прямой и непрямой пробы Кумбса;
- определение специфических эритроцитарных антител;
- определение общего белка и его фракций, С-реактивного белка, серомукоидов, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, трансаминаз;
- исследование общего анализа крови с определением гематокрита, ретикулоцитов, морфологии эритроцитов;
- определение осмотической резистентности эритроцитов;
- коагулограмма, определение протромбинового индекса и МНО;
- исследование маркеров вирусных гепатитов;
- УЗИ органов брюшной полости;
- серологическое исследование крови матери и ребенка на внутриутробные инфекции (краснуха, токсоплазмоз, герпес и др.);
- бактериологическое исследование крови, мочи, кала и других сред организма на патогенную флору;
- генодиагностика для исключения метаболических заболеваний и консультация хирурга, расширение спектра обследования (пункционная биопсия, холангиография и МРТ для исключения билиарной патологии).

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

**Гемолитические желтухи.** *Клинические критерии:*

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

*Лабораторные критерии:*

1. Концентрация билирубина в пуповинной крови при легких формах нормальная (менее 51 мкмоль/л), при тяжелых — существенно выше 51 мкмоль/л.
2. Относительная доля прямой фракции составляет менее 10–15 %.
3. Высокий почасовой прирост билирубина (более 5,2 мкмоль/л).
4. Концентрация гемоглобина в пуповинной крови в легких случаях на нижней границе нормы, в тяжелых — существенно снижена.

5. Снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в общем анализе крови в течение 1-й недели жизни.

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

**Конъюгационные желтухи.** *Клинические критерии:*

1. Более позднее начало желтухи, т. е. после 1–2-х суток жизни (за исключением синдрома Криглера–Найяра).

2. Желтуха обычно продолжает нарастать после 4-х суток жизни.

3. Она не угасает после 2–3-й недели жизни.

4. Кожные покровы имеют оранжевый оттенок.

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

6. Отсутствует гепатоспленомегалия.

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

*Лабораторные критерии:*

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

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

3. Общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции.

4. Относительная доля прямой фракции составляет менее 10 %.

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

**Механические желтухи.** *Клинические критерии:*

1. Раннее появление желтухи и волнообразный характер ее течения.

2. Цвет кожных покровов от оливково-желтого до зеленоватого.

3. Увеличение размеров печени и селезенки.

4. Темное окрашивание мочи.

5. Периодически или постоянно обесцвеченный кал.

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

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

*Лабораторные критерии:*

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

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

## АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

При первичном обследовании (**1-й этап обследования**) нужно подтвердить холестаза, определить тяжесть поражения печени и выявить заболевания, поддающиеся лечению. Оно включает:

1. Анамнез, объективный осмотр, включая детали семейного анамнеза, беременности, раннего неонатального периода, присутствие внепеченочных аномалий, внепеченочных заболеваний, окраску стула.
2. Гемограмму, включая тромбоциты.
3. Исследование сыворотки крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, протеинограмма, тимоловая проба.
4. Коагулограмму.
5. Исследование маркеров ГВ (HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, ДНК ВГВ) и ГС (РНК ВГС).
6. УЗИ органов брюшной полости.

По показаниям:

1. Серологическое исследование матери и новорожденного для исключения TORCH-инфекций (токсоплазмоз, краснуха, вирус простого герпеса, ЦМВ), а также других инфекций (ЕСНО, Коксаки, ретровирус 3-го типа, парвовирус типа В19, ВИЧ, сифилис, листериоз, туберкулез и др.).
2. Идентификация серологических маркеров, вирусной или бактериальной нуклеиновой кислоты при подозрении на врожденные инфекции, выявление вируса культуральным методом.
3. Определение глюкозы, мочевины сыворотки крови.
4. Определение сывороточных электролитов.
5. Определение КОС.
6. Бактериологическое исследование крови, мочи и других биологических сред.

Первый этап обследования позволяет, как правило, дифференцировать основные типы желтухи (рис. 2).



Рис. 2. Схема дифференцирования основных типов желтух

При диагностике гемолитической желтухи пациента консультирует гематолог, и пациент продолжает лечиться в гематологическом стационаре.

Конъюгационные желтухи у детей ведут педиатры и неонатологи.

**2-й этап обследования.** После исключения конъюгационной и гемолитической желтухи, а также тяжелой генерализованной инфекции проводится 2-й этап обследования для уточнения причины холестаза (внутрипеченочный или внепеченочный холестаз) и изучения возможностей лечения.

Данный этап обследования включает генодиагностику для исключения метаболических заболеваний печени. Для углубленного обследования используются визуализирующие методы, пункционная биопсия печени, а также по показаниям чрескожная и эндоскопическая холангиография в специализированном хирургическом отделении для исключения внепеченочной и внутрипеченочной билиарной патологии.

Неонатальный холестаз дифференцируется далее (рис. 3).



Рис. 3. Дифференциальный диагноз неонатального холестаза

Дополнительное обследование (ко 2-му этапу) для установления специфического диагноза (метаболические заболевания) и исключения подпеченочной желтухи включает:

- определение альфа-1-антитрипсина (содержание и генотип);
- определение потовой С1-пробы;
- проведение метаболического скрининга;
- определение ТТГ, Т4;
- определение сывороточного железа, ферритина и трансферрина;
- исследование сыворотки крови и мочи на желчные кислоты и их предшественники;
- определение эритроцитарной галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы;

- определение меди, церулоплазмينا в сыворотке крови, меди в суточной моче;
- УЗИ сердца, R-исследование длинных костей и черепа при врожденных инфекциях, а также грудной полости для выявления заболеваний легких и сердца;
- исследование активностей лизосомных ферментов в лейкоцитах крови, кожных фибробластах и поиск клеток «накопления» в пунктате костного мозга при подозрении на болезни «накопления»;
- генодиагностика для исключения генетически детерминированных заболеваний.

Обследования для окончательной диагностики внепеченочного холестаза:

- чрескожная и эндоскопическая холангиография;
- визуализирующие методы: УЗИ, фиброэластометрия, МРТ, КТ и др.;
- пункционная биопсия печени;
- диагностическая лапаротомия.

Включение в обследование неонатальной патологии печени всего комплекса обследования для выявления причины заболевания является абсолютно необходимым, поскольку в настоящее время существует достаточно обширный перечень заболеваний, при которых возможна эффективная терапия.

Алгоритм диагностики неонатального гепатита представлен на рис. 4.



Рис. 4. Алгоритм диагностики неонатального гепатита

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ КОНЪЮГАЦИОННЫХ И МЕХАНИЧЕСКИХ ЖЕЛТУХ

Лечение конъюгационных и механических желтух представлено этиотропным и симптоматическим методами. Целью лечения является купирование воспалительного процесса и элиминация возбудителя.

Принципы лечения заключаются в следующем:

1. При гипербилирубинемии вследствие метаболических нарушений чаще всего прибегают к консервативным методам лечения. Так, при галактоземии применяется диета, несодержащая галактозу и лактозу. На первом году жизни используются лечебные смеси: NAN безлактозный, Нутрамиген, Прегестимил и другие смеси, несодержащие лактозу. При тирозинемии назначается диета, несодержащая тирозин, метионин и фенилаланил (лофенолак, ХР Аналог, ХР Аналог LCP, Афенилак, Фенил-Фри, Тетрафен 40 и др.). В последние годы также используется ингибитор фермента 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы — нитизинон, который назначают из расчета 1 мг/кг/сут перорально. При фруктоземии необходимо исключить из питания продукты, содержащие фруктозу, сахарозу и мальтозу. Назначаются препараты, компенсирующие недостаток желчных кислот, — урсодезоксихолевая кислота в дозе 20–30 мг/кг/сут в два приема.

2. Своевременная постановка диагноза врожденного гипотиреоза в течение первого месяца жизни и назначение заместительной терапии тиреоидином или L-тироксидом приводят к нормализации билирубинового обмена.

3. Желтуха у новорожденных с диабетической фетопатией обусловлена задержкой созревания ферментных систем печени (глюкуронил-трансферазы) и синтеза глюкуроновой кислоты на фоне гипогликемии при повышенном гемолизе. Контроль и коррекция гипогликемии, назначение индукторов микросомальных ферментов печени способствуют нормализации обмена билирубина.

4. Желтуха при пилоростенозе и высокой кишечной непроходимости обусловлена как нарушением конъюгирующих систем печени вследствие обезвоживания и гипогликемии, так и повышенным обратным всасыванием билирубина из кишечника. Устранение пилоростеноза и обструкции кишечника приводят к нормализации пигментного обмена.

5. Применение лекарственных средств (глюкокортикоиды, некоторые виды антибиотиков и др.) может приводить к резкому нарушению процессов конъюгации в печени вследствие конкурентного вида метаболизма вышеуказанных препаратов. В каждом конкретном случае необходим анализ терапевтических мероприятий, а также знание метаболических особенностей препаратов, назначаемых новорожденному.

6. В качестве крайней меры может рассматриваться временное прекращение грудного вскармливания (1–3 дня) с переходом на кормление нативным грудным молоком с предварительной пастеризацией либо адаптированной гипоаллергенной смесью, что способствует снижению уровня билирубина и/или повышению эффективности фототерапии в случае желтухи, обусловленной составом грудного молока.

7. Внепеченочные причины развития синдрома холестаза являются показанием к удалению причины холестаза или проведению операции по Касаи с последующей профилактикой развития инфекционных процессов и склеротических изменений желчных протоков. Противовоспалительная терапия включает назначение высоких доз преднизолона внутривенно в течение первой недели после операции (10 мг/кг/сут), затем 2 мг/кг/сут внутрь в течение 1–3 месяцев.

8. При синдроме Алажиля, несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, перинатальном склерозирующем холангите методы этиопатогенетического лечения отсутствуют. Формирование цирроза печени при этих процессах служит показанием к трансплантации печени.

9. При длительности холестаза более 10 дней показан дополнительный прием жирорастворимых витаминов, макро- и микроэлементов. Коррекция жирорастворимых витаминов проводится при гипоплазиях и атрезиях желчевыводящих путей и длительно существующих явлениях холестаза в дооперационном периоде. Решение о выборе дозы витамина D определяется его уровнем в сыворотке крови (30–100 нг/мл или 75–250 нмоль/л, что является нормой), лечебная доза витамина D<sub>3</sub> может варьировать от 1000 до 2000 МЕ внутрь ежедневно. Необходимо принимать витамин А по 5000 МЕ внутрь 1 раз/сут, суточная доза не должна превышать 20 000 МЕ; витамин Е — 10–15 МЕ/кг/сут внутрь 1 раз в 2 недели; витамин К<sub>1</sub> — 1 мг/кг 1 раз в 1–2 недели.

10. Коррекция микроэлементов: кальций — 50 мг/кг/сут внутрь, фосфор — 25 мг/кг/сут внутрь, цинка сульфат — 1 мг/кг/сут внутрь.

11. Увеличение белковой и калорийной нагрузки у таких детей необходимо для обеспечения нормального роста и развития, кроме того, в питании должны присутствовать среднецепочечные триглицериды. Потребность у таких новорожденных в белках составляет 2,5–3 г/кг, жирах — 8 г/кг, углеводах — 15–20 г/кг, калориях — 150 ккал/кг (60 % — углеводы, 40 % — жиры).

12. При заместительной энзимотерапии чаще всего используется креон 10 000, доза препарата подбирается соответственно недостаточности функции поджелудочной железы, панкреатин — по 1000 ЕД липазы/кг/сут.

Согласно рекомендациям Национального календаря профилактических прививок у новорожденных **от ВГВ+ матерей** для профилактики ГВ

применяют схему вакцинации, которая представлена в табл. 7 (вместо стандартной схемы 0-1-6).

Таблица 7

**Календарь вакцинации против гепатита В новорожденных от матерей с вирусным гепатитом В согласно Национальному календарю профилактических прививок**

Схема вакцинации	Сроки вакцинации
Первая вакцинация	Новорожденные в первые 12 ч жизни
Вторая вакцинация	1-й месяц жизни
Третья вакцинация	2-й месяц жизни
Четвертая вакцинация	12 месяцев жизни

Противопоказаны прививки новорожденным, мать которых имеет сильную аллергию на хлебопекарные дрожжи, а также при признаках первичного иммунодефицита у новорожденного. При массе новорожденного менее 2 кг ВГВ-вакцина может дать сниженный ответ по частоте сероконверсии и по уровню антител. Таких детей прививают при достижении массы тела 2 кг по схеме Национального календаря профилактических прививок. Детям, рожденным ВГВ+ матерями, одновременно с вакциной вводится гипериммунный иммуноглобулин против ГВ. Оценку иммунитета проводят определением титра анти-НВs через 6 месяцев после завершения вакцинации.

Гипериммунный глобулин В является средством пассивной иммунопрофилактики и используется в дополнение к вакцинопрофилактике для увеличения эффективности профилактики ГВ у новорожденных, родившихся от матерей с НВsAg. Гипериммунный глобулин В представлен следующими видами:

– антиген, иммуноглобулин человека против ГВ производства НПК «Комбиотех Лтд.» и НПО «Биомед»;

– иммуноглобулин человека нормальный с повышенным содержанием антител к ВГВ производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург;

– Гепатект, Неогепатект, иммуноглобулин человека против ГВ производства «Биотест Фарма Гмбх», Германия.

Пассивная иммунизация глобулином проводится уже в родильном зале. Первая доза вакцины вводится в первые 12 ч жизни ребенка независимо от массы тела. Вместе с вакцинацией, но не позже 1-й недели жизни в другую часть тела целесообразно ввести специфический иммуноглобулин против ГВ. Установлено, что пассивно вводимые антитела не снижают эффективности вакцинации. В то же время применение гипериммунного глобулина обеспечивает иммунную защиту в течение периода, необходимого для образования антител после активной иммунизации.

Большинство случаев перинатальной передачи ВГВ происходит в момент родов. Сочетание ВГВ-иммуноглобулина и вакцинации в течение 12 ч после рождения сокращает уровень перинатальной передачи от более 90 до менее 10 %.

Для максимально эффективной профилактики врожденного ГВ в дополнение к вакцинации используют противовирусную терапию у ВГВ+ беременных с высоким уровнем ДНК ВГВ. Противовирусная терапия начинается в 28–32 недели гестации и прерывается в 3 месяца послеродового периода. При отмене противовирусной терапии необходимо мониторить биохимические показатели роженицы каждые 3 месяца на протяжении 6 месяцев. Ламивудин, телбивудин, тенофовир — лекарственные средства, эффективность и безопасность которых изучена у беременных.

На фоне противовирусной терапии грудное вскармливание не противопоказано. Ламивудин, телбивудин, тенофовир минимально экскретируются в грудное молоко и нетоксичны.

Выбором лечения **вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов инфекции** является ацикловир. Доза ацикловира для новорожденных при генерализованной инфекции с поражением печени составляет 60 мг/кг/сут внутривенно в три введения, длительность лечения — до 21 дня.

Выбором для лечения **врожденного ЦМВ** заболевания, включая поражение печени, является ганцикловир в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 6 недель, что приводит к снижению уровня трансаминаз. Нейтропения развивается у  $\frac{2}{3}$  пациентов на лечении, что является одним из побочных эффектов терапии ганцикловиром и требует снижения дозы препарата. Валганцикловир (пероральная форма ганцикловира в дозе 16 мг/кг) достигает фармакокинетической и фармакодинамической эффективности и соответствует дозе ганцикловира 6 мг/кг. Этот лекарственный препарат также может быть рекомендован для лечения врожденной ЦМВ болезни у новорожденных при стабильном состоянии.

Для уменьшения виремии можно использовать препараты иммуноглобулина для внутривенного введения (специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин или поливалентные иммуноглобулины). Режим дозирования специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина (НеоЦитотект) составляет 1 мл/кг (100 МЕ/кг) с интервалом 48 ч. В течение первых 10 мин введения скорость инфузии не должна превышать 0,08 мл/кг/ч. При отсутствии клинических проявлений анафилактики скорость введения постепенно увеличивают до 0,8 мл/кг/ч. Кратность введения при этом зависит от динамики регресса клинических проявлений и составляет обычно не менее 3–5 инфузий. Дети с врожденной ЦМВ инфекцией могут являться источником заражения для окружающих, не рекомендуется допускать беременных женщин к уходу за ними.

Изучаются различные стратегии адаптивных передач от ЦМВ специфических цитотоксических Т-лимфоцитов от донора к реципиенту. После переливания ЦМВ специфических Т-лимфоцитов поддерживается функциональная способность стимулировать восстановление длительного функционального ЦМВ специфического иммунитета, а также переливание ЦМВ специфических Т-лимфоцитов способствует предотвращению рецидивирования вирусной инфекции или позднего ЦМВ заболевания.

При кандидемии у пациентов с центральным венозным катетером рекомендуется удаление катетера впервые 24 ч, что связано с образованием биопленок самим грибом внутри катетера. Проведено несколько больших контролируемых исследований для лечения кандидемии у детей. Но в этом исследовании установлено, что побочных эффектов наблюдалось меньше в группе детей, принимавших микафунгин (4 %), чем в группе, принимавшей липосомальный амфотерицин (17 %).

Выбором лечения кандидемии с поражением печени у новорожденных является микафунгин в дозе 2–4 мг/кг, а при поражении ЦНС — 10 мг/кг/сут внутривенно. Длительность терапии — 2 недели после последнего отрицательного посева из крови.

Многие клинически значимые виды *Candida* чувствительны к амфотерицину В, исключая виды *C. lusitanae*, изредка *C. glabrata* и *C. krusei*. Амфотерицин В лучше переносится новорожденными в отличие от более старших детей и взрослых. У новорожденных реакция прямой гиперчувствительности на данное лекарственное средство не выражена, и тест на переносимость не используется. При нарушении функции почек показана липосомальная форма или липидный комплекс амфотерицина В. Доза липосомального или липидного комплекса амфотерицина В у новорожденных — 3–5 мг/кг/сут, длительность — 2 недели после отрицательного посева.

Флюцитозин (5-FC) в монотерапии не показан в связи с развитием быстрой резистентности к препарату. Использование 5-FC у недоношенных детей не рекомендуется в связи с незрелостью почечной системы, и его введение требует строгого его мониторинга в сыворотке крови. Однако 5-FC применяется в комбинации с другими противогрибковыми лекарственными средствами при поражении ЦНС, так как он хорошо проникает в ликвор. При исследовании 17 случаев кандидозного менингита, куда включено 11 детей, улучшение наблюдалось в 15 случаях при комбинированной терапии 5-FC и амфотерицина В.

Флюконазол используется для лечения кандидоза, обусловленного *C. albicans* и *C. parapsilosis*. Однако 50 % *C. glabrata* и 100 % *C. krusei* штаммов резистентны к флюконазолу. У новорожденных доза флюконазола составляет 12 мг/кг массы тела в сутки.

Этиотропная терапия бактериальных инфекций, включая сепсис, проводится по общим принципам антибактериальной терапии.

При генерализованной листериозной инфекции у новорожденных рекомендуется сочетание ампициллина в дозе 200 мг/кг/сут или амоксициллина/клавулоновой кислоты в дозе 30 мг/кг/сут с гентамицином в дозе 5 мг/кг/сут в течение всего лихорадочного периода и еще 5–7 дней, а в тяжелых случаях до 2–3 недель с момента нормализации температуры. Препараты второго ряда — ванкомицин и фторхинолоны третьего поколения. Цефалоспорины при листериозе неэффективны. При необходимости проводят инфузионную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Для лечения беременных используют ампициллин. Женщине, родившей больного листериозом ребенка, проводят курс антибактериальной терапии ампициллином или доксициклином двумя циклами по 7–10 дней с интервалом в 1,5 месяца.

**Лечение ФГ** заключается в следующем:

1. При усвоении пищи — энтеральное питание через зонд, при невозможности усвоения — энтерально-парентеральное питание с включением раствора аминокислот с разветвленной цепью.

2. Деконтаминация кишечника.

3. При нарушении сознания, отеке мозга — интубация трахеи и ИВЛ.

4. Инфузионная терапия:

а) для поддержания эффективного объема циркулирующей крови — альбумин в дозе 0,5–1 г/кг/сут;

б) для поддержания и коррекции водно-электролитного баланса (суточный объем жидкости =  $\frac{2}{3}$  физиологической потребности + текущие патологические потери):

– ограничение поступления натрия до 1–2 ммоль/кг/сут под контролем потерь натрия из организма (поступление не должно превышать потери);

– контроль и коррекция уровня калия и кальция, КОС;

в) для поддержания гликемии — 10%-ный раствор глюкозы со стартовой скоростью подачи от 0,1–0,2 г/кг/ч под контролем гликемии;

г) коррекция коагулопатии;

д) синдромальная терапия;

е) гепатопротекторы: адеметионин в дозе 15–25 мг/кг/сут внутривенно, урсодезоксихолевая кислота в дозе 10–30 мг/кг/сут внутрь; метаболиты обмена мочевины L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) и др. назначаются в высоких суточных дозах (20–25 мг/кг/сут) внутривенно;

ж) глюкокортикостероиды (при отсутствии противопоказаний): 2–5 мг/кг/сут по преднизолону (предпочтительнее метилпреднизолон) 3–5 дней с последующей оценкой эффекта и постепенной отменой;

з) противовирусная терапия: при ГВ — ламивудин по 3 мг/кг/сут (максимальная доза — 100 мг/сут) внутрь.

*При диагностике ФГ необходима консультация трансплантолога.*

Таким образом, врожденные гепатиты у новорожденных требуют проведения дифференциальной диагностики с генетическими детерминированными заболеваниями, механическими, гемолитическими, конъюгационными желтухами с целью своевременной диагностики и этиотропного лечения в зависимости от этиологического фактора.

## **ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО**

**Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН)** — врожденное заболевание, возникающее внутриутробно или в первые часы либо дни после рождения в результате изоиммунологического конфликта из-за несовместимости крови плода и матери по эритроцитарным антигенам, при этом антигены локализуются на эритроцитах плода, а антитела к ним вырабатываются в организме матери.

Начиная с первых недель гестации, между зародышем и организмом матери устанавливаются сложные иммунологические взаимодействия, которые во многом определяют течение беременности и развитие плода. В ряде случаев иммунологическая несовместимость между матерью и плодом становится причиной нарушений эмбриогенеза и постнатального развития вплоть до гибели ребенка.

Ведущее место среди клинических форм иммунологической патологии при беременности занимает ГБПиН.

В 95 % случаев ГБПиН обусловлена несовместимостью по резус-фактору и лишь в 5 % — по системе АВ0 и другим антигенным факторам эритроцитов.

Первое упоминание о гемолитической болезни (эритробластозе) плода можно встретить в трудах Гиппократ в V–VI вв. до н. э. В 1950 г. установлена основная причина гемолитической болезни новорожденного.

Возникновение иммунологического конфликта возможно, если на эритроцитах плода присутствуют антигены, отсутствующие на мембранах клеток у матери. Так, иммунологической предпосылкой для развития ГБПиН является наличие резус-положительного плода у резус-отрицательной беременной. При иммунологическом конфликте вследствие групповой несовместимости у матери в большинстве случаев определяется 0 (I) группа крови, а у плода А (II) или реже В (III) группа крови. Реже ГБПиН развивается из-за несовпадения плода и беременной по другим эритроцитарным системам крови, таким как MNS, P, Kell, Duffy, Kidd и др. ввиду их меньшей иммуногенности. Развитие ГБПиН обусловлено переходом из организма матери через плацентарный барьер антител, направленных против эритроцитов плода и новорожденного, что приводит к их интенсивному разрушению.

Эритроциты плода регулярно обнаруживаются в кровотоке матери, начиная с 16–18-й недели беременности, но их общее количество не превышает 0,1–0,2 мл.

ГБПИН является наиболее частой причиной желтухи и анемии у новорожденных.

**Частота возникновения** ГБПИН — 3–6 %. Летальность от данного заболевания на сегодняшний день составляет 2,5 %, смертность — 0,01–0,02 %.

В настоящее время известно около 30 основных генетических эритроцитарных систем, объединяющих более 500 антигенов эритроцитов.

Как правило, эритроциты ребенка имеют какие-то отцовские антигены, отсутствующие у матери, но в большинстве случаев ГБПИН развивается вследствие несовместимости крови матери и плода по резус-фактору, системе АВ0 и реже — по другим эритроцитарным антигенам.

### **ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПО СИСТЕМЕ РЕЗУС**

Резус-фактор был открыт в 1940 г. Виннером и Фишером. Это антигенная система состоит из 55 разновидностей антигенов, но наибольшее клиническое значение имеют 6 основных антигенов, обозначаемых по терминологии Фишера (Cc, Dd, Ee) и Виннера (rh', hr'; Rh<sub>0</sub>, Hr<sub>0</sub>; rh'', hr'').

Антигены системы резус представляют собой гидрофобные протеины, представляющие собой комплекс полипептидов и гликопротеинов, которые расположены на внутренней поверхности мембраны эритроцитов, не содержатся в других тканях и не имеют естественных антител. Кодировается двумя парами генов, находящихся на 1-й хромосоме, наследуется 6 генами, сцепленными по 3 на одной хромосоме.

Принадлежность крови к резус-положительной определяет D-антиген, так как он обладает наиболее выраженной изоантигенной активностью. Дифференцировка D-антигена, как и других антигенов, у плода начинается в 4–6 недель гестации. К 5–6 месяцам внутриутробного развития антигенная активность D-антигена становится очень высокой.

Гены системы резус могут находиться в гомозиготном DD (40–45 %) и гетерозиготном Dd (55–60 %) состояниях. При гомозиготном варианте в наследовании ген D доминирует над геном d, утрачивая свое доминирование при гетерозиготном.

Наследование резус-фактора, как и других групповых признаков, подчиняется законам Менделя. Резус-положительный мужчина в браке с резус-отрицательной женщиной может быть гомозиготным или гетерозиготным. В первом случае все дети будут резус-положительными, во втором случае половина детей будут резус-положительными, вторая половина — резус-отрицательными. Если оба родителя являются гетеро-

зиготными, вероятность рождения детей с резус-отрицательной принадлежностью крови составляет 25 %.

Необходимо помнить, что изоантигенной активностью обладают не только D-антиген, но другие антигены системы резус, что в свою очередь также может приводить к развитию иммунологического конфликта.

Различные антигены системы резус имеют разную частоту распространения: D — 85 % , C — 70 % , E — 30 % , c — 80 % , e — 97,5 %.

Чаще всего причиной развития гемолитической болезни новорожденных является беременность резус-отрицательной сенсibilизированной женщины резус-положительным плодом. В 1–1,5 % случаев у первобеременных несенсibilизированных женщин с резус-отрицательной принадлежностью беременность осложняется сенсibilизацией при резус-положительном плоде. После родов сенсibilизация наблюдается в 10–15 % у резус-отрицательных женщин, увеличиваясь на 10 % при каждой последующей беременности резус-положительным плодом.

***Факторы, способствующие сенсibilизации:***

- беременность;
- аборт;
- выкидыши;
- гемотрансфузии;
- пересадка органов и тканей;
- предыдущие беременности резус-положительным плодом;
- инвазивные процедуры при предыдущих беременностях (амниоцентез, кордоцентез);
- кровотечения при предыдущих беременностях;
- контакт с группоспецифическими веществами растительного, животного, бактериального происхождения.

Наличие ГБПиН у детей от предыдущих беременностей доказывает факт сенсibilизации женщины. Несмотря на то, что резус-несовместимость матери и плода встречается в 9,5–13 % браков, ГБПиН развивается у одного ребенка из 20–25, рожденных резус-отрицательными матерями.

***Это обусловлено рядом причин:***

1. *Защитная роль плацентарного барьера.* В норме во время беременности плацента пропускает не более 0,1–0,2 мл крови плода к матери, что у абсолютного большинства беременных не приводит к сенсibilизации организма. Для сенсibilизации необходимо примерно 0,5–5 мл плодовой крови. Усиленное поступление эритроцитов плода к матери происходит к концу беременности, начиная с 37-й недели и во время родов, при отслойке плаценты. Объем поступления фетальных эритроцитов в этот момент составляет от 3–4 до 10 мл. Патологическое течение беременности (гестозы, эндокринные заболевания, угроза прерывания, экстрагенитальная патология, аномалии развития самой плаценты, инфекции) приводит

к повышению проницаемости плаценты и, соответственно, к увеличению объема крови плода, поступающего к матери.

2. *Защитный фактор — сопутствующая групповая несовместимость.* При этом естественные (наследственно обусловленные) групповые антитела ( $\alpha$ ,  $\beta$ -агглютинины — IgM) матери блокируют часть эритроцитов плода (так как они содержат либо А, либо В антиген) и тем самым уменьшают риск сенсбилизации организма матери к D-антигену (от 3 до 30 %).

3. *Если резус-отрицательная девочка родилась от гетерозиготной резус-положительной матери,* в этой ситуации развивается относительная толерантность к D-антигену.

4. *Если отец ребенка является гетерозиготным,* риск развития заболевания снижается в 2–4 раза (50 % вероятности рождения резус-отрицательных детей, снижение изоантигенной активности D-антигена плода).

5. Иммуносупрессивное состояние женщины во время беременности.

6. *Около 20–35 % резус-отрицательных людей вообще не способны к ответу на D-антиген.*

### **ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПО СИСТЕМЕ АВ0**

В 1900 г. Ландштейнером было установлено, что человек имеет 4 группы крови. Группы крови наследуются по трем аллельным генам: 0, А, В. Ген А доминирует над генами 0 и В, ген В доминирует над геном 0. Групповые антигены находятся на наружной поверхности мембраны эритроцитов и обнаруживаются уже на 5–6-й неделе беременности. Антигены А и В содержатся не только в эритроцитах, но и во всех тканях плода, околоплодных водах и амниотической оболочке плаценты.

Поражение плода групповыми антигенами (по АВ0-системе) наблюдается в 2–3 раза чаще, чем другими (около 10 %). Наиболее часто развитие гемолитической болезни новорожденных наблюдается при наличии у матери 0(I), а у плода А(II) группы крови (70 %). Это обусловлено высокой антигенной активностью антигена А, более высоким титром и повреждающим действием анти-А-антител ( ***$\alpha$ -агглютининами***). Кроме того, молекулярная масса  $\alpha$ -агглютининов у лиц с 0(I) группой крови в 5 раз меньше, чем у лиц с В(III) группой крови. Следовательно, при сочетании 0(I) группы крови матери с А(II) группой крови плода материнские  $\alpha$ -агглютинины будут проникать через плацентарный барьер гораздо легче, чем при сочетании с В(III). Кроме того, большинство людей имеют А(II) группу крови. ГБПиН также может развиваться при попадании в кровь ребенка материнских анти-В-антител, но это встречается реже, чем при попадании в кровь ребенка анти-А-антител. В последнем случае проникновение анти-В-антител к плоду приводит к более тяжелому гемолизу, нередко требующему заменного переливания крови.

### **Различают 2 типа групповых антител:**

– I тип — естественные антитела ( $\alpha$ - и  $\beta$ -агглютинины класса IgM), наследственно обусловленные. Они имеют высокомолекулярную массу, не проходят через плаценту. Из них 5 % представлены гемолизинами, которые способны проникать через плаценту к плоду, имея свойства антител класса IgM;

– II тип — иммунные ( $\alpha$ - и  $\beta$ -агглютинины класса IgG). Иммунные антитела образуются вследствие **скрытой сенсibilизации**, которая происходит до наступления беременности (вакцинация, употребление в пищу животных белков, инфекционные заболевания, кишечные бактерии) или **во время беременности** (в результате иммунизации плодовыми антигенами A или B). Наличие скрытой сенсibilизации может привести к развитию ГБПиН по АВ0-системе уже при наступлении первой беременности. С учетом низкой молекулярной массы агглютининов и гемолизинов они легко проникают через плаценту к плоду и приводят к развитию заболевания. Данный конфликт протекает легче, чем при резус-несовместимости, лишь 0,3–2,2 % новорожденных с АВ0-несовместимостью имеют признаки манифестации болезни.

Это обусловлено менее выраженной сенсibilизацией в результате следующих защитных механизмов:

1. Для сенсibilизации организма беременной женщины требуется большой объем крови плода.

2. Антигены A и B содержатся не только в эритроцитах, но и в околоплодных водах, плаценте, тканях плода, что способствует нейтрализации материнских антител в некроветворных тканях, препятствуя их гемолитическому воздействию.

3. Фетальные эритроциты, попавшие в организм беременной женщины, блокируются собственными изогемагглютинами (естественными антителами — IgM).

### **ПАТОГЕНЕЗ**

Гемолитическая болезнь новорожденных относится ко 2-му типу иммунологических реакций (цитотоксическому).

Выделяют **3 стадии** реакции. **1-я стадия (иммунологическая)**. Вследствие первичной сенсibilизации матери происходит образование антител, являющихся IgM (первичный иммунный ответ), по причине попадания плодовых эритроцитарных антигенов в организм матери. В случае продолжающегося поступления в организм матери эритроцитов плода синтез антител переключается преимущественно на образование IgG (вторичный иммунный ответ, подклассы IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>). При последующих беременностях резус-положительным плодом идет одновременное образование двух классов антител — IgM и IgG — с преобладани-

ем второго класса. Далее иммунные антитела IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>), пройдя через плаценту, оседают на поверхности эритроцитов плода, образуя иммунные комплексы АГ–АТ. В зависимости от вида антител (IgM (гемолизины) или IgG) происходит либо их гемолиз, либо чаще — блокада с нарушением их функции.

#### **Характеристика антител:**

– IgM — анти-резус и групповые по системе АВ0 антитела (изогемагглютинины α и β), являются полными, бивалентными, высокомолекулярными (900 000 D), непроницаемыми для плацентарного барьера. Способны в солевой среде агглютинировать, преципитировать и связывать комплемент.

– IgG (подклассы IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>) — гипериммунные анти-резус-антитела и групповые антитела (изогемагглютинины α и β). Данный класс антител обладает гемолитической активностью и является основным в развитии ГБПиН. Они неполные, одновалентные, низкомолекулярные, все четыре подкласса IgG свободно проходят через плаценту. Не дают агглютинацию в солевой среде, но способны умеренно склеиваться в коллоидной среде. Подклассы IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>3</sub> способны к активации комплемента, вызывать гемолиз эритроцитов, что и обуславливает развитие гемолитической болезни новорожденного. Подклассы IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub> не вызывают гемолиза эритроцитов и не приводят к развитию данной болезни, подкласс IgG<sub>2</sub> обладает слабой способностью к активации комплемента. Тяжелые формы ГБПиН в большинстве случаев обусловлены сочетанием двух подклассов антител — IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>3</sub>.

Длительность циркуляции IgG в крови матери в послеродовом периоде — до 3–4 недель.

**2-я стадия (патохимическая).** Она направлена на удаление иммунных комплексов. Образовавшиеся иммунные комплексы активируют фагоцитарную активность макрофагов с выработкой интерлейкинов, нейтрофилов, а также комплемента с образованием C3, C5, что ведет к лизису образовавшихся иммунных комплексов АГ(Ег)–АТ(IgG). Кроме того, в уничтожении иммунных комплексов принимают участие НК-клетки (естественные киллеры). Наряду с активацией вышеуказанных факторов защиты происходит повышенное образование цитотоксических Т-лимфоцитов.

**3-я стадия (патофизиологическая, последствия иммунного повреждения) зависит:**

- от проницаемости плаценты;
- времени воздействия на плод;
- длительности воздействия на плод;
- количества и степени повреждающего действия антител;
- реактивности плода и его компенсаторных механизмов.

Механизм повреждающего действия иммунными антителами эритроцитов выражается в прямом воздействии на мембраны, что ведет к снижению их активности, повышению проницаемости, нарушению обмена веществ с последующим гемолизом эритроцитов.

Усугубляет тяжесть течения заболевания гипоксия плода и новорожденного, синдром дыхательных расстройств, ацидоз, гипогликемия, гипоальбуминемия, незрелость конъюгационной системы печени.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

В отечественной и зарубежной литературе представлено несколько вариантов классификаций ГБПиН. Наиболее известные — классификации академика Л. С. Персианинова и академика Г. М. Савельевой.

Для формулировки окончательного клинического диагноза ГБПиН у новорожденного может быть рекомендована следующая классификация:

1. В зависимости от **вида** иммунологической несовместимости эритроцитов матери и плода, являющегося **причиной** ГБПиН:

- несовместимость по резус-фактору;
- несовместимость по системе АВ0 (групповая несовместимость);
- несовместимость по редким факторам крови.

2. По **ведущим клиническим проявлениям**:

- внутриутробная смерть плода с мацерацией;
- отечная (гемолитическая анемия с водянкой) форма — 2 %;
- желтушная (гемолитическая анемия с желтухой) форма — 90 %;
- анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки) форма — 10–20 %.

3. По **степени тяжести**:

- легкая — 50 %;
- среднетяжелая — 25–30 %;
- тяжелая — 20–30 %.

При этом анемическая форма ГБПиН, для которой не характерны патологическая желтуха и водянка, чаще всего соответствует легкой степени тяжести ГБПиН, отечная форма — тяжелой, а желтушная форма варьирует от легкой до тяжелой степени в зависимости от степени выраженности гипербилирубинемии и анемии.

4. По наличию или отсутствию **осложнений**:

- осложненная форма (возможные осложнения: ядерная желтуха, синдром сгущения желчи, геморрагический синдром и другие состояния, требующие дополнительного патогенетического лечения);
- неосложненная форма.

**В зависимости от причины ГБПиН, формы и наличия осложнений могут быть использованы следующие коды по МКБ–10:**

- P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного;

- P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного;
- P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорожденного;
- P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного;
- P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная;
- P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью;
- P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией;
- P56.9 Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью;
- P57 Ядерная желтуха;
- P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией;
- P57.8 Другие уточненные формы ядерной желтухи;
- P57.9 Ядерная желтуха неуточненная.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ БОЛЕЗНИ

**Водянка плода.** Данная форма болезни развивается в результате длительного воздействия большого количества антител на незрелый плод в сроке 20–29 недель гестации. Действие резус-антител на незрелые эритроциты плода приводит к их внутрисосудистому гемолизу с развитием *гипербилирубинемии* и *гемолитической анемии*. Образующийся НБ связывается с альбумином и удаляется через плаценту, что и обуславливает *отсутствие желтухи* при рождении.

Вследствие гипопропротеинемии (снижение белково-синтетической функции печени, потеря белка) снижается онкотическое давление в сосудистом русле, происходит трансудация жидкой части крови с развитием *гиповолемии* и *отеков*.

Развитие отеков также обусловлено:

- снижением дренажной функции лимфатической системы;
- снижением фильтрационной функции почек с развитием олигурии, анурии;
- развитием альдостеронизма с активацией антидиуретического гормона;
- повышением проницаемости сосудистой стенки и выходом жидкости в интерстиций;
- развитием сердечной недостаточности.

Гемолитическая анемия приводит к *гемической гипоксии плода* с характерными метаболическими нарушениями, которые обуславливают *повышение проницаемости сосудов*, развитию *кровоизлияний*, *геморрагического синдрома*. Гемическая гипоксия сопровождается нарушением процессов метаболизма глюкозы, преобладанием процессов катаболизма с повышенным образованием креатинина, мочевины, мочевой кислоты.

Вследствие активации фагоцитоза (нейтрофилов и макрофагов) и воздействия иммунных комплексов на сосудистую стенку происходит ее повреждение с выходом иммунных комплексов из кровяного русла, с последующим их оседанием на органах (печень, почки, сердце, селезенка) и тканях плода, что приводит к их повреждению.

Гемическая гипоксия также активизирует экстрамедуллярное кроветворение в печени и селезенке, что проявляется *гепатоспленомегалией* и появлением в сосудистом русле незрелых форм эритроцитов (ретикулоциты, нормо- и эритробласты).

Вследствие гепатомегалии возникают проблемы с ростом и развитием легких, что предопределяет развитие вторичной, простой, врожденной гипоплазии легких.

Гиповолемия, отеки, анемия и гемическая гипоксия ведут сначала к *централизации кровообращения*, затем — к истощению компенсаторных возможностей гемодинамики и развитию *сердечной недостаточности*.

Развитие *геморрагических расстройств* при данной форме ГБПиН обусловлено низким уровнем прокоагулянтов, синтез которых осуществляется в печени.

**Клиника.** Ребенок рождается с выраженными общими отеками и увеличенным в размере животом (вследствие асцита, гепатоспленомегалии). При большой массе тела имеются признаки морфо-функциональной незрелости. Выявляются симптомы угнетения ЦНС (адинамия, атония, арефлексия). Характерны резкая бледность, геморрагические проявления. Границы относительной сердечной тупости расширены, часто наблюдаются признаки острой сердечной недостаточности. Дыхательные расстройства у этих пациентов обусловлены врожденной, простой, вторичной гипоплазией легкого, которое было внутриутробно поджато увеличенной печенью, а также болезнью гиалиновых мембран.

*Лабораторные исследования:*

1. Общий анализ крови: анемия (уровень гемоглобина обычно составляет 50–70 г/л; содержание эритроцитов —  $1-2 \cdot 10^{12}/л$ ; ретикулоцитоз — до 150 %; нормобластоз).

2. Биохимический анализ крови: гипопропротеинемия (общий белок ниже 40–45 г/л).

3. Коагулограмма: низкий уровень прокоагулянтов.

4. Прямой антиглобулиновый тест положительный.

Без раннего начала адекватной интенсивной терапии, включающей раннее проведение частичного обменного переливания крови, нарастание полиорганной недостаточности быстро приводит к смерти новорожденного.

В последние годы в связи с широким внедрением в практическое акушерство при раннем выявлении гемолитической болезни плода внут-

риутробных гемотрансфузий частота встречаемости отечной формы ГБПиН несколько уменьшилась.

**Желтушная, отечная, анемическая и смешанная формы ГБПиН.** От того, когда и в каком количестве антитела проникли к плоду или ребенку, будет зависеть и форма болезни: врожденная или постнатальная, желтушная, отечная или анемическая.

**Желтушная форма** — наиболее часто встречающаяся форма ГБПиН (90 % случаев). Основным клиническим признаком — раннее появление желтухи.

Общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии. Крайне редко при рождении отмечаются желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка.

Желтуха появляется в первые часы или сутки жизни. Чем раньше возникает желтуха, тем тяжелее протекает ГБПиН. Максимальной выраженности желтуха достигает на 2–4-й день жизни. У части детей при первичном осмотре выявляется умеренно выраженный гепатолиенальный синдром, в то время как у других увеличение пальпаторных размеров печени и селезенки выявляется спустя 6–12 ч после рождения. Бледность кожи и видимых слизистых оболочек при рождении умеренная, но в ряде случаев быстро нарастает после рождения. Степень увеличения печени и селезенки, выявляемая в динамике наблюдения, как правило, коррелирует со степенью снижения концентрации гемоглобина в крови и почасовым приростом билирубина в первые сутки жизни.

**Анемическая форма** встречается менее чем у 10–20 % больных ГБПиН. При резус-конфликте она является следствием длительного поступления к плоду небольших количеств антител на фоне индивидуальных особенностей кроветворной системы плода (снижения регенераторных возможностей). Проявляется бледностью кожи и слизистых (анемия с рождения), нерезкой гепатоспленомегалией, может выслушиваться систолический шум, тахикардия, приглушенность сердечных тонов. Желтуха отсутствует или незначительная. По мере повышения уровня НБ в кровяном русле нарастает билирубиновая интоксикация, дети становятся вялыми, адинамичными, снижаются физиологические рефлексы. Увеличение печени и селезенки, как правило, при рождении отсутствует. Гепатолиенальный синдром выявляется в динамике наблюдения, степень выраженности умеренная.

При массивном проникновении антител к плоду в антенатальном периоде после 29-й недели внутриутробного развития у новорожденных возможно проявление **отечной** формы ГБПиН, клинически схожей с водянкой плода.

**Ядерная желтуха** обусловлена проникновением НБ в ткань головного мозга, что приводит к его накоплению в базальных ганглиях серого вещества, мозжечка, продолговатого мозга и гипоталамических центрах. Это ведет к развитию глиоза и разрушению нейронов базальных и субталамических ядер. Является грозным осложнением ГБПиН. Первые проявления поражения мозга билирубином отмечаются обычно на 3–4-й день жизни, когда содержание НБ в сыворотке крови достигает максимальных цифр (у доношенных новорожденных — более 400 мкмоль/л, у недоношенных — более 150–170 мкмоль/л). Чувствительность клеток мозга к токсическому действию билирубина у недоношенных, незрелых новорожденных, детей, перенесших асфиксию, родовую травму, респираторный дистресс-синдром и другие тяжелые состояния, намного выше, и признаки билирубиновой интоксикации могут появляться у них при меньшем уровне билирубина.

У доношенных новорожденных ядерная желтуха в 10 % случаев может развиваться при уровне НБ 310–340 мкмоль/л; в 30 % — при уровне 428–496 мкмоль/л; в 70 % — при уровне 518–684 мкмоль/л. У недоношенных детей с массой тела менее 1500 г ядерная желтуха развивается при уровне НБ 170 мкмоль/л и более.

Выделяют 4 фазы клинического течения ядерной желтухи:

– I фаза — появление признаков билирубиновой интоксикации (апноэтической или асфиксической) в первые часы заболевания длительностью 1–2 дня. Нарастает вялость, гипотония, гипорефлексия. Крик монотонный, «блуждающий» взгляд, автоматические жевательные движения губами. Появляются патологическое зевание, срыгивание, отказ от пищи, рвота, снижается активность сосания;

– II фаза — спастическая; появление классических признаков ядерной желтухи через 3–4 дня. Характерны длительные апноэ, брадикардия, адинамия, арефлексия, которые быстро сменяются спастической стадией (появляется опистотонус, ригидность затылочных мышц, спастические «негнущиеся» конечности, кисти сжаты в кулачки). Периодически отмечается возбуждение, «мозговой» крик, симптом «заходящего солнца», судороги. Эта фаза занимает от нескольких дней до нескольких недель. Поражение ЦНС носит необратимый характер;

– III фаза — мнимое благополучие. Продолжается от нескольких дней до 3–4 недель жизни. Развивается на 2–3-м месяце жизни. Снижается интенсивность спастики, улучшается двигательная активность и выраженность безусловных рефлексов. Резко уменьшается желтуха. Создается впечатление, что ребенок выздоравливает;

– IV фаза — период формирования клинической картины неврологических осложнений (обычно 3–5-й месяц жизни). Характерны грубые органические изменения ЦНС, спастические парезы и параличи, грубая гла-

зодвигательная симптоматика, снижение слуха, отставание в развитии, гипоплазия зубной эмали молочных зубов.

Формируются хореоатетоз, парезы, параличи, снижение слуха вплоть до глухоты, задержка психомоторного развития, детский церебральный паралич (преимущественно гиперкинетическая форма).

**Факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии:**

- гемолитическая анемия;
- оценка по шкале Апгар на 5-й минуте  $\leq 4$  баллов;
- напряжение кислорода  $\leq 40$  мм рт. ст. в течение 1 ч и более;
- рН артериальной крови  $\leq 7,15$  (рН капиллярной крови  $\leq 7,1$ ) в течение 1 ч и более;
- ректальная температура  $\leq 35$  °С;
- концентрация сывороточного альбумина  $\leq 25$  г/л;
- ухудшение неврологического статуса на фоне гипербилирубинемии;
- генерализованное инфекционное заболевание или менингит.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПО АВ0-СИСТЕМЕ**

Особенности клинических проявлений:

1. Наиболее часто развивается при группе крови матери 0(I), а ребенка А(II).
2. Заболевание развивается чаще при первой беременности.
3. ГБПиН при АВ0-несовместимости протекает легче, чем при резус-конflikте.
4. Отечной и врожденной желтушной форм болезни практически не бывает, так как антитела к плоду проникают только в родах.
5. Желтуха появляется позднее, на 2–3-й день жизни, что обусловлено незрелостью рецепторов эритроцитов новорожденных к групповым антиэритроцитарным антителам.
6. Редко бывает увеличение печени и селезенки.
7. Чаще, чем при ГБПиН по резус-фактору, наблюдаются постнатальные анемические формы болезни с незначительной желтухой и развитием анемии на 2–3-й неделе жизни.
8. Практически не бывает тяжелых осложнений в виде ядерной желтухи, ДВС-синдрома.

ГБПиН приводит к развитию **вторичного иммунодефицита** вследствие:

- повреждения клеток иммунной системы иммунными комплексами и НБ;
- снижения уровня комплемента по причине связывания его антителами;
- блокирования макрофагальной системы иммунными комплексами и интерлейкинами (противовоспалительными);

– уменьшения титра защитных антител (IgG), поступающих от матери к плоду.

## ДИАГНОСТИКА

### Пренатальная диагностика:

1. Тщательный сбор акушерского анамнеза, выявление женщин из групп риска по гемолитической болезни новорожденного (оценить количество беременностей и интервал между ними, имели ли место переливания крови, пересадка органов, наличие ГБПиН у предыдущих детей, осложнения настоящей беременности).

2. Обследование всех беременных женщин на наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител независимо от их резус-принадлежности.

3. Определение специфичности выявленных антител.

4. Определение титра антител. Во время беременности проводится не менее 3 раз: при постановке беременной на учет, в 18–20 недель гестации и далее по показаниям в зависимости от наличия и титра антител (при росте титра — еженедельный контроль).

5. При необходимости определение подклассов иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>.

6. Определение индекса Клейхауэра (индекс фетальных клеток) в крови матери. Индекс, равный 5, свидетельствует о наличии фетальных эритроцитов в кровяном русле матери и по объему попавшей плодовой крови соответствует 0,25 мл.

7. Определение плодовой ДНК в периферической крови матери.

8. Амниоцентез (исследование околоплодных вод). Если определен диагностический титр антител, то в 26–28 недель гестации исследуют оптическую плотность околоплодных вод (повышается, норма составляет 0,15 оптических ед.), содержание глюкозы (повышается, более 1,5 ммоль/л), белка (повышается, более 3 г/л), эстрогенов (снижены).

9. УЗИ плода и плаценты при сроке беременности 20–22, 24–26, 30–32, 34–36 недель. Можно выявить отечную форму ГБПиН (асцит, поза Будды), утолщение плаценты, гепатоспленомегалию.

10. Допплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода, поскольку имеется прямая зависимость между пиком систолической скорости в средней мозговой артерии и степенью тяжести гемолитической болезни, причем в первую очередь в данном случае речь идет об уровне гематокрита плода.

11. КТГ — гипоксия плода.

12. Кордоцентез. Позволяет определить следующие показатели у плода: группу крови и резус-фактор, уровень гемоглобина, сывороточного белка и билирубина, ретикулоцитов и гематокрита, антител, фикси-

рованных на поверхности эритроцитов, путем проведения прямой пробы Кумбса, определить КОС плода и другие биохимические и иммунологические параметры.

#### **Постнатальная диагностика:**

1. Выделение новорожденных группы риска развития ГБПиН.  
2. Оценка возможных клинических проявлений: желтуха и/или бледность кожных покровов, отеки, гепатоспленомегалия, неврологическая симптоматика.

3. Лабораторная диагностика:

– определение группы крови и резус-фактора у новорожденных;  
– биохимический анализ крови: определение уровня НБ в пуповинной крови (более 51 мкмоль/л), динамика уровня билирубина по фракциям с использованием шкал Полячека или Кахинстоуна, определение почасового прироста НБ (более 5 мкмоль/л). Во всех случаях появления ранней желтухи у детей в первые 24 ч жизни, независимо от гестационного возраста, динамику общего билирубина в сыворотке крови определяют **стандартным лабораторным методом**. Определение уровня общего билирубина методом **транскутанной билирубинметрии** является скрининговым и служит для выделения группы риска детей по развитию тяжелой гипербилирубинемии;

– определение уровня гликемии (гипергликемии);

– общий анализ крови: отмечается снижение гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, содержание ретикулоцитов более 70 ‰ (7 %), нормобластов более 50 %, умеренный лейкоцитоз;

– определение АсАТ, АлАТ, ЩФ;

– иммунологические исследования: **прямая проба Кумбса** (прямой антиглобулиновый тест), которая выявляет наличие комплексов антиген–антитело. Исследуемым материалом являются эритроциты новорожденного, к которым добавляется антиглобулиновая сыворотка, которая способствует агглютинации сенсibilизированных эритроцитов, т. е. имеющих иммунных комплексов. При групповой несовместимости данная реакция положительная в первые 2–3 дня, при резус-конфликте — положительная с рождения. **Отрицательная проба не исключает ГБПиН;**

– **непрямая проба Кумбса:** свидетельствует о наличии свободных блокирующих антител — IgG. Для этого анализа используют сыворотку матери или больного ребенка;

– **определение титра изогемагглютининов** в крови и молоке матери — один из основных диагностических тестов конфликта по АВ0-системе, проба Мунка–Андерсена.

**Все иммунологические исследования крови новорожденных при подозрении на ГБПиН следует проводить параллельно с исследованиями материнской крови.**

## ЛЕЧЕНИЕ

При лечении ГБПиН выделяют оперативное и консервативное лечение.

**Оперативное лечение** — это заменное переливание крови, плазмозамена, гемосорбция.

Лабораторные показания к оперативному лечению:

– уровень НБ: в пуповинной крови у доношенных детей составляет более 76,5 мкмоль/л, у недоношенных — 59,9 мкмоль/л, на 1-е сутки — более 170 мкмоль/л, на 2-е сутки — более 256 мкмоль/л, на 3-и сутки — более 340–400 (420) мкмоль/л;

– почасовой прирост НБ более 6,8 (7) мкмоль/л/ч для доношенных детей, 5,1 мкмоль/л/ч — для недоношенных;

– прирост билирубина 17 мкмоль/л/ч за 4–6 ч на фоне проводимой фототерапии;

– уровень гемоглобина в пуповинной крови менее 110 г/л;

– соотношение билирубина (мг%) с альбумином (г%); для гестационного возраста более 38 недель — 8; 35–36/38 недель — 7,2; 35–37 недель — 6,8. Коэффициент перерасчета для билирубина — мкмоль/л : 17 = мг%; коэффициент перерасчета для альбумина — г/л : 10 = г%;

– положительная прямая проба Кумбса.

В табл. 8 представлены показания к операции заменного переливания крови (ОЗПК) в зависимости от уровня общего билирубина у новорожденных в возрасте 24–168 ч (2–7-е сутки) жизни.

Таблица 8

**Показания к операции заменного переливания крови в зависимости от уровня общего билирубина у новорожденных в возрасте 24–168 ч (2–7-е сутки) жизни**

Масса тела при рождении, г	Уровень общего билирубина, мкмоль/л* (ОЗПК)
< 1500	220–275*
1500–1999	275–300*
2000–2499	300–340*
≥ 2500	340–375*

\* Первая цифра — уровни билирубина у новорожденного с ГБПиН, вторая цифра — уровни общего билирубина у новорожденных с гипербилирубинемией (не относится к ГБПиН).

**Клинические показания к оперативному лечению:**

– наличие признаков ГБПиН тяжелой степени при рождении у детей, родившихся от матерей с доказанной сенсибилизацией (титр антител во время беременности, положительная непрямая проба Кумбса, тяжелое течение ГБПиН с проведением ОЗПК у предыдущих детей);

– появление признаков билирубиновой интоксикации у новорожденного.

**Подбор крови для ОЗПК** представлен в табл. 9.

**Подбор донорской крови для операции заменного переливания крови  
до 4 месяцев жизни при ГБПиН по системе АВ0 или подозрении  
на гемолитическую болезнь**

Группа крови		Компоненты крови
матери	ребенка	
А(II)	В(II)	0(I) — эритроциты с АВ(IV) или В(III) плазмой
В(III)	А(II)	0(I) — эритроциты с АВ(IV) или А(II) плазмой
О(I)	А(II)	0(I) — эритроциты с АВ(IV) или А(II) плазмой
О(I)	В(III)	0(I) — эритроциты с АВ(IV) или В(III) плазмой
А(II)	АВ(IV)	0(I), А(II) — эритроциты с АВ(IV) плазмой
В(III)	АВ(IV)	0(I), В(III) — эритроциты с АВ(IV) плазмой

ОЗПК проводится в двух- или трехкратном объеме циркулирующей крови, который у новорожденных равен 85–90 мл/кг и соответственно составляет 170(180)–240 мл/кг.

Для операции используют эритроцитсодержащие среды соответствующей групповой и резус-принадлежности и свежезамороженную плазму.

Компоненты переливаемой крови зависят от вида конфликта:

– при резус-несовместимости переливается резус-отрицательная эритроцитсодержащая среда и свежезамороженная плазма, одногруппная с кровью ребенка;

– при АВ0-несовместимости переливается эритроцитсодержащая среда 0(I) группы крови, резус-принадлежности ребенка и плазма АВ(IV) группы крови в соотношении 2 : 1. В случае отсутствия АВ(IV) группы плазмы можно использовать плазму групповой принадлежности ребенка (табл. 9);

– при двойном конфликте переливается эритроцитсодержащая среда 0(I) группы, резус-отрицательная и плазма АВ(IV) в соотношении 2 : 1;

– при несовместимости крови матери и ребенка по редким факторам переливается кровь от индивидуально подобранного донора.

**Техника ОЗПК.** Операция проводится в стерильных условиях. Катетризуется пупочная вена (6–8 см), проводятся пробы на групповую по системе АВ0 резус-совместимость и биологическую (трехкратное введение переливаемой крови по 3 мл через 3 мин) совместимости, после чего проводится попеременное выведение и введение крови по 10–20 (5–10) мл со скоростью 3–4 мл/мин. Длительность операции зависит от объема переливаемой крови и в среднем составляет от 2 до 2,5 ч. После каждых 100 мл перелитой эритроцитарной массы в вену пуповины вводят 1 мл/кг 10%-ного раствора глюконата кальция. За время операции объем выведенной крови должен соответствовать объему введенной. По окончании операции в пупочный катетер вводят антибиотик в половинной суточной

дозе. После окончания ОЗПК первые 3 ч ежечасно проводят термометрию, следят за диурезом, показателями красной крови и гематокрита, глюкозой, электролитами, билирубином, КОС.

**Возможные осложнения ОЗПК:**

- сердечная недостаточность при быстром введении большого количества крови вследствие гиперволемии, перегрузки объемом;
- сердечные аритмии и остановка сердца из-за гиперкалиемии, гипокальциемии или избытка цитратов;
- инфицирование;
- воздушная эмболия при малом диаметре катетера из-за отрицательного давления в пупочной вене;
- перфорация пупочной вены и кишечника катетером;
- тромбозы воротной вены из-за травмы катетером и повышенной вязкости крови;
- портальная гипертензия;
- анафилактический шок;
- гипотермия;
- ДВС-синдром;
- метаболические нарушения.

Возможно частичное заменное переливание крови, которое проводится только в первые 2 ч жизни при наличии тяжелой гемической гипоксии на фоне тяжелого течения ГБПиН, как правило, при отечной форме ГБПиН. При этом производится замена 45–90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитарной массы 0(I) группы, резус-отрицательной.

При проведении ОЗПК дети не должны получать энтеральное питание за 3 ч до начала операции. После ОЗПК энтеральное питание начинают не ранее чем через 3–4 ч.

**Консервативное лечение:**

1. *Фототерапия* — самый эффективный и безопасный метод консервативного лечения желтух. Суть фототерапии: под действием света с длиной волны 440–460 (490) нм происходит превращение в коже токсического изомера НВ 4Z- и 15Z- в нетоксический изомер 4E-, 15E-, а также трансформация билирубина в люмбилирубин, которые являются водорастворимыми, нетоксичными и выводятся почками.

Для проведения фототерапии используются лампы голубого (дневного) света, а также синего и зеленого света, галогеновые, вольфрамовые с длиной волны 450–500 нм. Расстояние от лампы до ребенка — 45–50 см.

Лечение проводится непрерывным (24 ч/сут) и прерывистым методами (по 2 ч через 2 ч, по 4 ч через 2 ч). Курсовая доза — 70–80 ч. Фототерапия длительностью менее 12 ч/сут считается неэффективной. На время сеанса ребенок обнаженным помещается в кувез. Глаза и гонады

закрываются. Показания для проведения фототерапии у новорожденных 1–7-го дня жизни представлены в табл. 10.

Таблица 10

**Показания к проведению фототерапии**

Масса тела при рождении, г	Непрямой билирубин, мкмоль/л
< 1500	85–140*
1500–1999	140–200*
2000–2500	190–240*
> 2500	255(235)–295(255)*

\* Первая цифра — минимальный уровень общего билирубина с ГБПиН и наличием патологических факторов, повышающих риск билирубиновой энцефалопатии, вторая цифра — уровень общего билирубина у новорожденных не обусловлен ГБПиН, отсутствуют другие патологические факторы.

Фототерапию отменяют, когда уровень билирубина достигает цифр, физиологических для данного возраста ребенка.

В период проведения фототерапии при отсутствии противопоказаний необходимо сохранять энтеральное питание в полном объеме, лучше грудным молоком. Суточный объем вводимой ребенку жидкости необходимо увеличить на 10–20 % (у детей с экстремально низкой массой тела — на 40 %) по сравнению с физиологической потребностью ребенка. Рекомендуется увеличить кратность кормлений до 8–12 раз. Если состояние ребенка не позволяет увеличить объем жидкости энтерально, только тогда проводится инфузионная терапия. В случаях частичного или полного парентерального питания использование жировых эмульсий должно быть ограничено до момента устранения угрозы билирубиновой энцефалопатии.

Побочные эффекты фототерапии:

- потеря воды; для ее предотвращения дети должны дополнительно получать жидкость в объеме 20–25 мл/кг;
- зеленый стул (выводятся фотодериваты билирубина);
- синдром «бронзового ребенка»; наблюдается у детей с высокими цифрами прямого билирубина;
- транзиторная сыпь на коже;
- транзиторный дефицит витамина В<sub>2</sub>;
- перегревание;
- тенденция к тромбоцитопении, гемолизу.

Противопоказания к фототерапии:

- анемия тяжелой степени;
- сепсис;
- механическая желтуха;
- геморрагический синдром.

2. Для предупреждения ОЗПК при любом виде конфликта в случае прироста почасового билирубина более 6,8 мкмоль/л, несмотря на прово-

димую фототерапию, показано назначение стандартных иммуноглобулинов для внутривенного введения с целью блокады Fc-рецепторов на эритроцитах для предотвращения гемолиза в первые трое суток жизни в дозе 0,5–1 г/кг (средняя суточная доза — 0,8 г/кг). При необходимости повторно вводят препарат через 12 ч.

3. *Инфузионная терапия* проводится с целью дезинтоксикации, улучшения процессов конъюгации и выведения билирубина, предотвращения нарушений водного баланса при проведении фототерапии. Используемые растворы: кристаллоиды — 5, 7,5, 10%-ные растворы глюкозы, 0,9%-ный физиологический раствор со вторых суток жизни в соотношении к глюкозе 1 : 2; коллоиды — 5, 10%-ный раствор альбумина (10–15 мл/кг), назначается при гипопроотеинемии. Альбумин противопоказан при критических цифрах билирубина. Объем жидкости для инфузионной терапии рассчитывается по общепринятым правилам с учетом ятрогенных потерь на фототерапию (примерно 20 мл/кг/сут). Скорость внутривенного капельного введения жидкости не должна превышать скорости утилизации глюкозы 0,3–0,5 г/кг/ч (10–15 мл/ч). Для ускорения выведения билирубина из организма иногда применяют методику форсированного диуреза.

#### 4. *Медикаментозное лечение:*

а) применение индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитала в дозе 5, 10, 15 мг/кг/сут) объясняется способностью последних повышать содержание лигандина в клетках печени и активность глюкуронилтрансферазы. Однако высокие дозы фенобарбитала оказывают сильное седативное действие и могут вызвать нарушение дыхания, апноэ у новорожденного, а также эффект от лечения наступает значительно позже, к 4–5-му дню от начала приема препарата, что делает назначение фенобарбитала нецелесообразным. Использование препарата возможно при затяжном течении заболевания;

б) препараты, адсорбирующие билирубин в кишечнике (холестирамин — 1,5 г/кг/сут; агар-агар — 0,4–0,5 г/сут; карболен — 0,15–0,25 г/кг/сут, смекта — по  $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$  пакета 3 раза/сут). Энтеросорбенты включаются в терапию с целью прервать печеночно-кишечную циркуляцию билирубина. Однако они не оказывают существенного влияния на уровень сывороточного билирубина, и в консервативном лечении используемые препараты относятся к вспомогательной терапии;

в) при затяжном течении желтухи или явлениях холестаза показано назначение желчегонных препаратов (за исключением атрезии внепеченочных желчных протоков и нарушения синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии) — урсодезоксихолевой кислоты (урсофалька) в виде суспензии. Начальная лечебная доза составляет 15–20 мг/кг 2 раза/сут за 15 мин до кормления. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 30–40 мг/кг/сут. При проведении длительного лечения

используют поддерживающую дозу 10 мг/кг/сут. Возможно также назначение гепатопротекторов (эссенциале, рибоксин);

г) антигеморрагическая терапия (дицинон, адроксон, этамзилат);

д) очистительные клизмы в первые часы жизни для удаления билирубина из кишечника, который в высоких концентрациях содержится в меконии.

Единого подхода в решении вопроса энтерального питания грудным молоком новорожденных детей с ГБПиН нет. Так, в Российской Федерации согласно протоколам лечения ГБПиН в случае конфликта по системе АВ0 рекомендуется грудное вскармливание с рождения, а при резус-конфликте, если ребенку не проводилось ОЗПК, грудное вскармливание откладывается на 10–14 дней.

Анализ иностранной литературы показал, что применяемая тактика врачами Российской Федерации не находит поддержки, так как грудное вскармливание по их мнению не является противопоказанием при данной патологии.

Что касается подхода к грудному вскармливанию новорожденных в Республике Беларусь, то согласно клиническим протоколам диагностики, реанимации и интенсивной терапии (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 81 от 28.01.2011 г.) противопоказаний к грудному вскармливанию детей с ГБПиН нет. Авторы данного издания считают, что вопрос о сохранении грудного вскармливания или его временном отказе при данной патологии должен рассматриваться врачом-неонатологом в каждом случае индивидуально.

По мнению большинства неонатологов и данным ВОЗ, не следует опасаться того, что антитела, содержащиеся в грудном молоке матери, усугубят ситуацию конфликта, так как под действием агрессивной кислой среды желудка новорожденного антитела, попавшие с грудным молоком, практически сразу разрушаются. Сам по себе диагноз гемолитической болезни не является противопоказанием к грудному вскармливанию, а наоборот требует увеличения числа кормлений от 8 до 12 раз.

Проявление конфликта и степень его тяжести, безусловно, обусловлены уровнем титра антител у каждой беременной и родильницы индивидуально, в том числе и в грудном молоке, что и предопределяет необходимость в определении титра антител в грудном молоке. Длительность сохранения уровня антител в грудном молоке в каждом случае индивидуальна, от 2–3 недель до 1 месяца и более; все зависит от характера конфликта и уровня титра антител во время беременности и после родов. По мнению авторов, если заболевание разрешается на фоне проведения консервативного лечения в короткие сроки, желтуха не носит затяжного (продолжительного) характера; в данном случае нет оснований для отказа от грудного энтерального вскармливания. В случае тяжелого течения

заболевания длительно сохраняющейся желтухи показан перевод ребенка в первую очередь на вскармливание нативным пастеризованным грудным или донорским молоком либо в особых случаях на вскармливание адаптированной гипоаллергенной смесью.

## **ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ**

### ***Профилактика включает:***

1. Планирование семьи.
2. Проведение скрининга антител у беременных женщин независимо от резус-принадлежности крови.
3. При положительном результате скрининга у беременных женщин определение специфичности антител.
4. Фенотипирование антигенов эритроцитов беременных женщин перед предстоящей гемотрансфузией.
5. Обязательный скрининг антител у новорожденных перед предстоящей трансфузией эритроцитсодержащих сред.
6. Введение иммуноглобулина человека антирезус анти-D первобеременным и первородящим (несенсибилизированным) женщинам в 28–32 недели беременности и повторно в течение 72 ч после родов, родившим резус-положительных детей или в случае аборта.
7. Плазмоферез (плазмасорбция).
8. Профилактика плацентарной недостаточности.
9. ОЗПК плода методом кордоцентеза.
10. УЗИ-мониторинг плода в 18–20, 24–26, 30–32, 34–36 недель.
11. Определение титра антител в динамике у женщин для своевременного родоразрешения (в сроке 36–37 недель).
12. Нельзя допускать перенашивания беременности.

### ***Реабилитация включает:***

1. Диспансерное наблюдение 6 месяцев.
2. Общий анализ крови и билирубина по фракциям в 1-й месяц, антиглобулиновый тест в динамике.
3. Консультация невролога и иммунолога.
4. Вакцинация БЦЖ через 3 месяца.
5. Медикаментозная реабилитация анемии, энцефалопатии, поражения печени.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Актуальные проблемы неонатологии* / под ред. Н. Н. Володина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 44 с.
2. *Ключарева, А. А.* Врожденные гемоконтактные инфекции : диагностика, лечение, профилактика : учеб-метод. пособие : в 3 ч. / А. А. Ключарева. Минск : БелМАПО, 2016. Ч. 1 : Перинатальная профилактика гепатита С. 118 с.
3. *Ключарева, А. А.* Врожденные гемоконтактные инфекции : диагностика, лечение, профилактика : учеб-метод. пособие : в 3 ч. / А. А. Ключарева, А. Н. Осирко, Я. И. Зинович. Минск : БелМАПО, 2016. Ч. 2 : Перинатальная профилактика гепатита В. 95 с.
4. *Газиумарова, Л. Д.* Листерия : эпидемиология, этиопатогенез и методы лабораторной диагностики / Л. Д. Газиумарова, Л. П. Титов // *Здравоохранение*. 2011. № 10. С. 9–15.
5. *Детские болезни* : учеб. / под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой. Москва : Династия, 2011. 512 с.
6. *Диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний печени у детей* / А. А. Ключарева [и др.]. Минск : БелМАПО, 2001. 80 с.
7. *Клинические протоколы оказания медицинской помощи новорожденным в условиях родильного дома* : учеб. пособие / под ред. Ф. П. Романюка, А. С. Иова, В. А. Любименко. Санкт-Петербург : Астерион, 2016. 68 с.
8. *Маянский, А. Н.* Инфекционные взаимоотношения в системе «мать–плод» / А. Н. Маянский // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009. Т. 1. № 5. С. 5–13.
9. *Неонатология* : пер. с англ. / под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннигам. Москва : Медицина, 1998. 640 с.
10. *Неонатология* : учеб. пособие / Н. Н. Володин [и др.]. Москва : Академия, 2005. 448 с.
11. *Шабалов, Н. П.* Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. 4-е изд., испр. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2006. Т. 2. 656 с.
12. *Неонатология* / под ред. Г. В. Яцык, Г. А. Самсыгиной. Москва : Династия, 2006. 464 с.
13. *Неонатология* : нац. руководство / под ред. Н. Н. Володина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
14. *Неонатология* : учеб. пособие / А. К. Ткаченко [и др.] ; под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович. Минск : Выш. шк., 2009. 494 с.
15. *Руководство по хроническому гепатиту В* : профилактика, помощь и лечение. ВОЗ, март 2015.
16. *American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care*. 5th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics, 2002. P. 220–224.
17. *Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice?* / G. Bertini [et al.] // *Pediatrics*. 2001. Vol. 107. № 3.
18. *Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia* / V. Bhutani [et al.] // *Pediatric*. 2000. Vol. 106. № 2.
19. *Ebbesen, F.* Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark / F. Ebbesen // *Acta Paediatr*. 2000. Vol. 89. P. 1213–1217.

20. *Ebbesen, F.* A new transcutaneous bilirubinometer, bilicheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward / F. Ebbesen, L. M. Rasmussen, P. D. Wimberley // *Acta Paediatr.* 2002. Vol. 91. P. 203–211.
21. *Gottstein, R.* Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn / R. Gottstein, R. Cooke // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2003. Vol. 88. P. 6–10.
22. *Evaluation* of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc) and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice / M. Herschel [et al.] // *J. Perinatol.* 2002. Vol. 22. P. 341–347.
23. *Sn-mesoporphyrin* interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion / A. Kappas [et al.] // *Pediatrics.* 2001. Vol. 108. P. 1374–1377.
24. *Evaluation* of a new transcutaneous bilirubinometer / M. J. Maisels [et al.] // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. P. 1638–1645.
25. *Moyer, V. A.* Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice / V. A. Moyer, C. Ahn, S. Sneed // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000. Vol. 154. P. 391–394.
26. *Newman, T. B.* Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization / T. B. Newman, P. Liljestrang, G. J. Escobar // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002. Vol. 156. P. 1244–1250.
27. *New* transcutaneous jaundice device with two optical paths / S. Yasuda [et al.] // *J. Perinat. Med.* 2003. Vol 31. P. 81–88.
28. *Transcutaneous* bilirubin measurement : a multicenter evaluation of a new device / F. F. Rubaltelli [et al.] // *Pediatrics.* 2001. Vol. 107. P. 1264–1271.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Общая характеристика желтух новорожденных.....	3
Обмен билирубина .....	4
Классификация неонатальных желтух .....	5
Физиологическая желтуха .....	8
Клинико-лабораторная характеристика желтух.....	10
Гемолитические желтухи .....	10
Конъюгационные желтухи .....	12
Печеночные (паренхиматозные) желтухи .....	15
Механические желтухи.....	25
Общие принципы диагностики желтух.....	32
Дифференциальная диагностика желтух .....	33
Алгоритм обследования новорожденных .....	35
Общие принципы лечения конъюгационных и механических желтух.....	38
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного .....	44
Причины и факторы риска развития ГБПиН по системе резус.....	45
Причины и факторы риска развития болезни по системе АВ0.....	47
Патогенез.....	48
Классификация .....	50
Особенности течения отдельных форм болезни.....	51
Особенности клинических проявлений болезни по АВ0-системе .....	55
Диагностика .....	56
Лечение.....	58
Профилактика и реабилитация .....	64
Список использованной литературы.....	65

Учебное издание

**Ткаченко** Александр Кириллович  
**Устинович** Алла Анатольевна  
**Романова** Оксана Николаевна и др.

## **ЖЕЛТУХИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Корректор А. В. Лесив  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 15.12.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 3,95. Уч.-изд. л. 3,72. Тираж 50 экз. Заказ 791.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.