

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЖОВТЯНИЦЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Запоріжжя 2017

УДК 616.36-008.5-053.31-(075)

ББК 57.33+54.13]Я7

Ж 78

Рекомендовано Центральною методичною радою Запорізького державного медичного університету як навчальний посібник для студентів 6 курсу медичного факультету, лікарів-інтернів, педіатрів, сімейних лікарів.

Авторський колектив:

Мазур В.І., Шумна Т.Є., Недельська С.М.

Рецензенти:

Іванько Олег Григорович - завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету доктор медичних наук, професор.

Боярська Людмила Миколаївна – завідувач кафедри педіатрії ФПО Запорізького державного медичного університету доктор медичних наук, професор.

Ж78 Жовтятиця новонароджених: навчальний посібник для студентів 6 курсу медичного факультету, лікарів-інтернів, педіатрів, сімейних лікарів /В. І. Мазур, Т. Є. Шумна, С. М. Недельська - Запоріжжя: [ЗДМУ], 2017. - 67 с.

Навчальний посібник складено відповідно до робочої програми з педіатрії ВНМЗ України ||| - ||/ рівня акредитації для студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, педіатрів, сімейних лікарів з метою їх підготовки і з урахуванням сучасних досягнень педіатрії.

В навчальному посібнику розглядаються питання етіології, клінічної картини, діагностики та диференціальної діагностики неонатальних жовтяниць на сучасному етапі. Акцентовано увагу на особливостях лабораторної діагностики різних варіантів жовтяниць.

УДК 616.36-008.5-053.31-(075)

ББК 57.33+54.13]Я7

Зміст

Перелік умовних скорочень	5
Вступ	6
Обмін білірубіну	7
Етіологія жовтяниці	9
Класифікація жовтяниць	29
Методика клінічного обстеження та оцінка жовтяниці	32
Основні принципи обстеження та лікування жовтяниці	38
Фототерапія	42
Інші лікувальні засоби	50
Замінне переливання крові	61
Жовтяниця і грудне вигодовування	71
Задачі для самоконтролю	73
Тестові завдання	78
Відповіді на тестові завдання	81
Література	82

Список літератури

Перелік умовних скорочень

APP	- Американська академія педіатрії
CPD	- цитратофосфатглюкоза
СЮ	- хвороба цитомегаловірусних включень
ЕСМО	-екстракорпоральна мембранна оксигенація
FFA	- вільні жирні кислоти
Г-6-	-глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ФДГ(G-6-	
PD)	
НБ	-непрямий білірубін
ПБ	-прямий білірубін
УДФГ-Т	- урідиндіфосфат-глюкуронілтрансфераза
ЧТПЧ	-частково тромбопластиновий час

Вступ

Актуальною проблемою неонатології та педіатрії є значне збільшення частоти зустрічаємості неонатальної жовтяниці, що може призводити до інвалідизації та летальних випадків в залежності від важкості стану та причини жовтяниці.

Удосконалення лабораторної та інструментальної діагностики дозволяє своєчасно встановити діагноз, призначити ефективну терапію, попередити розвиток ускладнень. В навчальному посібнику представлені основні причини розвитку жовтяниці, що найбільш часто зустрічаються у неонатальному віці. Відображені питання патогенезу, клініки, діагностики, профілактики, лікування цих захворювань. Розглянуті питання невідкладної допомоги. Надаються схеми лікування жовтяниці згідно до сучасних протоколів.

В навчальному посібнику представлені стани новонароджених згідно МКХ 10. Надані диференціально-діагностичні критерії захворювань, що супроводжуються жовтяницею. Навчальний посібник орієнтований на активізацію самостійної творчої роботи студента, на формування професійно значущих умінь. Це дозволить створити необхідні умови для успішної навчальної діяльності.

Самостійний тестовий контроль знань та ситуаційні задачі дозволяють використовувати даний навчальний посібник для самопідготовки студентів.

Навчальний посібник призначений для студентів 4-6 курсів медичних Вузів III – IV рівнів акредитації. Його можуть використовувати також лікарі-інтерни, сімейні лікарі, лікарі загальної практики і лікарі-педіатри.

Диференційна діагностика жовтяниць у новонароджених"

Актуальність теми:

Неонатальна жовтяниця (жовтяниця новонародженого) розвивається у 60% у доношених новонароджених і у 80% недоношених дітей.

Практично в усіх новонароджених після народження спостерігається тимчасове підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, але лише половина з них реалізує видиму жовтяницю.

В більшості випадків жовтяниця проявляється в перші 3 доби життя дитини, протікає сприятливо і розцінюється як «фізіологічний стан», оскільки найчастіше вона зумовлена особливостями розвитку та метаболізму дитини в цей період життя.

Однак з огляду на потенційну токсичність непрямого білірубіну та у зв'язку із тим, що жовтяниця новонародженого може бути симптомом інших захворювань, слід проводити моніторинг для своєчасного виявлення станів, що вимагають додаткових втручань.

ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Джерело білірубіну. Білірубін в організмі утворюється у результаті розщеплення гемових білків ретикулоендотеліальної системи. У нормального новонародженого, на відміну від дорослої людини, у якої утворюється 3-4 мг білірубіну на кг/добу, виробляється від 6 до 10 мг білірубіну на кг маси тіла за добу.

1. Основним гемовим білком є еритроцитарний гемоглобін. Гемоглобін, що виділяється в результаті фізіологічного старіння еритроцитів у ретикулоендотеліальній системі, є джерелом для 75% від всього виробництва білірубіну. Із одного граму гемоглобіну утворюється 34 мг білірубіну. Збільшене виробництво гемоглобіну із еритроцитів викликає гіпербілірубінемію у випадках ізоімунізації (наприклад несумісність резус-фактора та АВО крові), біохімічних відхилень еритроцитів (наприклад, дефекти піруваткінази або G6PD), порушення морфології еритроцитів (наприклад, спадковий сфероцитоз), *секвестрованої* крові (наприклад, кефалогематома або синець) та поліцитемія.

2. Інші 25% білірубіну називають раннім нееритроцитарним білірубіном. Він утворюється із гемоглобіну, який виділяється внаслідок неефективного еритропоезу у кістковому мозку, із інших гемових білків тканин (наприклад, міоглобіну, цитохромів, каталази та пероксидази), а також із вільних гемів.

Метаболізм білірубіну. Гемове кільце білків, що містять геми, окислюється у клітинах ретикулоендотелію з утворенням білівердину за допомогою мікросомального ферменту гемової оксигенази. В результаті цієї реакції має місце виділення монооксиду вуглецю (CO) (який виводиться через легені) та заліза (яке потім знову використовується організмом). Білівердин потім під дією ферменту білівердинової редуктази відновлюється до білірубіну. Катаболізм 1 молю гемоглобіну супроводжується утворенням 1 моля окису вуглецю CO та 1 моля білірубіну. Підсилене утворення білірубіну, що фіксується інтенсивністю виводу CO, пов'язане із більш високими рівнями білірубіну у новонароджених азіатів, корінних американців та греків.

1.Транспорт. Білірубін - неполярна нерозчинна у воді сполука, яка транспортується до клітин печінки за допомогою зв'язування із сироватковим альбуміном. Білірубін, який зв'язується із альбуміном в основному до центральної нервової системи не проникає і вважається нетоксичним. Витіснення білірубину із альбуміну лікарськими препаратами, наприклад, сульфаніламидами, або вільними жирними кислотами (FFA) при високому молярному співвідношенні FFA/альбумін, може підвищувати токсичну дію білірубину (таблиця 1).

2.Засвоєння. Неполярний, жиророзчинний білірубін (отриманий у результаті відокремлення від альбуміну) перетинає оболонку плазми гепатоцитів і в основному зв'язується із лігандіном цитоплазми (Y білок) для транспортування до агранулярної ендоплазматичної мережі. Фенобарбітал підвищує концентрацію лігандіну.

3.Зв'язування. Вільний (непрямий) білірубін (утворений у результаті відокремлення від альбуміну) (НБ) перетворюється у водорозчинний зв'язаний (прямий) білірубін (ПБ) у агранулярній ендоплазматичній мережі за допомогою урідиндіфосфатглюкуронілтрансферази (УДФГ-Т). Індукування цього ферменту за допомогою фенобарбіталу та каталізів сприяє утворенню моноглюкуроніду білірубину. Моноглюкуронід може за рахунок подальшого зв'язування перетворюватися на диглюкуронід білірубину. Моно- та диглюкуронідні форми зв'язаного білірубину можуть за рахунок градієнту концентрації виводитися у жовчні каналі. Спадковий дефіцит зв'язуючого білку УДФГ-Т (синдром Кріглера-Найяра) може викликати у новонароджених сильну гіпербілірубінемію.

Таблиця 1 *Препарати, які можуть викликали відрив білірубину від альбуміну в умовах in vitro.*

Сульфаніламиди

Моксалактам

Фузідінова кислота

Рентгенографічне контрастне середовище для холангіографії (йодіпамід натрію, іподат натрію, йопанова кислота, йоглікамат меглуміну).

Аспірин

Апазон

Толбутамид

Швидкі вливання альбумінових консервантів (капрілат натрію та N-ацетилтриптофан)

Швидкі вливання ампіциліну

Довголанцюгові вільні жирні кислоти із високим співвідношенням FFA/альбумін

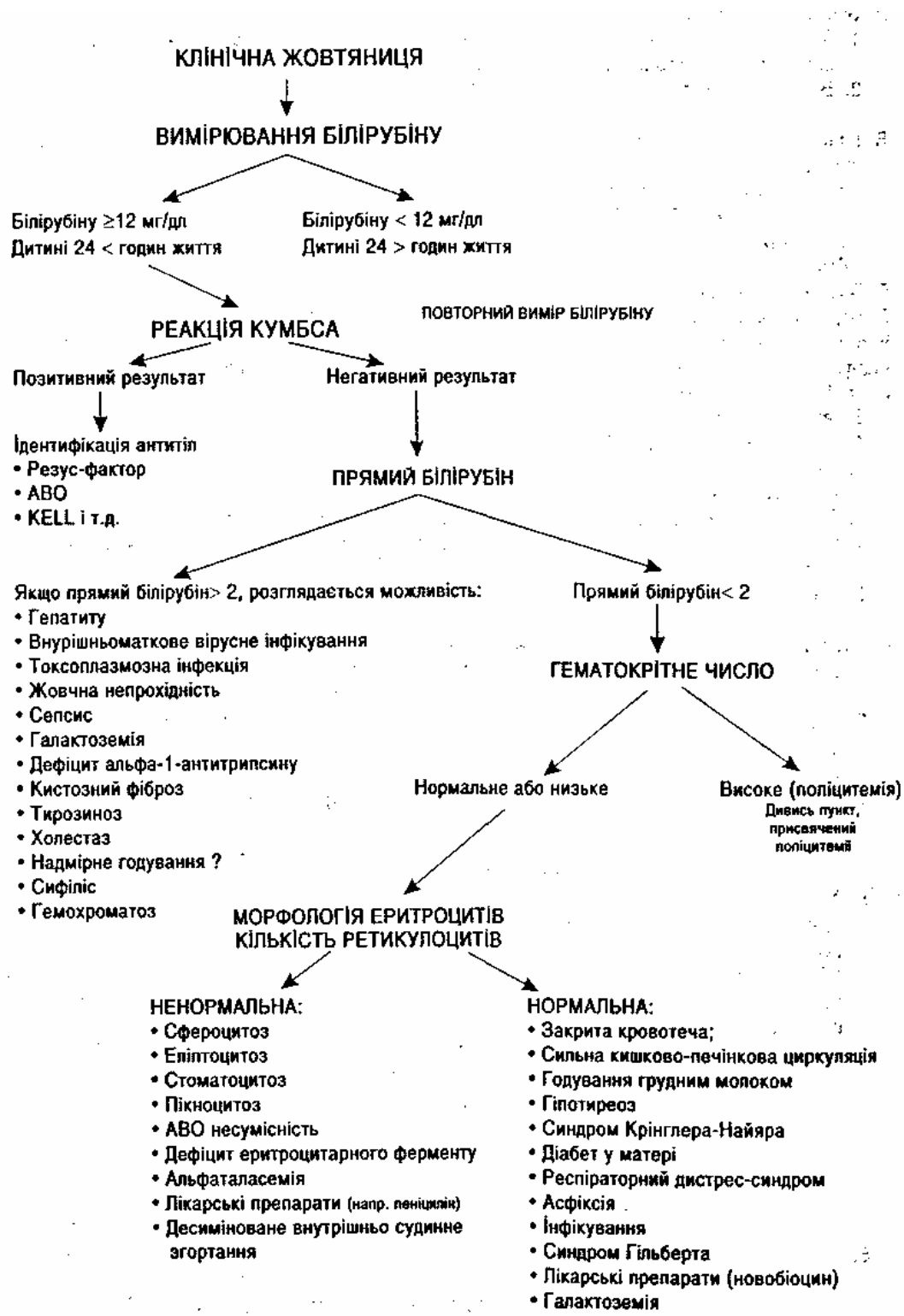
4.Виведення. Зв'язаний білірубін у жовчному дереві проникає до шлунково-кишкового тракту і потім виводиться із організму разом із катом, який містять велику кількість білірубину. Загалом зв'язаний білірубін не усмоктується повторно із кишечника крім випадку зворотного перетворення на вільний білірубін за допомогою кишкового ферменту бетаглюкуронідази. Всмоктування білірубину із шлунково-кишкового тракту і зворотний шлях до печінки, де знову протікає зв'язування білірубину, називається кишково-печінкова циркуляція. Кишкові бактерії можуть перешкоджати кишково-

печінковій циркуляції за рахунок перетворення зв'язаного білірубіну в уробіліноїди, які вже не можуть бути субстратом для бетаглюкуронідази. Патологічні умови, що призводять до підвищення кишково-печінкової циркуляції, включають недостатнє кишкове харчування, атрезію кишечника, меконієву непрохідність кишечника та хворобу Гіршпрунга.

5. Метаболізм білірубіну у плоду. Більшість вільного білірубіну, що утворюється у плоду, через плаценту проникає до материнської системи кровообігу. Виробництво зв'язаного білірубіну у плоду обмежене через слабкий печінковий кровоток плоду, зменшену кількість печінкового лігандіну та підвищену активність УДФГ-Г. Невелика кількість зв'язаного білірубіну, що виводиться у кишечник плоду в основному після гідролізу під дією бетаглюкуронідази, знову всмоктується. Загалом у нормі білірубін знаходять у амніотичній рідині на 12 тижні вагітності, що триває у більшості випадків до 37 тижня гестаційного віку. Підвищений рівень білірубіну у амніотичній рідині має місце при гемолітичній хворобі новонароджених та при закупорці кишечника плоду нижче жовчних протоків.

II. Фізіологічна білірубінемія. У більшості новонароджених протягом першого тижня життя рівень вільного білірубіну у сироватці підвищується понад 120 мкмоль/л'. Підвищення рівня у народжених у строк новонароджених триває до пікового значення на 3 добу і потім починає знижуватися. Підвищення до 205 мкмоль/л є межею фізіологічної норми. У недоношених новонароджених пікове значення 170-205 мкмоль/л досягається на п'ятий день життя, може підвищуватися понад 255 мкмоль/л без будь-яких специфічних порушень метаболізму білірубіну. Рівні білірубіну можуть не знижуватися менше 34 мкмоль/л протягом 1 місяця життя як народжених у строк, так і недоношених немовлят. Ця «нормальна жовтяниця» пов'язана із наступними механізмами:

Таблиця 2
Алгоритм установлення етіології гіпербілірубінемії



A. Збільшене виробництво білірубину внаслідок:

1. Збільшення співвідношення об'єм/кілограм еритроцитів та зменшення їх тривалості життя у новонароджених (90 днів порівняно із 120 днями) порівняно із дорослими.
2. Висока неефективність еритропоезу та інтенсивний оборот негемоглобінових гемових білків.

B. Підсилена кишково-печінкова циркуляція викликана високими рівнями кишкової бетаглю-куронідази, переважання білірубінового моноглюкуроніду над диглюкуронідом, зменшена кількість кишкових бактерій та більш слабка моторика кишечнику із недостатньою евакуацією насиченого білірубіном меконію.

C. Порушення засвоєння білірубину із плазми внаслідок недостатньої кількості лігандіну та зв'язування лігандіну з іншими аніонами.

D. Порушення зв'язування внаслідок недостатньої активності УДФГ-Г.

E. Недостатнє печінкове виведення білірубину.

III. Нефізіологічна гіпербілірубінемія (таблиця 1). Нефізіологічну жовтяницю легко вирізнити від фізіологічної форми. Наведені нижче ситуації вказують на нефізіологічну білірубінемію та потребують дослідження:

A. Загальні умови:

1. Прояв жовтяниці до 24 годин життя.
2. Будь-яке збільшення рівня білірубину у сироватці, яке вимагає призначення фототерапії.
3. Збільшення рівня білірубину у сироватці більше ніж на 8,5 мкмоль/л/годину.
4. Ознаки у новонароджених причинних захворювань (блювота, млявість, погане харчування, сильне зменшення маси тіла, апное, тахікардія або нестабільність температури).
5. Тривалість жовтяниці після 8 доби життя народженої у строк дитини або 14 доби недоношеного немовля.

B. історія:

1. Родинна історія жовтяниці, анемії, спленектомії або ранніх захворювань жовчного міхура, які вказують на можливість спадкової гемолітичної анемії (наприклад, сфероцитоз).
2. Родинна історія захворювань печінки, яка може вказувати на галактоземію, дефіцит альфа-1-антитрипсину, тирозиноз, гіперметіонінемію, хворобу Жільбера, синдром Кріглера-Найяра I та II типів або кистозний фіброз.
3. Етнічна та географічна природа, пов'язані із гіпербілірубінемією (популяції Східної Азії, греки та американські індіанці.)
4. Жовтяниця або анемія у сібсів (рідні брати й сестри) може вказувати на невідповідність груп крові, жовтяницю, викликану грудним молоком, або синдром Люсі-Дрісколла.
5. Хвороба матері під час вагітності може бути пов'язана із вродженими вірусними або токсоплазменною інфекціями. Немовлята від хворих на діабет матерів мають тенденцію до розвитку гіпербілірубінемії.
6. Медичні препарати, які приймає вагітна жінка, можуть впливати на зв'язування білірубину із альбуміном, що спричиняє токсину дію білірубину при відносно низькій його концентрації (сульфаніламід) або викликати гемоліз у дітей із дефіцитом G-6-PD (сульфаніламід, нітрофуран, препарати проти малярії).
7. Історія пологів може вказувати на наявність травми, пов'язаної із зовнішньосудинними кровотечами або гемолізом. Використання окситоцину може також викликати білірубінемію новонароджених, хоча це спірне твердження. Немовлята, які зазнали асфіксію, можуть мати підвищені рівні білірубину внаслідок неспроможності печінки переробляти білірубін, або як результат внутрішньочерепного крововиливу. Затримане перекриття пуповини може спричинити поліцитемію новонароджених та підвищене пережимання білірубіном.
8. Анамнез новонародженого може вказувати на затримку та рідкі випорожнення, що може бути результатом недостатньої калорійності

харчування або закупорки кишечника з відповідним підсиленням кишково-печінкової циркуляції білірубіну. Недостатня калорійність їжі також може послаблювати засвоєння білірубіну печінкою. Блювота може бути викликана сепсисом, стенозом пілоруса, або галактоземією.

9. Годування грудним молоком. Що стосується жовтяниці, викликаною грудним молоком, то треба відрізнити жовтяницю, яка викликана безпосередньо самим грудним молоком, та жовтяницю, яка розвивається внаслідок низької калорійності молока.

a. Жовтяниця грудного молока характеризується пізнім проявом. На четвертий день життя рівень білірубіну замість зниження, продовжує¹ зростати і на 14 добу життя може сягати значення 340-510 мкмоль/л. Якщо годування грудним молоком не припиняється, то рівень якийсь час лишається підвищеним і потім починає повільно знижуватися протягом 12 тижнів, повертаючись до норми на 4-12 тижні життя дитини. Якщо ж годування грудним молоком припиняють, то рівень білірубіну швидко знижується протягом 48 годин. Якщо потім знову почати годування груддю, то концентрація білірубіну може підвищитися до 34-68 мкмоль/л, однак в основному попереднього високого рівня не досягає. Такі діти характеризуються нормальним збільшенням ваги, мають добрі результати тестів функції печінки і не демонструють ознак гемолізу. Матір, у дитини якої мав місце синдром жовтяниці грудного молока, має 70% показник рецидиву у випадку наступної вагітності. Механізм справжньої жовтяниці грудного молока невідомий, але вважається, що це наслідок дії невідомих факторів (або фактору) грудного молока, які впливають на метаболізм білірубіну. Крім того, якщо порівнювати із дітьми, що годуються штучними годувальними сумішами, то діти на грудному годуванні більш схильні до підсилення кишково-печінкової циркуляції внаслідок споживання бетаглюккофнідази, що міститься у грудному молоці і вони характеризують більш повільною колонізацією кишкових бактерій, які перетворюють зв'язаний білірубін на уробіліноїди із меншим виведенням із калом. Мали місце повідомлення про білірубінову енцефалопатію у здорових у інших відношеннях народжених у строк немовлят, що годувалися грудним молоком.

b. Жовтяниця грудного годування. Порівняно із тими, що годуються штучними сумішами із пляшечок, немовлята, які годуються грудним молоком, характеризуються дещо підвищеними рівнями білірубіну протягом перших 3-4 днів життя. Такі відмінності рівнів Б не мають клінічного значення. Основним фактором грудного годування, що викликає жовтяницю, вважають більш низькі об'єми споживання молока, що призводить до підсилення кишково-печінкової циркуляції.

С. Об'єктивне обстеження. Жовтяниця проявляється у блідій шкірі, яку можна спостерігати після натискання пальцем для визначення кольору шкіри і підшкірних тканин. Жовтяниця прогресує у цефало-каудальному напрямку. Найвищі рівні білірубіну, пов'язані із жовтяницею, спостерігаються нижче колін та на руках. Хоча черезшкірна білірубінометрія та картковий іктометр успішно використовуються для скринінгу жовтяниці у народженої у строк дитини, ці методи не отримали широкого застосування. Об'єктивне обстеження дітей із жовтяницею проводиться по таким напрямкам:

1. Недоношеність.

2. Малий для гестаційного віку розмір, що може бути пов'язаним із поліцитемією та внутрішньоматковим інфікуванням.

3. Мікроцефалія, яка може бути пов'язана із внутрішньоматковим інфікуванням.

4. Екстравазкулярні кровотечі: гематоми, внутрішньочерепні кровотечі, інші закриті кровотечі.

5. Блідість пов'язана із гемолітичною анемією або зовнішньосудинними крововиливами.

6. Петехіальний висип, пов'язаний із вродженим інфікуванням, сепсисом, еритробластозом.

7. Гепатоспеномегалія пов'язана із гемолітичною анемією, вродженим інфікуванням та хворобами печінки.

8. Омфаліт.

9. Хоріоретиніт, пов'язаний із вродженим інфікуванням.

10. Ознаки гіпотиреозу

D. Клінічні аналізи. На наявність нефізіологічної жовтяниці вказують такі аналізи:

1. Загальний сироватковий білірубін.

2. Група крові, резус-фактор та пряма реакція Кумбса новонароджених для виявлення ізоімунної гемолітичної хвороби. У новонароджених, матері яких мають негативний резус-фактор, під час народження необхідно вимірювати групу крові, резус-фактор та реакцію Кумбса. Стандартне визначення групи крові та реакція Кумбса всіх немовлят від O(I)Rh(+) матерів для визначення ризику АБО несумісності, не вважається необхідним. Такі аналізи необхідні для новонароджених із клінічно значущою жовтяницею, які скоріш за все не будуть охоплені подальшим доглядом, або у яких пігментація шкіри така, що жовтяницю важко визначити. Також визначення групи крові та реакція Кумбса розглядаються для немовлят, які підлягають ранній виписці, особливо у випадках, коли їх матері відносяться до O(I)типу.

3. Визначення групи крові, резус-фактору та скринінг антитіл матері проводиться під час вагітності і скринінг антитіл повторюється під час пологів.

4. Мазок периферичної крові на морфологію еритроцитів та кількість ретикулоцитів для визначення причини гемолітичної хвороби із негативним результатом реакції Кумбса (наприклад, сфероцитоз).

Таблиця 3 Причини неонатальної білірубінемії

Надмірне виробництво	Недостатнє виробництво	Поєднання	Невідомі механізми
			Немовлята, народжені китаянками, японками, корейками та американськими індіанками Жовтяниця грудного молока
<p>Несумісність групи крові у матері та дитини (наприклад, резус-фактор, АВО), спадковий сфероцитоз, еліптоцитоз, соматоцитоз</p> <p>Дефіцит Г-6-ФД та лікарські</p> <p>Препарати, дефіцит інших еритроцитарних ферментів, Альфа таласемія, Дельта-Бета таласемія, Набутий гемоліз у зв'язку з вітаміном К3, нітрофурантоїном, протималярійними препаратами, пеніциліном, окситоцином (?), бупіпакаїном або інфікуванням</p>	<p>Кров у зовнішньосудинному просторі</p> <p>Петехії</p> <p>Гематоми</p> <p>Легеневі, церебральні або приховані кровотечі</p>	<p>Метаболічні та ендокринні умови</p> <p>Галактоземія</p> <p>Спадкова негемолітична жовтяниця 1 та 2 типів (синдром Кріглера-Найяра), хвороба Гілберта, гіпотиреоз</p> <p>Тирозиноз</p> <p>Гіперметіонінемія</p> <p>Медикаменти та гормони</p> <p>Новобіоцин</p> <p>Прегнандіол</p> <p>Синдром Люсі-Дріскола ,</p> <p>Немовлята матерів із діабетом.</p> <p>Недоношеність</p> <p>Аненцефалія та гіпопітуїтаризм</p>	

Обструктивні**порушення:** біліарна

атрезія,* синдром

Дубіна-Джонсона

та синдром Ротора*

Киста загального

жовчного

протоку (застійна

обструкція)*

Пухлини* та перетяжки*

(зовнішня обструкція)

Сепсис

Внутрішньоматкове

інфікування

Токсоплазмоз

Краснуха

СІД

Простий герпес

Сифіліс

Гепатит

Респіраторний дистрес-

синдром

Асфіксія

Немовлята матерів із

діабетом

Важкий еритробластоз

плоду

Поліцитемія

Трансфузія крові між матір'ю і плодом або між двома плодами .
Затримка пережимання пупкового канатику

Посилена ентерогепатична циркуляція

Стеноз пілоруса*
Атрезія кишечника або кільцевидної підшлункової залози
Хвороба Гіршпрунга
Синдром аспірації меконію та (або) меконієвий ілеус
Голодування або загальмована перистальтика із інших причин
Викликаний медикаментами паралітичний ілеус
Ковтання крові

Дефіцит альфа-1-антитрипсину*

Парентеральне годування

* Жовтяниця у неонатальний період може бути відсутня.

5. **Гематокрітне число** дасть змогу визначити поліцитемію або припустити втрати крові внаслідок кровотечі.
6. Ідентифікація антитіл на еритроцити дитини (якщо результати прямої реакції Кумбса позитивні).
7. Визначення прямого білірубину необхідне у випадках, коли жовтяниця зберігається більше перших двох тижнів життя або коли мають місце ознаки холестазу (світле забарвлення калу та білірубін у сечі).
8. У випадку тривалої жовтяниці показані аналізи на хворобу печінки, вроджені інфекції, сепсис, метаболічні дефекти або гіпотиреоз. Однією із визнаних причин тривалої прямої білірубінемії є загальне парентеральне годування.
9. Може бути ефективним аналіз Г-6-ФД, особливо у новонароджених хлопчиків, які належать до етнічних груп Азії, Середнього Сходу та узбережжя Середземного моря. Народжені у строк темношкірі немовлята із дефіцитом Г-6-ФД звичайно не мають значного збільшення жовтяниці. Не буде зайвим скринінг батьків на дефект Г-6-ФД. Повідомлялося, що у малюків із дефіцитом Г-6-ФД після ранньої виписки мала місце важка гіпербілірубінемія із значними наслідками.

IV. Діагностика гіпербілірубінемії новонароджених .

V. Токсичність білірубину. Це питання лишається спірним. Проблема у тому, що рівень білірубину, який у одного новонародженого токсичний, у іншій дитини токсичності не проявляє, і подібні відмінності навіть мали місце у однієї й тієї дитини за різних клінічних обставин. Сьогодні основні дебати точаться навколо токсичності білірубину у здорових у інших відношеннях народжених у строк немовлят та у недоношених новонароджених із малою масою.

Під рівнем білірубину мають на увазі загальний білірубін. Прямий білірубін не віднімають із загального білірубину, крім випадків, коли його частка понад 50% загального білірубину.

A. Надходження білірубину до мозку відбувається у вигляді вільного (незв'язаного) із альбуміном білірубину при порушенні бар'єру кров-мозок. За оцінками 8,5 мг білірубину зв'язується із 1 г альбуміну (молярне співвідношення), хоча у малих та ослаблених новонароджених здатність зв'язування менша. Вільні жирні кислоти та певні медичні препарати впливають на зв'язування білірубину із альбуміном, а ацидоз впливає на розчинність білірубину та його відкладення у тканинах мозку. Фактори, що можуть руйнувати гематоенцефалічний бар'єр, включають підвищений парціальний тиск, гіпоксію, гіперкапнію, і крім того у недоношених дітей бар'єр може бути сам по собі більш проникливим.

B. Ядерна жовтяниця - це патологічний стан, який має на увазі *жовте забарвлення* мозку білірубіном із ознаками *травмування нейронів*. Загалом, білірубінове забарвлення частіш за все спостерігається у базальному ядрі, різних ядрах черепних нервів, інших ядрах стовбура мозку, ядрах мозочку, ядрах гіпокампі та клітинах переднього рогу спинного мозку. При мікроскопічному дослідженні спостерігається некроз, зменшення нейронів та глії.

C. Гостра білірубінова енцефалопатія у класичному випадку спостерігається у новонароджених, що померли від гемолітичної хвороби із високим (340 мкмоль/л) рівнем білірубину, і аутопсія у яких показує білірубінову енцефалопатію. Клінічне протікання гострої білірубінової енцефалопатії можна поділити на три фази:

1. Гіпотонія, загальмованість, дуже високий крик та погане ссання;
2. Гіпертонія екстензорних м'язів (із опістотонусом, нерухомістю, окулогірною кризою, епілептичними нападами та кривошиєю за рахунок судом, що охоплюють задню групу шийних м'язів). Більшість немовлят помирає у цій фазі. У всіх немовлят, що виживають після цієї фази, розвивається хронічна білірубінова енцефалопатія.
3. Гіпертонія змінюється на гіпотонію приблизно після 1 тижня життя.

D. Хронічна білірубінова енцефалопатія проявляється атетозом, частковою або повною перцептивною глухотою, обмеженням тривалого погляду уверх, дисплазією зубів та слабкими розумовими дефектами.

Е. Токсичність білірубину та гемолітичні хвороби. За загальною думкою, гемолітична хвороба має безпосередній зв'язок між підвищенням рівня білірубину та ознаками білірубінової енцефалопатії з ядерною жовтяницею при аутопсії. Дослідження та клінічний досвід вказують, що серед народжених у строк немовлят із гемолітичною хворобою при рівні загального білірубину до 340 мкмоль/л білірубінова енцефалопатія мало ймовірна. Теоретично це висуває інші причини ізоімунної гемолітичної хвороби, наприклад, АВО несумісність або такі спадкові гемолітичні процеси, як спадковий сфероцитоз, дефіцит піруваткінази та глюкоза-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД).

Ф. Токсичність білірубину у здорових народжених у строк немовлят. На відміну від новонароджених із гемолітичною хворобою, існує мало фактів про негативний неврологічний результат у здорових народжених у строк немовлят, у яких рівень білірубину у діапазоні 425-310 мкмоль/л. У ході великого проспективного дослідження по групах не вдалося довести клінічного значення зв'язку між рівнями білірубину понад 340 мкмоль/л та конкретними неврологічними порушеннями, тривалими зниженнями слуху або низьким інтелектуальним розвитком. Однак у дітей з рівнями білірубину понад 340 мкмоль/л мало місце збільшення частоти незначних моторних відхилень неясного значення. Повідомлялося про наявність ядерної жовтяниці у жовтушних здорових народжених у строк немовлят, що годувалися грудним молоком.

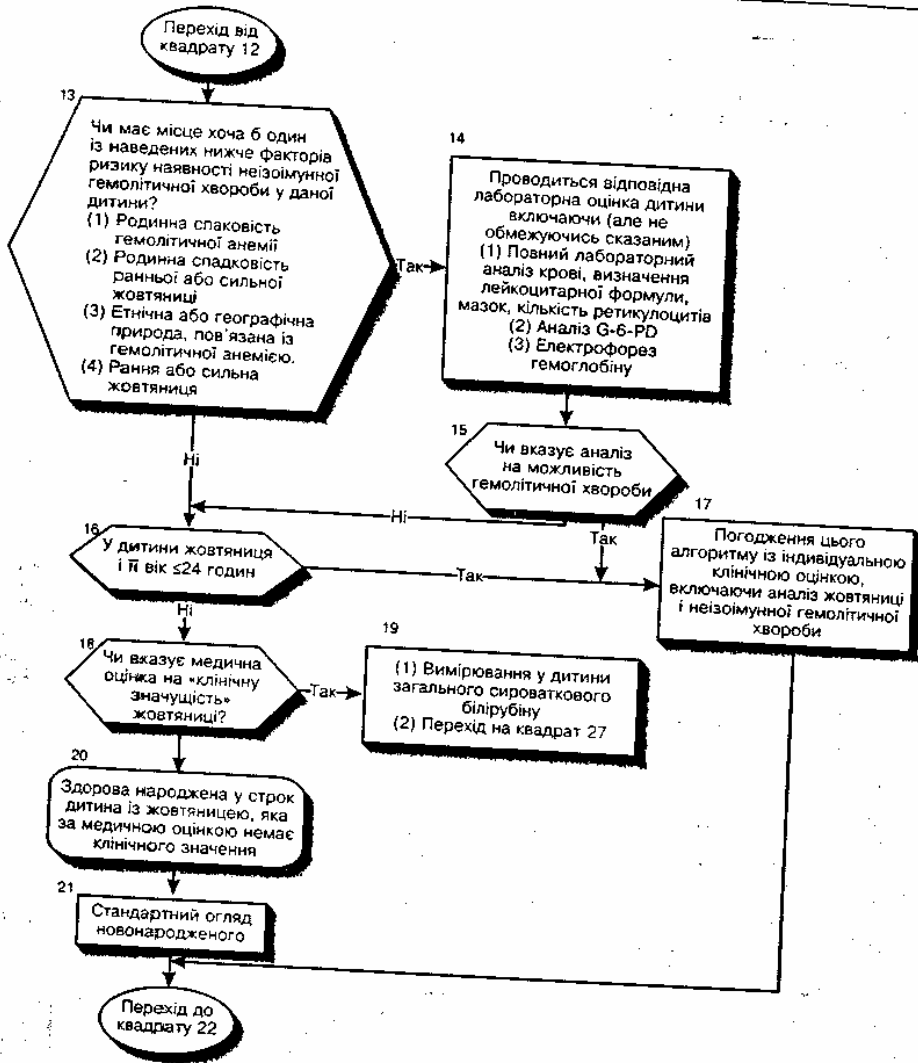
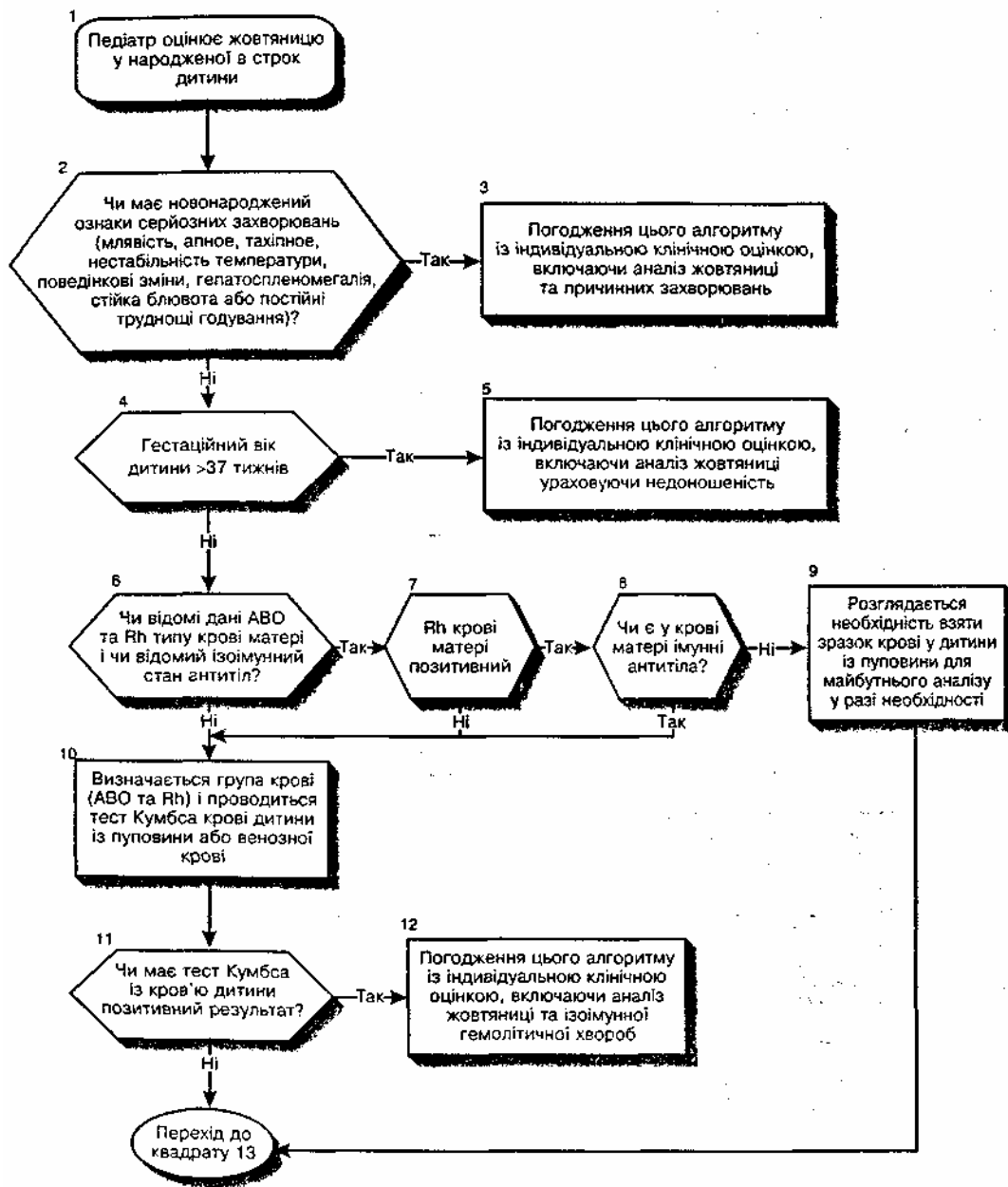
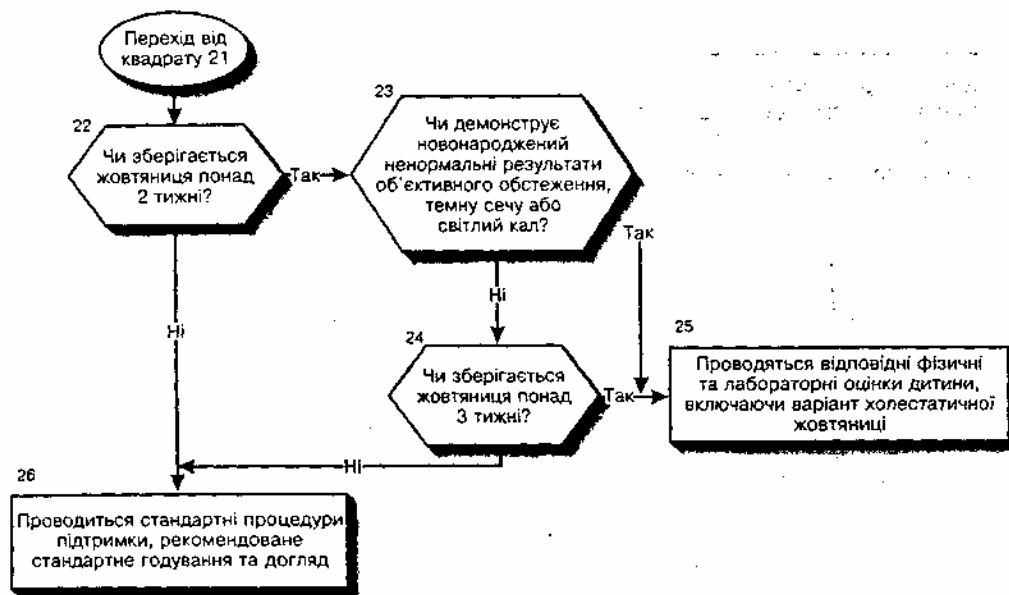


Рис. 18-3. Продовження.



Алгоритм лікування гіпербілірубінемії у здорових народжених у строк немовлят. Згідно Американської академії педіатрії



Перехід від квадрату 19

27

Лікування гіпербілірубінемії у здорових, народжених у строк новонароджених^a

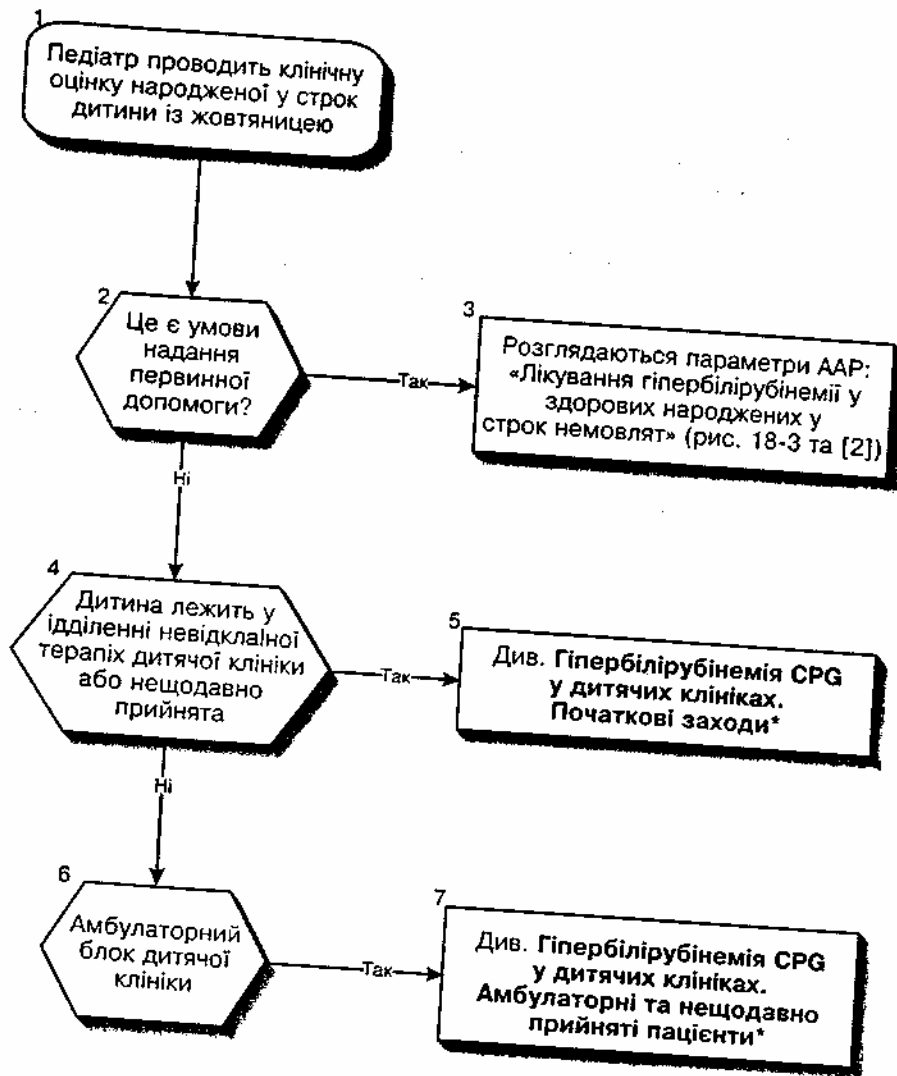
Вік, годин	Рівень TSB, мг/дл (мкмоль/л)			
	Розглядається варіант фототерапія ^b	Фототерапія	Обмінне переливання крові при невдачі інтенсивної фототерапії ^c	Обмінне переливання крові у поєднанні з інтенсивною фототерапією
≤24 ^d
25-48	≥12 (170)	≥15 (260)	≥20 (340)	≥25 (430)
49-72	≥15 (260)	≥18 (310)	≥25 (430)	≥30 (510)
>72	≥17 (290)	≥20 (340)	≥25 (430)	≥30 (510)

^a TSB, загальний сироватковий білірубін;
^b Фототерапія при таких значення TSB не є обов'язковою, тобто ця процедура призначається на підставі індивідуальної клінічної оцінки.
^c Інтенсивна фототерапія має викликати зниження загального сироваткового білірубину на 1-2 мг/дл протягом 4-6 годин, рівень має і далі знижуватися і лишатися нижче граничного рівня призначення фототерапії.
^d народжені у строк немовлята із клінічно значущою жовтяницею 24 годинного віку не вважаються здоровими и потребують подальшої оцінки (див текст).

Рис. 15.3. Продовження.

G. Білірубінова токсичність у новонароджених із низькою масою .

Перші ранні дослідження дітей масою 1250-2500 г з 28-36 тижневим гестаційним віком не показали наявності зв'язку між неврологічними порушеннями та рівнем білірубину понад 306-340 мкмоль/л. Однак подальші дослідження почали повідомляти про ядерну жовтяницю при аутопсії та віддалені нейро-розвиткові аномалії у недоношених дітей із масою до 1250 г із рівнями білірубину, які раніше вважалися безпечними (тобто до 170-340 мкмоль/л). Оскільки сьогодні ядерна жовтяниця вважається нехарактерною для недоношених дітей, то раціонально при-



Рекомендації клінічної практики лікування гіпербілірубінемії у дитячих клініках.

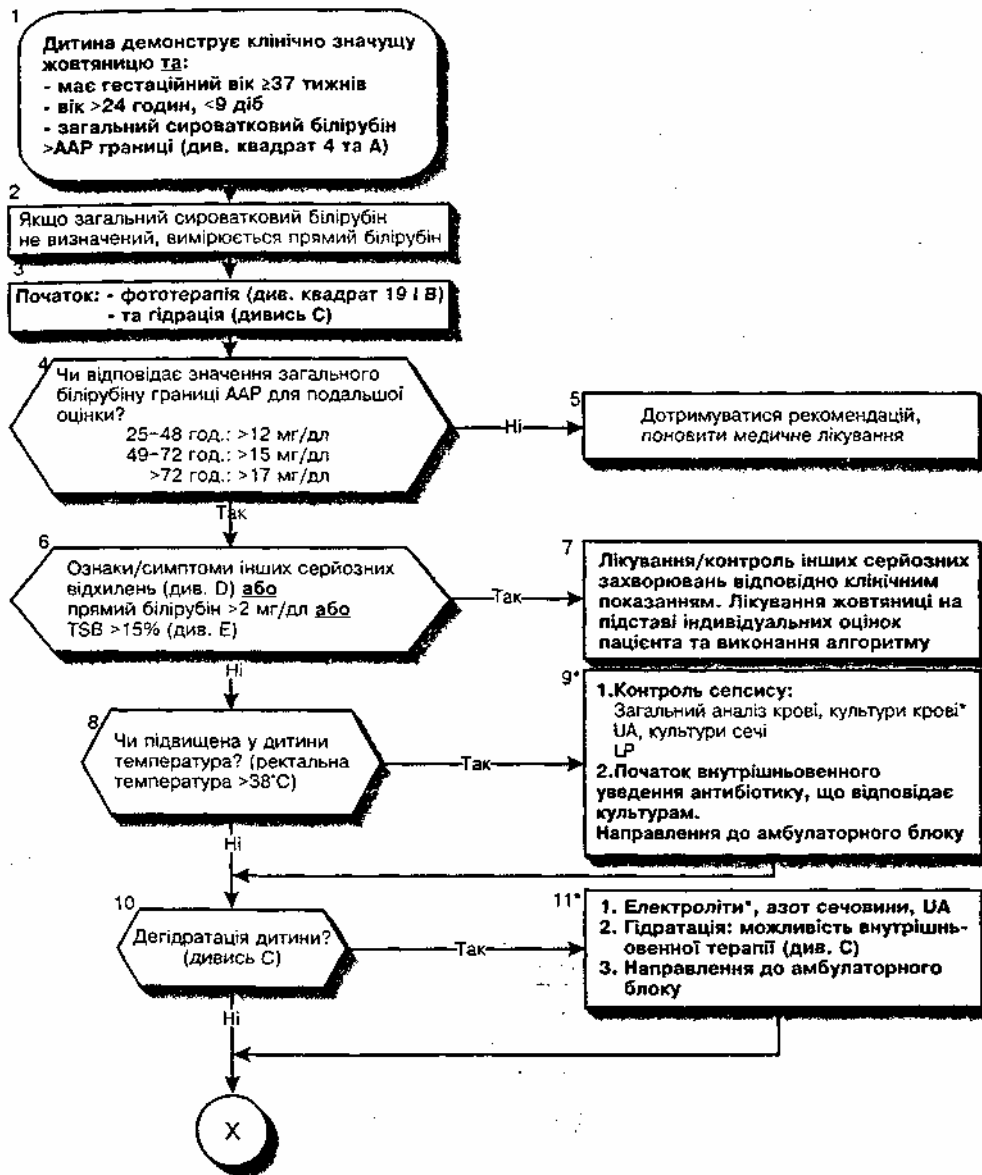


Рис. 18-4В. Початкові заходи у дитячих клініках при гіпербілірубінемії СРГ

пустити, що так звана *низькобілірубінова ядерна жовтяниця* скоріш за все є наслідком факторів, які відрізняються від виключно рівня білірубіну. Це, наприклад, можуть бути невизначені внутрішньочерепні кровотечі, непомічене використання медикаментів, які відривають білірубін від альбуміну, або використання розчинів (наприклад бензилового спирту), які можуть змінювати проникність бар'єру кров-мозок. Ці фактори необхідно урахувати при аналізі поведінкових клінічних відхилень або ядерної жовтяниці у немовлят із низькими рівнями білірубіну. Крім того, недоношені мають підвищений ризик впливу гіпоксії, гіперкапнії та сепсису, які також відкривають бар'єр кров-мозок і призводять до підсиленого відкладення білірубіну у нервовій тканині.

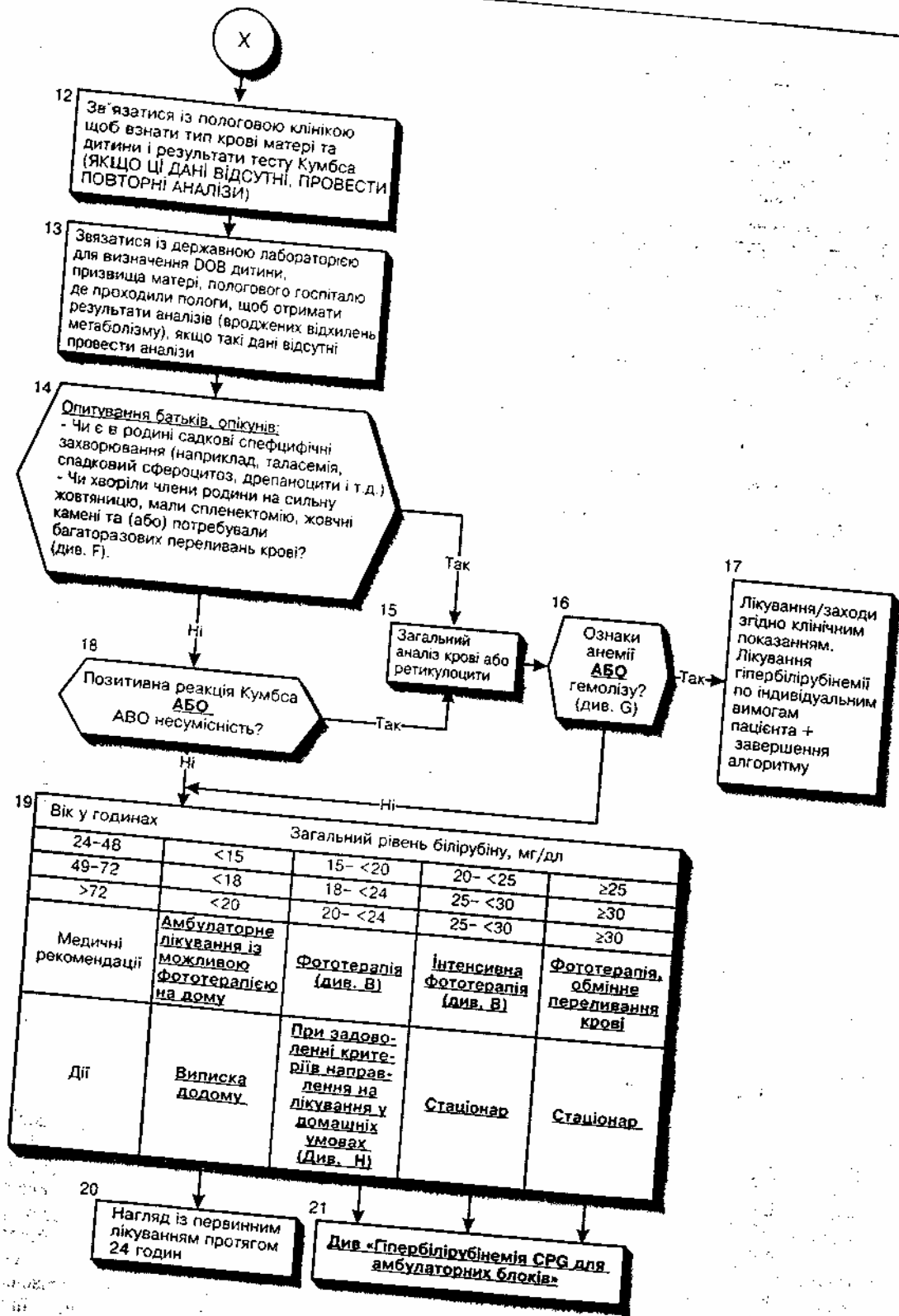


Рис. 18-4В-Продовження.

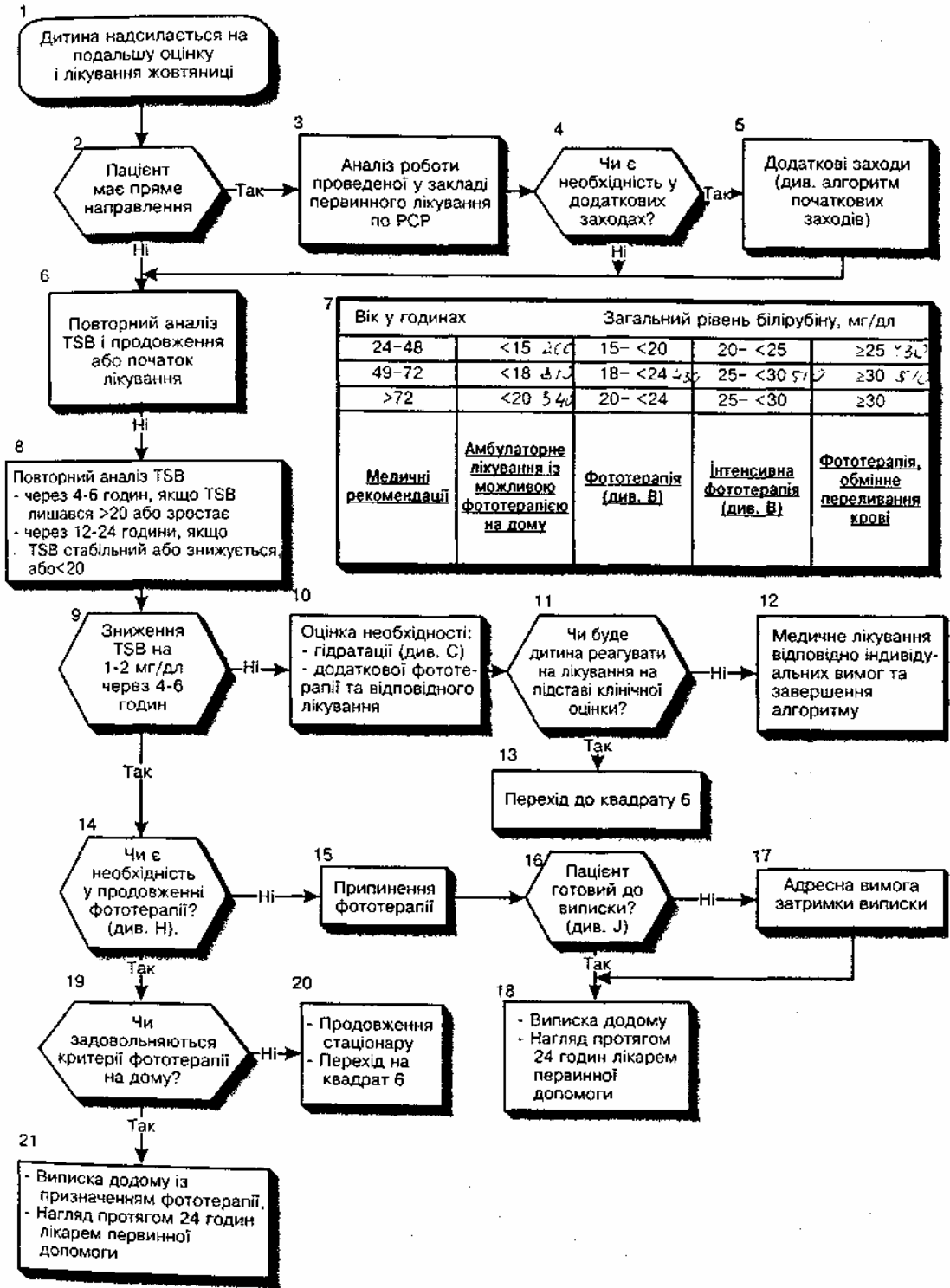


Рис. 18-46. Виписка пацієнтів або амбулаторне лікування для дитячих клінік у випадках гіпербілірубінемії СРГ



VI. Лікування незв'язаної гіпербілірубінемії. Приймаючи до уваги відсутність конкретизації визначення, які рівні білірубину слід вважати токсичними, наведені загальні клінічні рекомендації необхідно розглядати і модифікувати при наявності у ослабленого немовляти ацидозу, гіперкапнії, гіпоксії, асфіксії, сепсису, гіпоальбумінемії (45 мкмоль/л) або ознак білірубінової енцефалопатії.

A. Загальні принципи. Лікування незв'язаної гіпербілірубінемії безпосередньо залежить від етіології. Рання ідентифікація відомих причин нефізіологічної гіпербілірубінемії може допомогти уважному спостереженню за розвитком жовтяниці, проведенню відповідних лабораторних аналізів та своєчасному втручанню. Будь-які медикаментозні або клінічні фактори, які можуть впливати на метаболізм білірубину, його зв'язування із альбуміном або впливати на цілісність бар'єру кров-мозок, мають бути усунені або скориговані. Немовлятам із неадекватним годуванням або зниженим виходом сечі і калу, необхідно збільшити калорійність та об'єм годування для послаблення кишково-печінкової циркуляції білірубину. Дітям із гіпотиреозом необхідно призначити адекватну заміну тиреоїдному гормону. Якщо у дитини рівень білірубину настільки високий, що постає загроза ядерної жовтяниці, білірубін необхідно видаляти механічним способом за допомогою обмінного переливання крові, посиленого виведення через альтернативні шляхи за допомогою фототерапії або медикаментозним підсиленням нормального метаболізму такими препаратами, як фенобарбітал.

B. Новонароджені з гемолітичною хворобою

- 1. При гемолітичній хворобі за Rh-фактором** ми негайно починаємо інтенсивну фототерапію. Замінне переливання крові ми призначаємо у випадках, коли прогнозується перевищення рівня білірубину понад 340 мкмоль/л.
- 2. При ABO формі хвороби** ми починаємо проводити фототерапію коли рівень білірубину перевищує 170 мкмоль/л через 10 годин, 340 мкмоль/л через 18 годин, 238 мкмоль/л через 24 години та 255 мкмоль/л будь-коли. Якщо рівень білірубину сягає 340 мкмоль/л, призначається замінне переливання крові.
- 3. При інших причинах гемолітичної хвороби** ми проводимо лікування, аналогічне резусній формі

C. Здорові, народжені у строк немовлята. Американська академія педіатрії (AAP) опублікувала набір практичних параметрів для лікування незв'язаної гіпербілірубінемії у здорових, народжених у строк немовлят.

1. Якщо у дітей протягом перших двох днів життя жовтяниця відсутня, ми не проводимо стандартного вимірювання рівня білірубину у здорових, народжених у строк немовлят. Більшість народжених у строк немовлят ми виписуємо додому через 24-48 годин після пологів, тому батьків необхідно інформувати про жовтяницю новонароджених до виписки із клініки.

2. Якщо у здорових, народжених у строк немовлят має місце жовтяниця, то ми слідуємо рекомендаціям, опублікованим ААР (2) та власним настановам клінічної практики, що базуються на цих рекомендаціях. Наприклад, якщо рівень білірубину у 2,5 денному віці складає 425-510 мкмоль/л, поки робляться аналізи для проведення обмінного переливання крові проводиться інтенсивна фототерапія. Якщо повторний вимір білірубину через 4-6 годин показує значення понад 425 мкмоль/л, то проводиться замінне переливання крові. Якщо ж загальний сироватковий рівень білірубину зменшується нижче 425 мкмоль/л, то обмінне переливання крові тимчасово відкладають, а продовжують інтенсивну фототерапію.

3. У здорових немовлят на грудному вигодовуванні з білірубінемією найкращі наслідки мають превентивні заходи, які можуть включати стимулювання частого годування (не менше, ніж через кожні 3 години) та, при необхідності, доповнення годування штучними сумішами (без глюкози/води).

4. Рекомендації щодо фототерапії та обмінного переливання крові однакові для випадків годування грудним молоком та штучними сумішами. Однак, у випадку грудного вигодовування, коли необхідна фототерапія, приймається рішення про необхідність відміни грудного молока і тимчасовий перехід на годування штучними сумішами. У ході недавнього рандомізованого у контрольованих умовах дослідження немовлят на грудному годуванні, які мали рівень білірубину не менше 289 мкмоль/л, лише 3% таких дітей демонстрували рівень понад

340 мкмоль/л після відміни грудного молока і переходу на штучні суміші на період фототерапії, у той час як серед тих, хто продовжував вживати грудне молоко під час фототерапії таких було 14%. Серед немовлят, яким фототерапія не проводилася, рівень понад 289 мкмоль/л мали 19% тих дітей, які переводилися на штучне годування порівняно із 24% таких дітей серед групи, яка продовжувала вживати грудне молоко. Ні одна дитина із досліджуваних груп не демонстрував рівня білірубину понад 390 мкмоль/л і проводити обмінне переливання крові необхідності не було.

5. Відсутність зниження рівня білірубину після переривання грудного вигодовування може вказувати на інші причини тривалої зв'язаної гіпербілірубінемії, наприклад, гемолітична хвороба, гіпотиреоз та вроджена негемолітична жовтяниця (синдром Кріглера-Найяра).

D. Недоношені немовлята. Загальноприйняті рекомендації щодо фототерапії та обмінного переливання крові серед новонароджених із низькою масою відсутні.

Певна частина педіатрів притримується положень, які рекомендують інтенсивне лікування жовтяниці у новонароджених із низькою масою, з раннім початком фототерапії та проведенням замінного переливання крові новонародженим при досить низьких рівнях білірубину (170 мкмоль/л). Однак такий підхід не забезпечує гарантованого запобігання ядерної жовтяниці. Деякі педіатри віддають перевагу менш агресивним терапевтичним заходам і дають рівню білірубину у новонароджених із низькою масою піднятися до 257-342 мкмоль/літр), тільки потім починають проводити замінне переливання крові. На сьогоднішній день обидва підходи до лікування мають свої позитивні сторони. В будь-якому випадку ознаки ядерної жовтяниці при низькому рівні білірубину у деяких новонароджених із низькою масою не повинне обов'язково інтерпретуватися як терапевтична невдача або еквівалент білірубінової енцефалопатії. Так же, як і ретинопатія недоношеності, ядерна жовтяниця - це стан, якого у певних новонароджених не вдається уникнути навіть при теперішньому рівні розвитку медицини. Хоча існують певні ознаки зв'язку між гіпербілірубінемією та менш важкою затримкою розвитку, ніж за класичної білірубінової енцефалопатії, причинно-наслідковий зв'язок не встановлений. Крім того, відсутня інформація, яка б вказувала, що лікування слабкої жовтяниці допомагає попередити таку інвалідізацію.

Ми виробили таку практику лікування жовтяниці у недоношених немовлят:

1. **Немовлята масою <1000 г.** Фототерапія починається не пізніше ніж через 24 години і замінне переливання крові проводиться при рівні білірубину 170-204 мкмоль/л.
2. **Немовлята масою 1000-1500 г.** Фототерапія починається при рівнях білірубину 119-153 мкмоль/л і замінне переливання крові проводиться при рівнях 204-255 мкмоль/л.
3. **Немовлята масою 1500-2000 г.** Фототерапія починається при рівнях білірубину 170-204 мкмоль/л і замінне переливання крові проводиться при рівнях 255-306 мкмоль/л.
4. **Немовлята масою 2000-2500 г.** Фототерапія починається при рівнях білірубину 220-255 мкмоль/л і замінне переливання крові проводиться при рівнях 306-340 мкмоль/л.

VII. Фототерапія. Хоча білірубін поглинає видимого спектру світло на довжині хвилі приблизно 400-500 нм, найбільш ефективна фототерапія при високий вихідній потужності світла близько максимуму піку поглинання білірубину (450—460 нм). Для фототерапії найбільш ефективні спеціальні блакитні лампи з піком вихідної потужності на довжині 425-475 нм. В основному для лікування також підходять люмінесцентні білі лампи із основним піком випромінювання на довжині 550-600 нм та у діапазоні 380-700 нм.

A. Фотохімічні реакції. Коли білірубін поглинає світло, починають протікати три типи фотохімічних реакцій.

1. **Фотоізомеризація** проходить у позасудинному просторі шкіри. Починається безперервне перетворення природного ізомеру незв'язаного білірубину (4Z, 15Z) у менш токсичні полярні ізомери (4Z, 15E), які переносяться кров'ю і виводяться із жовчю без зв'язування. Однак таке виведення повільне і фотоізомер легко перетворюється знову на незв'язаний білірубін, який назад усмоктується із кишечника, якщо у дитини мало калу. Приблизно через 12 годин фототерапії частка фотоізомерів складає приблизно 20% від загального білірубину. Стандартні аналізи не відрізняють природного походження білірубін від фото ізомеру, тому рівень білірубину може сильно не зменшуватися, хоча фототерапія певну частку зробила нетоксичною. Фотоізомеризація низькодозовою фототерапією (6 а.о.м. Вт/см²/нм) не має значущої різниці від подвійної дози випромінювання.
2. **Структурна ізомеризація** - це внутрішньомолекулярна циклізація білірубину на лумірубін. Під час фототерапії лумірубін складає 2-6% від сироваткової концентрації білірубину і швидко виводиться із жовчю та сечею без зв'язування. На відміну від фотоізомеризації перетворення білірубину на лумірубін безповоротне і утворена сполука вже не може всмоктуватися у

кишечнику. Це найбільш суттєвий шлях зменшення рівня сироваткового білірубіну, який сильно залежить від дози фототерапії у діапазоні 6-12 а.о.м. Вт/см²/нм.

3. Повільний процес *фотоокислення* перетворює білірубін на невеликі полярні сполуки, які виводяться із сечею. З точки зору зниження рівня білірубіну великого значення ця реакція не має.

В. Показання до фототерапії.

1. Фототерапію необхідно проводити у тих випадках, коли рівень білірубіну може зростати до небезпечного для дитини рівня, навіть якщо він ще і не досягнув значення, яке встановлене для початку обмінного переливання крові.
2. При специфічних обставинах, наприклад випадок новонародженого із наднизькою масою або дитина із важкими гематомами, може бути показана профілактична фототерапія. У випадку гемолітичної хвороби новонароджених фототерапію починають відразу ж, як буде зареєстроване підвищення рівня білірубіну і у цей час проводять підготовчі заходи для проведення замінного переливання крові.
3. Загалом фототерапія протипоказана у випадках, коли у дитини пряма білірубінемія, викликана захворюванням печінки або обтураційною жовтяницею. За цих умов рівень прямого білірубіну в основному невисокий і фототерапія може приводити до синдрому *бронзової дитини*. Якщо має місце високий рівень і прямого і непрямого білірубіну, то мабуть безпечніше буде провести заміне переливання крові, ніж фототерапію, оскільки невідомо чи токсичний бронзовий пігмент.

С. Техніка фототерапії.

1. Виявили, що лампові батареї із попереми́ним розташуванням спеціальних блакитних ламп (вузького спектру) та флуоресцентних ламп денного світла забезпечують ефективність і відсутність цианозних змін у дитини. Рівень випромінювання можна вимірювати коло шкіри дитини за допомогою радіометру і він не має перевищувати 5 а.о.м. Вт/см²/нм у діапазоні 425-475 нм. Особливий переваг збільшення випромінювання до 9 а.о.м. Вт/см²/нм не мало. У строки зазначені виробником необхідно міняти лампи. Наш досвід вказує, що всі лампи необхідно міняти через кожні 3 місяці, оскільки це відповідає середній тривалості використання ламп у нашому відділенні.
2. Для фототерапії немовлят, яким необхідно лежати під випромінювальними нагрівачами, ми кладемо дітей на волоконно-оптичну ковдру та (або) використовуємо плямову фототерапію за допомогою підвісної галогенної кварцової лампи, яка випромінює світло у блакитному спектрі.
3. Волоконно-оптичні ковдри із світловіддачею у зелено-блакитному спектрі довели у нашому відділенні свою практичну цінність не тільки для звичайної фототерапії, а також для проведення «подвійної фототерапії», при якій дитина лежить на волоконно-оптичній ковдрі із підвищеною лампою традиційної фототерапії.
4. Для забезпечення максимальної площі шкіри, на яку потрапляє випромінювання, дитина під лампою фототерапії лежить повністю гола за виключенням пов'язки на очі та маски на лице, яку можна зробити із пелюшки. Через кожні дві години дитину перевертають. Треба бути обережним щоб пов'язка не закрила ніздрі, оскільки у цьому випадку може мати місце асфіксія та апное.
5. Якщо дитина лежить у інкубаторі, то щоб запобігти перегріву, необхідно лишити 5-8 см проміжку між інкубатором та кожухом лампи.
6. Необхідний сервоконтроль та ретельний моніторинг температури тіла дитини.
7. Дітей необхідно щоденно (маленьких дітей два рази на день) зважувати. Для компенсації підвищених невідчутних витрат води у немовлят, що лежать у відкритих ліжках або під нагрівачами під час фототерапії, необхідно давати на 10-20% рідини більше ніж встановлено вимогами для звичайних ситуацій. У дітей також підвищене виведення води за рахунок більшої кількості калу.
8. У дітей, яким проводиться фототерапія, колір шкіри не є показником гіпербілірубінемії, тому рівень білірубіну необхідно вимірювати щонайменше через кожні 12-24 години.
9. Після того, як зафіксоване задовільне зниження рівня білірубіну (що, наприклад, знімає в необхідність проведення обмінного переливання крові), ми дозволяємо переривати фототерапію для годування дитини або на час коротких відвідин батьків.

10. Фототерапія припиняється, коли рівень білірубіну досить низький, щоб зняти загрозу точних дій білірубіну, коли усунені фактори ризику токсичних рівнів білірубіну і коли дитина вже досить доросла, щоб самостійно справитися з білірубіновим навантаженням. Після припинення фототерапії концентрація білірубіну звичайно перевіряється через кожні 12-24 години.

11. Фототерапія у домашніх умовах досить ефективна і більш ощадлива, ніж у стаціонарі та досить легко реалізується за допомогою волоконно-оптичної ковдри. Основні кандидати на фототерапію у домашніх умовах, це немовлята на грудному годуванні, у яких є проблеми з білірубіном можна вирішити короточасним перериванням грудного годування і збільшенням кількості рідини для пиття. Необхідний постійний догляд, а також інші суттєві складові фототерапії, наприклад, контроль температури та вживання рідини. Американська Академія педіатрії склала рекомендації для фототерапії у домашніх умовах, однак не регламентувала її використання.

12. Внаслідок можливої сильної гіпертермії класти дітей із жовтяницею на сонячне проміння протипоказано.

D. Побічні дії фототерапії.

1. У дітей, яким призначена фототерапія, спостерігається збільшення невідчутних витрат води, особливо, якщо одночасно вони лежать під випромінювальними обігрівачами. Збільшення витрат води може сягати 40% у народжених у строк та 80 -190% у недоношених немовлят. Використання інкубаторів з нагрівачами з системою сервоконтролю допомагає знизити такі витрати води. Для компенсації таких витрат дитина має вживати додаткові кількості рідини.
2. Також може мати місце водянистий кал та збільшені витрати води із каловими масами. Діарея може бути викликана збільшенням вмісту жовчних солей та незв'язаного білірубіну у кишечнику.
3. Було описане зниження рівня кальцію у немовлят, яким проводилася фототерапія.
4. У тварин описувалося пошкодження сітчатки тварин, очі яких зазнали впливу випромінювання фототерапевтичних ламп. Тому очі дітей необхідно закривати захисними пов'язками. Дослідження довгострокових наслідків у дітей, яким проводилася фототерапія при достатньому захисті очей показало нормальний у них зір та нормальні результати електроретинографії.
5. У немовлят із темною шкірою має місце загорання шкіри. Також можуть спостерігатися еритема та підсилення шкірного кровотоку.
6. Синдром «бронзової дитини».
7. У клітинних культурах описувалися мутації, обмін сестринських хроматид, та нитяні розриви ДНК. Тому можна порекомендувати під час фототерапії закривати мошонку хлопчиків
8. У розчинах амінокислот, які оброблялись фототерапевтичним випромінюванням мало місце зниження концентрації триптофану. Також у цих розчинах при додаванні мультівітамінів зменшувалася кількість метіоніну та гістидіну. Тому такі розчини у пляшечках під час проведення фототерапії необхідно захищати алюмінієвою фольгою.
9. Значимих віддалених відмінностей розвитку немовлят контрольної групи, і тих, що зазнавали фототерапії, виявлено не було.
10. Фототерапія порушує взаємини між дитиною та матір'ю, тому цю процедуру проводять лише після належного пояснення та обговорення.

VIII Замінне переливання крові

A. Механізми. За допомогою замінного переливання крові вдається видалити частково гемолізовані та навантажені антитілами еритроцити, а також вільні антитіла та замінити їх на донорські еритроцити без сенсibilізуючих антигенів. Оскільки також із плазми видаляється білірубін, рівень поза судинного білірубіну швидко вирівнюється і він зв'язується із альбуміном перелитої крові. Протягом половини години після переливання рівень білірубіну сягає 60% базового рівня, що вказує на швидкий приток білірубіну до судинного простору. Подальше збільшення рівня білірубіну після переливання пояснюється гемолізом навантажених антигенами еритроцитів, виділених із кісткового мозку та селезінки, із старих донорських еритроцитів та із раннього нееритоцитарного білірубіну.

B. Показання до замінного переливання крові

1. Коли за допомогою фототерапії не вдається зупинити зростання білірубіну до токсичного рівня..

- 2 У випадку необхідності коригування анемії та покращання течії застійної серцевої недостатності у новонароджених із водяною та гемолітичною хворобою.
3. Необхідності припинити гемоліз та виробництво білірубину за рахунок видалення антитіл та сенсibilізованих еритроцитів.
4. У випадку гемолітичної хвороби термінове замінне переливання крові звичайно показане, якщо:
 - a. Пуповинний рівень білірубину понад 76,5 мкмоль/л і пуповинна концентрація гемоглобіну нижче 110 г/л.
 - b. Не дивлячись на фототерапію рівень білірубину зростає понад 17 мкмоль/л.
 - c. Не дивлячись на фототерапію, рівень гемоглобіну між 110 та 130 г/л і концентрація білірубину зростає понад 8,5 г/л.
 - d. Рівень білірубину складає 340 мкмоль/л або висока ймовірність того, що за наявної швидкості зростання буде досягнутий рівень 340 мкмоль/л.
 - e. Має місце прогресуюча анемія при адекватному контролі рівня білірубину за допомогою інших методів (наприклад, фототерапії).
5. Потворне замінне переливання крові проводиться за тих же показань, що і перше переливання. До прийняття остаточного рішення про проведення замінного переливання крові необхідно призначити інтенсивну фототерапію.

C. Кров для замінного переливання..

1. **Використовується** (<7 денного віку) опромінену відновлену цільну кров (гематокритне число 45-50), отриману із ер. маси та свіжої замороженої плазми у розчині цитратфосфаттлюкози (СПД). Під час підготовки до родів новонародженого, якому може бути необхідне переливання крові, важливе значення має співпраця між акушерами та банком крові.
2. **При наявності резусної форми гемолітичної хвороби**, за умови підготовки крові до пологів, необхідно підібрати O(I) тип із негативним резус-фактором та перехресною пробою матері. У випадку пошуку крові після пологів, береться кров із перехресною пробою до дитини.
3. **ABO несумісність.** Кров має бути O(I) типу із негативним резус-фактором або із сумісним резус фактором матері" і дитини, та перехресною пробою до матері та дитини, а також мати низький титр природного походження В-клітинних та А-клітинних антитіл. Звичайно, клітини O(I) типу використовують із плазмою АВ для забезпечення відсутності А-клітинних та В-клітинних антитіл.
4. У інших випадках ізоімунної гемолітичної хвороби, кров не повинна містити сенсibilізуючих антигенів й має пройти перехресну пробу по відношенню до матері.
5. При неімунній гіпербілірубінемії тип крові та перехресна проба підбираються по відношенню до плазми та еритроцитів крові дитини.
6. Замінне переливання крові звичайно проводиться у подвійному об'єму крові дитини і має назву двохоб'ємне переливання. Якщо об'єм крові дитини складає 80 мл/кг, то для проведення двохоб'ємного переливання необхідно
. Рекомендована тривалість замінного переливання становить 1 годину.

11. Після заміни кожного децилітра кров необхідно обережно перемішати для того, щоб запобігти осадженню еритроцитів і вливанню анемічної крові в кінці переливання 160 мг/кг крові. Це дає змогу замістити 87% крові дитини новою кров'ю.

D. Методика замінного переливання крові

1. Переливання крові проводять коли дитина знаходиться під випромінювальним обігрівачем із сервоконтролем із встановленими засобами контролю кров'яного тиску та функції серця. Мають бути наготові обладнання та персонал для реанімаційних заходів, а також встановлені засоби для внутрішньовенних вливань, щоб у разі необхідності можна було швидко почати введення глюкози або медикаментів. Ноги та руки дитини мають бути відповідним чином зафіксовані.

2. До дитини має бути приставлений помічник, який зобов'язаний вести облік об'ємів крові, спостерігати за дитиною, та перевіряти життєві ознаки.
3. Концентрація глюкози у крові із розчином CPD має складати приблизно 300 мг/дл. Після закінчення переливання крові ми вимірюємо рівень глюкози у крові для визначення гіпоглікемії «віддачі».
4. Вимірювання рівня кальцію та рН крові, призначеної для переливання, дає змогу визначити термін зберігання крові понад 7 діб та спрогнозувати метаболічні порушення після обмінного переливання.
5. Кров має бути нагріта до температури 37С.
6. Використовується стерильна методика. Застарілий, сухий пупковий канатик може бути пом'якшений марлею, змоченою фізіологічним розчином, що полегшить визначення місцезнаходження вени та встановлення катетеру. У випадку забрудненого канатика, або порушення стерильності, ми проводимо обробку оксациліном та гентаміцином протягом 2-3 діб.
7. У більшості випадків ми проводимо замінне переливання за допомогою двохтактного методу, введенням катетеру на *глибину* у пупкову вену, яке тільки б давало змогу провести вільне замінне переливання. Встановлення катетеру у серце може викликати аритмію (див. главу 36 щодо встановлення катетеру пупкової вени).
8. Ізоволюметричне замінне переливання крові (одночасне забирання крові із пупочної артерії та подача нової крові у пупочну вену) може краще переноситися малими, ослабленими та із водянкою дітьми.
9. Якщо встановити катетер до пупкової вени неможливо, то замінне переливання крові . проводять через центральний катетер, введений через антекубітальну ямку або у стегнову вену через підшкірну вену ноги.
10. При двохтактному методі кров забирається рівними дозами, які нормально переносяться дитиною. В основному це 5 мл для дітей масою до 1500 г, 10 мл для дітей масою 1500-2500 г, 15 мл для дітей масою 2500-3500 г та 20 мл для дітей масою понад 3500 г.

Швидкість обміну та величина рівної дози мають незначний вплив на ефективність видалення білірубіну, однак менші рівні об'єми та повільніший обмін відрізняються меншим навантаженням на серцево-судинну систему.

12. Після замінного переливання продовжують фототерапію і рівень білірубіну вимірюють через кожні 4 години.
13. Після закінчення замінного переливання, навколо вени необхідно накласти кисетний шовковий шов і видалити кінці шовного матеріалу. Подібна локалізація вени полегшить проведення наступного обмінного переливання крові.
14. Після видалення катетеру кінці навколо канатика мають бути щільно затягнуті приблизно на одну годину. Дуже важливо не забути ослабити цей вузол через одну годину, оскільки у протилежному випадку можливий некроз шкіри.

Е. Ускладнення замінного переливання крові

1. **Гапокальціємія та гіпомагніємія.** Цитрат у складі розчину CPD крові зв'язує іони кальцію та магнію. Гіпокальціємія, пов'язана із замінним переливанням крові може мати серцеві та інші ефекти. Загалом ми не призначаємо кальцієвих добавок крім випадків, коли електрокардіограма (ЕКГ) та клінічні оцінки вказують на гіпокальціємію. Зниження рівня магнію, пов'язане із обмінним переливанням крові, загалом не викликає клінічних проблем.
2. **Гіпоглікемія.** Високий вміст глюкози у CPD крові може стимулювати секрецію інсуліну та викликати гіпоглікемію через 1-2 години після переливання. Рівень глюкози у крові спостерігається протягом декількох годин після переливання і дитини може бути необхідне внутрішньовенне вливання глюкози .

3. **Кислотно-основний баланс.** Цитрат у складі CPD крові може перетворюватися здоровою печінкою на луг, що може викликати віддалений метаболічний алкалоз. Якщо дитина дуже слабка і не в змозі підтримувати метаболізм цитрату, то він може викликати значний ацидоз.
4. **Гіперкаліємія.** При зберіганні еритроцитів в них може сильно підвищуватися рівень калію, однак промивання клітин перед відновленням свіжою замороженою плазмою видаляє надлишок калію. Промивання деякими іншими методами (наприклад рідиною для промивання клітин IBM) може викликати гіпокаліємію. Якщо кров зберігалася понад 24 години, то перед її застосуванням краще перевірити рівень калію.
5. **Серцево-судинна система.** Перфорація судин, емболізація (повітрям або згустком), вазоспазм, тромбоз, інфаркт, аритмія, перевищення об'єму та зупинка серця.
6. **Кровотечі.** Тромбоцитопенія, дефіцит фактору системи згортання крові.
7. **Інфекції.** Бактеріємія, гепатит, цитомегаловірус, ВІЛ (СНІД) та малярія
8. **Гемоліз.** Можливі гемоглобінемія, широкий гемоліз, внутрішньосудинне виробництво серповидно-клітинних еритроцитів та смерть.
9. **Реакція «трансплантат проти хазяїна».** Попередити цю реакцію вдається за допомогою опромінення крові. Перед тим, як почали опромінювати донорську кров у дітей, яким проводилися множинні обмінні переливання крові, повідомлялися синдром минулого макулопапулярного висипання, еозинофілія, лімфопенія та тромбоцитопенія без інших ознак імунодефіциту. В основному ці симптоми не розвивалися у реакцію «трансплантат проти хазяїна».

10. **Інші порушення.** Гіпотермія, гіпертермія та можливість некротичного ентероколіту.

ІХ. Інші способи лікування

А. Послаблення кишково-печінкової циркуляції. У немовлят, які годуються грудним молоком або штучними сумішами, із рівнем білірубіну понад 255 мкмоль/л, оральне призначення агару значно збільшує ефективність та скорочує необхідну тривалість фототерапії. Фактично тільки оральний прийом агару має такий же ефект, як і фототерапія щодо зниження рівня білірубіну. Хоча оральне призначення агару більш ощадний спосіб лікування гіпербілірубінемії, у наших відділеннях ми широко не використовуємо такої форми терапії.

С. Гальмування виробництва білірубіну. Металопротопорфірінам (тобто цинкові та олов'яні протопорфірини) притаманна здатність повністю гальмувати гемоксигназу, - першого ферменту, який перетворює геми на білірубін. Ці сполуки використовуються для лікування гіпербілірубінемії при позитивній реакції Кумбса АВО несумісності та пацієнтів із синдромом Кріглера-Найяра типу І. Крім того, одна доза олов'яного мезопорфіріну, яка дається дитині відразу після народження, може суттєво запобігати розвитку гіпербілірубінемії та знижувати необхідну тривалість фототерапії серед недоношених (30-36 тижнів) новонароджених грецької національності. Однак такі сполуки поки що експериментальні і не призначені для стандартного використання.

Д. Гальмуючий гемоліз. Високі дози внутрішньовенного імуноглобіну застосовуються для зниження рівня білірубіну у немовлят із ізоімунної гемолітичною хворобою. Механізм такої дії невідомий, але імуноглобін може діяти за рахунок зв'язування Fc рецепторів ретикулоендотеліальних клітин, перешкоджаючи таким чином зв'язуванню із цими рецепторами та розпаду навантажених антитілами еритроцитів. Подібна терапія у нашому відділенні для контролю гіпербілірубінемії не використовується.

Х. Пряма та зв'язана гіпербілірубінемія Зв'язаний білірубін є наслідком порушення виведення зв'язаного білірубіну із гепатоцитів до дванадцятипалої кишки. Це захворювання проявляється при рівнях зв'язаного білірубіну понад 34 мкмоль/л або частці зв'язаного білірубіну понад 15% від загального рівня білірубіну. Таке перевищення може бути пов'язане із гепатомегалією, спленомегалією, блідим калом та темною сечею. Зв'язаний білірубін може знаходитися у сечі, а незв'язаний - ні. Найбільш поширений термін цього відхилення холестаза, який має на увазі затримку зв'язаного білірубіну, жовчних кислот та інших компонентів жовчі.

А. Диференційна діагностика

1. Пошкодження клітин печінки (нормальні жовчні каналі)

а. Токсична дія. Основною причиною збільшення рівня зв'язаного білірубіну у неонатальних відділах інтенсивної терапії є надлишкове внутрішньовенне годування новонароджених із низькою масою. Це явище вважається непов'язаним із парентеральним веденням ліпідів. Холестаза можуть викликати сепсис та ішемічний некроз.

б. Інфікування. Вірусне: гепатити (В, ні-А, ні-В, А?), гігантклітинна трансформація печінки

новонароджених, краснуха, цитомегаловірус, герпес, вірус Епштейна-Бара, Коксаківірус, аденовірус, ЕСНО-віруси 14 та 19. Бактеріальне: сифіліс, *Escherichia coli*, гемолітичні стрептококи групи В, *Listeria*, *Staphylococcus*, туберкульоз. Паразити: *Toxoplasma*.

с. Метаболічні фактори. Дефіцит альфа-1-антитрипсину, кистозний фіброз, галактоземія, тирозинемія, гіперметіонемія, фруктоземія, накопичувальні хвороби (Гоше, Німана-Піка, глікогеноз IV типу, хвороба Вольмана), синдром Рейтера, Дубіна-Джонсона, хвороба Білера, синдром Цельвегера, ідіопатичний цироз, порфірія, гемохроматоз, трисомія 18.

2. Надмірне білірубінове навантаження (синдром згущення жовчі). Спостерігається при сильному гемолітичному процесі, особливо у новонароджених, у яких був еритробластоз плоду, що лікувався внутрішньоматковими переливаннями. Крім того у немовлят з екстракорпоральною мембранною оксигенацією (ЕСМО) часто спостерігається самообмежена холестатична жовтяниця. Холестаза може тривати до 9 тижнів і вважається наслідком гемолізу, який виникає під час ЕСМО.

3. Непрохідність жовчі (екстрагепатична або інтрагепатична атрезія жовчних протоків). Екстрагепатичний тип може бути ізольованим або пов'язаним із кистою жовчних протоків, трисомією 13 або 18, і поліспленією. Інтрагепатичний тип може біти пов'язаний із синдромом Олгіла, інтрагепатичною атрезією з лімфатичним набряком (синдром Егеніза, асимптомна недостатність інтрагепатичних жовчних протоків, констипаційна ацидемія, кіста жовчних протоків, стеноз жовчних протоків, розрив жовчних протоків, збільшення лімфатичних вузлів, гемангіома, пухлина, панкреатична кіста, синдром застою жовчі та кистозний фіброз.

4. У неонатальних відділеннях інтенсивної терапії найбільш поширеними причинами збільшення зв'язаного білірубіну є (у порядку зменшення поширеності): надмірне годування, ідіопатичний гепатит, атрезія жовчних протоків, дефіцит альфа-1-антитрипсину, внутрішньоматкове інфікування, кіста жовчних протоків, галактоземія та збільшення білірубінового навантаження внаслідок захворювання печінки.

Діагностичні аналізи та лікування

1. Оцінка на гепатомегалію, спленомегалію, петехіальне висипання, хоріоретиніт та мікроцефалію.
2. Оцінка ураження печінки та її функції за допомогою вимірювання рівня глутамат-оксалоацетат-трансамінази сироватки (SGOT), глутамат-піруват-трансамінази сироватки (SGOT), лужної фосфатази, протромбінового часу (НІЧ), частково тромбoplastинового часу (ЧТПЧ) та концентрації альбуміну у сироватці.
3. Необхідно припинити надмірне годування дитини амінокислотами. Якщо це була причина, то функція печінки поступово відновиться.
4. Зробити аналізи на бактеріальне, вірусне та внутрішньоматкове інфікування.
5. Провести аналіз сироватки на дефіцит альфа-1-антитрипсину.
6. Аналізи амінокислот у сечі та сироватці
7. Аналіз сечі на глюкозу та відновлені сполуки
8. Якщо всі відомі причини виключені, то необхідно диференціювати ідіопатичний неонатальний гепатит від таких порушень жовчних протоків, як інтрагепатична атрезія або гіпоплазія жовчних протоків, кіста загального жовчного протоку, синдром застою жовчі, екстрагепатична атрезія жовчних протоків, гіпоплазія та атрезія загального жовчного протоку.
 - a. Для виключення можливості кисти або пухлини холедоуху проводиться черене ультразвукове обстеження.
 - b. Гепатобіліарне сканування у якості наступного етапу візуалізації біліарного деревами проводимо за допомогою дізопропілімінодіацетилю технецію (Tc 99 m).
 - c. Якщо зазначений у попередньому пункті метод недоступний, то можна проводити дослідження за допомогою аналізу калу з йод-131 (бенгангальський рожевий)
 - d. Може бути встановлено назодуоденальний катетер для взяття 2-годинних проб протягом 24 годин. Якщо жовч відсутня, то призначають лікування фенобарбіталом 5 мг/кг/добу протягом 7 днів із повторним взяттям зразків дуоденальної рідини. е. Якщо зразки дуоденальної рідини, результати сканування та ультразвукового обстеження вказують на відсутність екстрагепатичної обструкції, проводиться чрезшкірна голкова біопсія печінки. Якщо результати біопсії також вказують на відсутність екстрагепатичної обструкції, то доцільне уважне спостереження за дитиною протягом періоду віддалених наслідків. Інколи мають місце певні ознаки як захворювання жовчного протоку, так і хвороби клітин печінки, а патологоанатомічне обстеження не може вказати конкретний діагноз.

і. Якщо ж ультразвукове обстеження, сканування та зразки рідин вказують на екстрагепатичну обструкційну хворобу, то дитині необхідно провести експлоративну лапаротомію, холангіограму та відкрити біопсію печінки для встановлення точного діагнозу.

д. Якщо діагноз екстрагепатичної обструкційної хвороби виключити не можна, дитина направляється на ретельне обстеження, оскільки хірургічна терапія кисти загального жовчного протоку та гепатоportoентеростомія мають тим кращий прогноз, чим раніше їх проведення.

XI. Водянка Цей термін використовується для опису генералізованого підшкірного набряку у плоду та новонароджених. Водянка часто супроводжується асцитом та випотом у порожнину перикарду і (або) у плевральну порожнину. Тут буде обговорюватися водянка плоду, оскільки раніше гемолітична хвороба була основною причиною водянки як у новонароджених, так і у плоду. Однак, внаслідок зниження випадків резусної сенсibiliзації, тепер основними причинами водянок стали неімунні стани.

A. Етіологія. Патогенез водянок включає анемію, серцеву недостатність, зменшення колоїдного онкотичного тиску (гіпоальбумінемія), збільшення проникності капілярів, асфіксія та порушення перфузії плаценти. Існує загальна, хоча і не обов'язків, зв'язок між ступенем анемії, рівнем сироваткового альбуміну та наявністю водянки. Зв'язок між тяжкістю водянки та об'ємом крові у дитини відсутній. У більшості дітей із водянкою відмічається нормальним об'єм крові (80 мг/кг).

1. Гематологічний фактор пов'язаний із хронічною внутрішньоматковою анемією (10% випадків). Ізоімунногемолітична хвороба (наприклад резус на несумісність), гомозиготна альфа-таласемія, гомозиготний дефіцит Г-6-ФД, хронічний вилив крові плоду у кровотік матері, крововилив від одного близнюка до другого, геморагія, тромбоз, недостатність кісткового мозку (хлорамфенікол, інфікування матері вірусами *Parvoviridae*), руйнування кісткового мозку (хвороба Гоше), лейкемія.

2. Серцево-судинний фактор є наслідком серцевої недостатності (20% випадків)

a. Порушення ритму. Блокада серця, суправентрикулярна тахікардія, тріпотіння передсердь.

b. Значне захворювання серця. Недорозвиненість лівих відділів серця, аномалія Епштейна, *truncus arteriosus*, міокардит (вірус Коксаки), ендокардіальний фіброеластоз, кардіальна пухлина (рабдоміома), тромбоз серця, артеріо-венозна комунікація, передчасне закриття овального отвору, генералізована артеріальна кальцифікація, передчасна реструктуризація овального отвору.

3. Нирковий фактор (5% випадків). Нефроз, тромбоз ниркової вени, ниркова гіпоплазія, непрохідність сечі.

4. Інфекція (8% випадків). Сифіліс, краснуха, цитомегаловірус, вроджений гепатит, герпес вірус, аденовірус, токсоплазмоз, лептоспіроз, вірус *Parvoviridae*, американський трипаносомоз.

5. Легеневий фактор (5% випадків) Вроджений хілоторакс, грижа діафрагми, пульмонарна лімфангіектазія, кистозний аденоматоїдний порок розвитку, інтраторакальні пухлини.

6. Плацента та пуповина (рідкі випадки). Хорангіома, тромбоз пупкової вени, артеріовенозні пороки розвитку, тромбоз хоріоїальної вени, справжні вузли пуповини, стискання пуповини, хоріокарцинома.

7. Стани матері (5% випадків). Токсемія, діабет, тиреотоксикоз.

8. Шлунково-кишковий тракт (5% випадків). Меконієвий перитоніт, атрезія, внутрішньомат-ковий заворот кишок.

9. Хромосомний фактор (10% випадків). Синдром Тьорнера, трисомія 13,18,21, триплоїдія, ануплоїдія.

10. Інші причини (10% випадків). Гідрома. Пухлина Вільмса, ангіома, тератома, нейробластома, патології розвитку центральної нервової системи, синдром амніотичних тяжів, лізосомні хвороби накопичення, вроджена міотонічна дистрофія, скелетні дефекти (недостатній остеогенез, хондрогенез, гіпофосфатазія, летальна карликовість, вроджена аміоплазія), синдром Нунан, плід із відсутністю серця, відсутність венозного протоку, тромбоз ниркової вени, гідрома.

11.Невідомої етіології (20% випадків).

B. Діагностика. Вагітні жінки із багатоводдям, важкою анемією, токсикозом або ізоімунним захворюванням мають направлятися на ультразвукове обстеження плоду. Якщо має місце водянка плоду, ретельне дослідження за допомогою ультразвукографія або ендокардіографія плоду у реальному масштабі часу може допомогти знайти причину і розробити правильне лікування. Накопичення рідини у порожнині перикарду або асцитної рідини може бути першою ознакою майбутньої водянки у резус-сенсibiliзованого плоду, дослідження має проводитися по напрямкам, вказаним у пункті А для водянки плоду. Загалом дослідження включають:

Визначення групи крові матері та реакція Кумбса, а також аналіз титрів еритроцитних антитіл, підрахунок формених елементів крові та еритроцитарного показника, електрофорез гемоглобіну,

еритроцитів плоду, VDRL, аналіз вірусних інфекцій та токсоплазмозу, швидкість осадження еритроцитів, тест на вовчак.

Лікування новонароджених. Приблизно половина немовлят, у яких позитивна реакція Кумбса була пов'язана із резусною гемолітичною хворобою, будуть мати незначний гемоліз і гіпербілірубінемію (рівень білірубіну у пуповині 68 мкмоль/л і рівень гемоглобіну 140 г/л). Таким дітям лікування взагалі буде не потрібне або буде потреба лише у фототерапії. Приблизно у четвертій частини немовлят із резусною гемолітичною хворобою буде мати місце анемія, рівень гемоглобіну менше 140 г/л і гіпербілірубінемія (рівень білірубіну у пуповині 68 мкмоль/л). Мазок крові буде показувати підвищену кількість ретикулоцитів та еритроцитів із ядрами. У таких дітей може відмічатися тромбоцитопенія а дуже збільшена кількість формених елементів крові. У них збільшені печінка та селезінка і їм необхідно проводити раннє заміне переливання крові та фототерапію .

У дітей із ізоімунною гемолітичною анемією на 12 тижні життя може розвиватися дуже гостра фізіологічна анемія, яка буде вимагати переливання крові. Сьогодні досліджується еритропоетин для попередження пізньої анемії. Терапія високими дозами внутрішньовенного гамма-імуноглобуліну є експериментальний спосіб лікування резусної гемолітичної хвороби.

D. Профілактика. Попередити імунну гемолітичну хворобу новонароджених може виключення впливу на вагітну жінку чужих еритроцитарних антигенів. Виключення необов'язкових переливань крові та медичних процедур, які мають ризик черезплацентного проходження крові, дасть змогу уникнути сенсibilізації. Сьогодні попередження резусної гемолітичної хвороби досягається призначенням імуноглобуліну **Rho(D) (рогам)** вагітним жінкам із негативним резус-фактором, у яких відсутня сенсibilізація. Призначення звичайно робиться на 28 тижні вагітності і повторно протягом 72 годин після пологів. Іншими показаннями до призначення імуноглобуліну **Rho(D)** (або до його використання у підвищених дозах) є профілактика після абортів, амніоцентез, взяття зразків хоріальних ворсин та черезплацентне переливання крові. Інтересно, що *ABO несумісність* між матір'ю та плодом забезпечує захист від сенсibilізації матері з негативним резус-фактором, можливо за рахунок того, що материнські антитіла виводять еритроцити, плоду, із материнського кровотоку до того як вони зітнуться із лімфоцитами, що виробляють антитіла.

XIII. ABO гемолітична хвороба новонароджених. Після попадання резусного імуноглобуліну, ABO несумісність є найбільш поширеною причиною гемолітичної хвороби новонароджених у Сполучених Штатах.

A. Етіологія. Причиною є реакція між А-клітинним та В-клітинними антитілами і антигенами А або В проти еритроцитів плоду або новонародженого. Така ситуація спостерігається тільки, коли у жінок із О(І) групою крові народжується дитина із кров'ю групи А(ІІ) або В(ІІІ), оскільки у цьому випадку у матері виробляються А- або В-клітинні антитіла IgG (імуноглобулін G) класу, які перетинають плаценту. Якщо ж у матері група крові А або В, то у неї виробляються А-або В-клітинні антитіла IgM (імуноглобулін M) класу, які не перетинають плаценту. Поєднання групи О(І) у матері та групи А(ІІ) або В(ІІІ) у дитини трапляється у 15% вагітностей у Сполучених Штатах. Тільки у п'ятій частини немовлят такої комбінації груп крові (або 3% від всіх новонароджених) у майбутньому розвинеться сильна жовтяниця. Деякі бактеріальні вакцини, наприклад, правцеві токсини або пневмококова вакцина, мають А- і В-клітинні сполуки у культуральному середовищі, що може бути пов'язаним із значним гемолізом у новонароджених із групою крові А(Н) або В(ІІІ), народжених від матерів із О(І) групою крові за умови введення їм таких вакцин. Нові препарати вакцин зазначені, як такі, що не містять А- і В-клітинних сполук.

В. Клінічний прояв. У ситуації, коли у матері О(І) група, а у дитини А(ІІ) чи В(ІІІ) група крові, жовтяниця розвивається протягом перших 24 годин життя. Приблизно у 50% випадків жовтяниця виникає у дитини, яка є результатом перших пологів жінки. Однак це не є прогностичним фактором рецидиву такого стану під час наступних пологів. У більшості немовлят із ABO несумісністю, існують А-клітинні або В-клітинні антитіла на їх еритроцити, але значна ABO гемолітична хвороба новонароджених розвивається лише у незначній частини

таких дітей. У дітей може відмічатися низька концентрація антитіл до еритроцитів, відповідно, їх антитіла не визначаються за допомогою елюційних методів або позитивної прямої антиглобулінової реакції (реакція Кумбса). Із збільшенням концентрації антитіл, спочатку їх вдається визначати за допомогою елюційних методів і потім реакцією Кумбса. Хоча у всіх немовлят із ABO несумісністю у тій чи іншій мірі проявляється гемоліз, сильний гемоліз в основному пов'язаний із позитивним

результатом прямої реакції Кумбса на еритроцитах дитини. Якщо мають місце інші причини неонатальної жовтяниці, то АВО несумісність вносить свій внесок у збільшення виробництва білірубину. У немовлят із значною АВО несумісністю буде мати місце збільшення кількості сфероцитів на мазках крові та підвищена кількість ретикулоцитів. Еритроцити новонароджених із АВО несумісністю можуть відрізнятися підвищеною осмотичною резистентністю та аутогемолізом, а також спадковим сфероцитозом (HS). Аутогемоліз, як і спадковий сфероцитоз, не вдається скоригувати глюкозою. Діагностиці спадкового сфероцитозу загалом допомагає аналіз родинної історії та віддалених подій.

С. Лікування. Після визначення групи крові та реакція Кумбса на зразках пупкового канатика новонародженого від матері із O(I) групою, для попередження сильної гіпербілірубінемії необхідно встановити моніторинг рівня білірубину та забезпечити ранній початок терапії. Однак такий підхід може відрізнятися невисокою фінансовою ефективністю, оскільки у більшості новонароджених жовтяниця не розвивається і фототерапія необхідна буде лише 10% дітей із позитивним результатом прямої реакції Кумбса на АВО сумісність. При відсутності стандартних аналізів для всіх немовлят, народжених від матерів із O(I) групою, лікарі мають покладатися на клінічне спостереження ранніх ознак жовтяниці у дітей. У цьому випадку успішність результату буде залежати від уважності лікаря і цей метод ненадійний у випадку немовлят, які належать до рас, пігментація шкіри яких утруднює діагностику жовтяниці. Раціональним компромісом може бути вимірювання рівня білірубину через 12 годин після народження, визначення групи крові по пупковому зразку та реакція Кумбса для всіх немовлят негроїдної та азійської раси, матері яких мають O(I) групу. Немовлята, матері яких мають O(I) групу, при показаннях до ранньої виписки (протягом 24 годин), мають оцінюватися на АВО сумісність і батьки мають бути попереджені відносно можливої жовтяниці. У багатьох дітей має місце початкове зростання рівня білірубину із наступним стрімким зниженням до норми. При використанні критеріїв виникнення реус-них захворювань, дитині призначається непотрібне їй лікування. Питання про фототерапію та замінне переливання крові, висвітлені у розділі УІВ. Повідомлялися випадки ядерної жовтяниці при АВО несумісності. Якщо необхідне замінне переливання крові, має братися кров O(1) групи із таким же реус-фактором, що і у дитини та із низькими титрами A(II) та B(III) клітинних антитіл. Ми часто використовуємо клітини O групи із яких отримана ресуспензія у АВ плазмі. Необхідності у допологовій діагностиці або лікуванні, а також у стимуляції ранніх пологів немає.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

- 1. Серед аномалій розвитку та положення жовчного міхура переважають:**
 - А. аномалії кількості або будови
 - В. аномалії положення
 - С. аномалії розмірів
 - Д. аномалії форми
 - Е. всі відповіді вірні
- 2. Атрезії жовчовивідних шляхів не властиве:**
 - А. прогресуюче збільшення розмірів печінки
 - В. ознаки портальної гіпертензії
 - С. поступове зменшення жовтяниці шкіри і склер
 - Д. парез кишечника і збільшення розмірів живота
 - Е. стан дитини порушений
- 3. Фактор, що не відіграє основної ролі в етіології жовчнокам'яної хвороби:**
 - А. дисхолія печінкового генезу
 - В. несприятливі соціальні умови
 - С. застій жовчі
 - Д. запальні зміни в жовчному міхурі
 - Е. вірної відповіді немає
- 4. Фактор, що не відіграє ролі в патогенезі холелітіазу:**
 - А. посилення виділення в жовч холестерину
 - В. зменшення синтезу жовчних кислот
 - С. дисбактеріоз кишечника
 - Д. гіперсекреція муцину слизовою оболонкою жовчного міхура
 - Е. гемолітична анемія
- 5. Найбільш характерна для дитячого віку стадія жовчнокам'яної хвороби:**
 - А. фізико-хімічна
 - В. хірургічна
 - С. латентна
 - Д. клінічна
 - Е. всі відповіді вірні
- 6. Які фактори не виявляють в сироватці крові хворих на хронічний гепатит В?**
 - А. HBsAg
 - В. HBeAg
 - С. HBeAg
 - Д. HbcAg
 - Е. вірної відповіді немає
- 7. Найбільш ймовірний наслідок гострого гепатиту типу В?**
 - А. одужання
 - В. носійство HBsAg
 - С. формування хронічного гепатиту
 - Д. формування цирозу печінки
 - Е. розвиток жовчнокам'яної хвороби
- 8. Найбільш ймовірний шлях інфікування гепатитом С?**
 - А. переливання крові та її продуктів
 - В. сексуальні контакти
 - С. побутові контакти
 - Д. професійні контакти
 - Е. всі перераховані вище
- 9. Як часто гострий гепатит С трансформується в хронічну форму?**
 - А. у 10%

- B. у 25%
- C. у 50%
- D. у 75%
- E. ніколи

10. **Фактор, що не є серологічним маркером вірусного гепатиту С ?**

- A. HCVAbIgG
- B. HCVAbIgM
- C. HCV РНК
- D. HbsAb
- E. вірної відповіді немає

11. **Який фактор обов'язково присутній у сироватці крові при гострому гепатиті В?**

- A. HCVAbIgG
- B. HCVAbIgM
- C. HCV РНК
- D. HbsAg
- E. всі перераховані вище

12. **Укажіть ступінь активності хронічного вірусного гепатиту, не передбачену класифікацією:**

- A. мінімальна
- B. м'яка
- C. виражена
- D. тяжка
- E. вірної відповіді немає

13. **Профілактичну вакцинацію проти гепатиту В в Україні проводять?**

- A. одноразово у віці 3 міс
- B. дворазово в 3 і 6 міс
- C. триразово у віці 0,3 і 5 міс
- D. триразово, починаючи з 1 року, з інтервалом між щепленнями 1 рік
- E. не проводять

14. **Проявом якого синдрому є підвищення активності в сироватці крові АсАТ і АлАТ?**

- A. холестазу
- B. цитолізу
- C. печінково-клітинної недостатності
- D. мезенхімально-запального
- E. вірної відповіді немає

15. **Проявом якого синдрому є підвищення активності в сироватці крові лужної фосфатази?**

- A. холестазу
- B. цитолізу
- C. печінково-клітинної недостатності
- D. мезенхімально-запального
- E. всі відповіді вірні

16. **Проявом якого синдрому є зниження активності в сироватці крові холінестерази?**

- A. холестазу
- B. цитолізу
- C. печінково клітинної недостатності
- D. мезенхімально-запального
- E. всі відповіді вірні

17. **Проявом якого синдрому є гіпергаммаглобулінемія, гіперідисімуноглобулінемія?**

- A. холестазу
- B. цитолізу
- C. печінково-клітинної недостатності

- D. мезенхімально-запального
- E. вірної відповіді немає

18. Захворювання, не спричинене обтяженою спадковістю?

- A. первинний біліарний цироз
- B. хвороба Вільсона—Коновалова
- C. синдром Жильбера
- D. хвороба недостатності альфа-Антитрипсину печінки
- E. правильної відповіді немає

19. Для якого захворювання характерне збільшення вмісту в сироватці крові некон'югованого білірубіну (непрямої фракції)?

- A. хронічний гепатит
- B. синдром Дабіна—Джонсона
- C. синдром Жильбера
- D. синдром Ротора
- E. для всіх перерахованих вище

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ:

- 1-С
- 2-В
- 3-А
- 4-С
- 5-Д
- 6-Д
- 7-С
- 8-А
- 9-Д
- 10-Д
- 11-Д
- 12-В
- 13-В
- 14-В
- 15-А
- 16-С
- 17-Д
- 18-С
- 19-С

Література

1. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я, 10-й перегляд. – Всесвітня організація охорони здоров'я., 1998. – 685с.
2. Наказ «Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтятиця новонароджених», Київ.- 2006. -31 с.
3. Чистова Л.В. Новая классификация хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994) и основные принципы их патогенетической терапии //Российский весник перинатологии и педиатрии. – 1997. - №3. – С.55-61.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 704с.
5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. 432с.
6. Учайкин Ф.В., Ковалев О.Б., Чередниченко Т.В. Комбинированная терапия хронических гепатитов В и С у детей // Педиатрия. – Спецвыпуск. – 2001. – С.58-62.
7. Учайкин Ф.В., Чередниченко Т.В., Ковалев О.Б. Лечение острых и хронических вирусных гепатитов у детей по программе протокола // Педиатрия. – Спецвыпуск. – 2001. – С.54-57.
8. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение // Учебное пособие для интернов и врачей, ООО «Лебедь», Донецк. – 2002. – 166с.
9. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G. et al. Lamivudine and alfa interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. Gut 2000; 46:P.562-8.
10. Pol S., Michel M., Brechot C. Immunotherapy of hepatitis B virus (HBV) chronic infection. European experience // Proceedings of International

Symposium on viral hepatitis beyond the millennium. – 1999. – 9-10
Desember. Leuven, Belgium. – P.99-104.

11.Gordon SC. Antiviral therapy for .chronic hepatitis B and C. Postgrad.
Med; 2000; 97: 198.

12.Gow P., Mutimer D. Treatment of chronic hepatitis. BMJ 2001. - 323.
- P. 1164-1167.

13.Sherman M. The magagement of chronic viral hepatitis: a Canadian
concensus conference 2004 // Can. J. Gastroenterol. – 2004. – N18(12). – P.
715-28.

14.Kobak G. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enchensed
response in children 5 years old or younger // J.Pediatr. - 2004. - N145(3). -
P.340-5.

15.Veenstra D., Sullivan SD., Lewis G., Green J., Patel K. Cost-
effectiveness of peginterferon alfa-2a (40KD) compared to lamivudine for the
treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B in the UK. Presented at the
ISPOR meeting, May 15-18 2005. Washington DC.

16.Jonas MM., Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB,
et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N. Engl.
J. Med., 2002; 346. - P.1706-1713.

17.Flink HJ, van Zonneveld M, Hasen BE, de Man RA, Schalm SW,
Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic
hepatitis B: HbsAg Loss is Assotiated with HBV Genotipe, Am.J.Gastroenterol,
2006; 101 (2). - P.297-303.

18.Lau GK, Piratvisuth T., Luo KX, et al. Peg-interferon alfa-2a,
lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B.
N.Engl. J. Med, 2005; 352 (26). - P.2685.

1. Критерії виписки з стаціонару

Жовтяниця - візуальний прояв гіпербілірубінемії. Білірубін - один з кінцевих продуктів катаболізму протопорфіринового кільця гема, - накопичуючись в організмі у великій кількості, викликає жовте забарвлення шкіри, слизових оболонок.

Основною причиною підвищення рівня білірубину навіть у здорового дитяти після народження є підвищене його утворення (137-171 мкмоль/кг/сут., тобто в 2-3 рази більше, ніж у дорослих) із-за коротшої тривалості життя еритроцитів з фетальним гемоглобіном (70-90 днів - у новонароджених і 100-120 днів - у дорослих), але певне значення мають і тимчасова недостатність глюкуронілтрансферазної активності печінки, екскретующій материнські гормони дитини та підвищена (в порівнянні з дорослими) ентеро-гепатогенна циркуляція білірубину (причому частка білірубину з кишечника уникає її за рахунок відкритої аранцієвої протоки). Здатність печінки здорового новонародженого кон'югувати білірубін різко збільшується до 4-го дня життя (досліди на новонароджених мавпах), хоча досягає рівня дорослих лише до 6-12-ої нед. життя. Білірубін -антиоксидант і здатен запобігати надлишковому перекисному окисленню ліпідів, що, вкінце, корисно в умовах оксидантного стресу відразу після народження.

На відміну від **транзиторної (фізіологічної)** жовтяниці новонароджених, гіпербілірубінемії, що є ознакою хвороб (**патологічні жовтяниці**), вимагають лабораторного обстеження і терапії, мають одну або декілька характерних рис:

- є при народженні або з'являються в першу добу або на другому тижні життя;
- поєднуються з ознаками гемолізу (анемія, високий ретикулоцитоз у мазку крові - ядерні еритроїдні форми, надлишок сфероцитів - +++, +++++), блідістю, гепатоспленомегалією;
- тривають більше 1 тиж. у доношених та 2 тиж. - у недоношених дітей;
- протікають хвилеподібно (жовтизна шкіряних покривів і слизових оболонок наростає по інтенсивності після періоду її зменшення або зникнення);
- темп приросту (наростання) некон'югованого білірубину (НБ непрямої білірубін) складає >9 мкмоль/л/ч (0,5 мг%/ч) або 137 мкмоль/л/сут. (8 мг%/сут.);
- рівень НБ в сироватці пуповинної крові - >60 мкмоль/л (3,5 мг%) або 85 мкмоль/л (5 мг%) - в перших 12 ч життя, 171 мкмоль/л (10 мг%) - на 2-у добу життя, максимальні величини НБ в будь-яку добу життя перевищують 221 мкмоль/л (12,9 мг%);
- максимальний рівень билирубиндиглюкуронида (БДГ, прямої білірубін) - >25 мкмоль/л (1,5 мг%).

Доцільно підкреслити:

- фізіологічна жовтяниця - діагноз виключення патологічних жовтяниць;
- у дітей з патологічними жовтяницями тільки по клініко-анамнестичним даним (тобто без залучення додаткових лабораторних досліджень) поставити правильний діагноз можна лише не більше ніж у 10-15% випадків.

Класифікація неонатальних жовтяниць за патогенезом:

Спадкові	Придбані
Підвищена продукція білірубіну	
<p>1. <i>Ерит роцит арні мембранопат ії</i> (мікросфероцитоз, еліптоцитоз та ін.)</p> <p>2. <i>Ерит роцит арні ензимдефіцит и</i> (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази, гексокінази, природжена еритропоетична порфірія та ін.)</p> <p>3. <i>Гемоглобінопат ії</i> - дефекти структури (серповидно-клітинна анемія, М-гемоглобінемії та ін.) і синтезу гемоглобіну (б-, в-, Е-в-, г-таласемії), гема (природжені еритропорфірії)</p>	<p>1. <i>Гемоліт ична хвороба новонароджених</i> як наслідок аллоімунного конфлікту плоду і матери</p> <p>2. <i>Секвестрація крові – крововиливи</i> (кефалогематома, під апоневроз, у мозок, у внутрішні органи, екхимози та і ін.), гемангіоми</p> <p>3. <i>Синдром крові, що заковтнут а</i></p> <p>4. <i>Поліцитемія</i></p> <p>5. <i>Гемоліз від ліків</i> (вітамін К, пеніцилін, сульфаніламід; окситоцин матери та і ін.)</p> <p>6. <i>Підвищена ент ерогепатогенація білірубіну</i> (пілоростеноз, жовтяниця грудного вигодовування, непрохідність кишечника та і ін.)</p> <p>7. <i>Вітамін Е-дефіцит на анемія та неонатальний пікноцитоз</i></p> <p>8. <i>Іммунопатологічні хвороби матери:</i> аутоімунна гемолітична анемія, червоний вовчак</p>
Знижений кліренс білірубіну (печінкові жовтяниці)	
<p>1. <i>Дефект захвату білірубіну гепатомі</i> (хвороба Жільбера)</p> <p>2. <i>Дефект и кон'югації білірубіну</i> (синдроми Кріглера-Наджара I і II типу, Люцей -Дрискола)</p> <p>3. <i>Дефект и екскреції білірубіну з гепатомі</i> (синдроми Дубіна-Джонса, Ротора)</p> <p>4. Симптоматичні при гіпотиреозі,</p>	<p>1. <i>Дефіцит и гормонів</i> (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм) або їх надлишок (жовтяниця материнського молока)</p> <p>2. <i>Енергетична і водна депривація</i> (жовтяниця грудного вигодовування)</p> <p>3. <i>Інфекційні гепатити</i></p> <p>4. <i>Токсичні гепатити</i> (сепсис, отруєння, медикаментозні)</p>

<p>галактоземії, фруктоземії, гіперметіонінемії, гіпераммоніемії та ін.</p>	<p>5. <i>Повне парент еральне годування</i></p>
<p>Обструктивні (механічні жовтяниці) (обструктивна дитяча холангіопатія)</p>	
<p>1. <i>Ат резія або гіпоплазії позапечінкових ж овчовивідних шляхів</i> фетального типу - синдромальні аномалії жовчних шляхів у поєднанні з іншими вадами розвитку(синдром Алажілля, «норвезький холестаза», трісомії по 13-ій, 18-ій, 21-ій парам аутосом, лепречаунізм)</p> <p>2. <i>Сімейні, несиндромальні холест ази</i> (Байлера, Мак-Елфреша, з лімфедемой «північноамериканських індійців»)</p> <p>3. <i>Симпт омат ичні холест ази при спадкових хворобах</i> - муковісцидозі, дефіциті альфа-антитрипсина, гемохроматозі, гістіоцитозі Х, хворобі Німанна-Піка, гликогенній хворобі, печінково-цереброренальному синдромі (синдром Цельвегера), адреногенітальному синдромі із-за дефіциту Зр-гідрооксістероїддегідрогенази</p> <p>4. <i>Холест ази з розширенням внут рішньопечінкових ж овчних шляхів</i> (хвороба Каролі, поліцистная хвороба, природжений фіброз печінки)</p>	<p>1. <i>Ат резія або гіпоплазії позапечінкових ж овчних шляхів</i> із-за перинатального гепатиту.</p> <p>2. <i>Внут рішньопечінкові ат резії і гіпоплазії ж овчних шляхів</i> при перинатальному гепатиті різної етіології, а також первинному біліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті, реакції «трансплантат - проти господаря», відторгненні пересащеної печінки.</p> <p>3. <i>Ст еноз спільної ж овчної прот оки</i> або її кіста.</p> <p>4. <i>Холедохоліт іаз.</i></p> <p>5. <i>Здавлення пухлинами т а іншими ут вореннями.</i></p> <p>6. <i>Синдром згущення ж овчі, синдром «ж овчної пробки».</i></p> <p>7. <i>Транзит орний холест аз в структурі токсичного гепатиту і поліорганної недостатності при ССЗВ; ятрогенний при переливанні препаратів крові, тривалих парентеральному годуванні та антибактеріальній терапії (і масивній!), катетеризації пупкової вени</i></p>
<p>Жовтяниці змішаного генезу з домінуванням одного з компонентів</p> <p>1. <i>Транзит орна ж овт яниця новонародж ених</i></p> <p>2. <i>Неонат альна ж овт яниця недоношених</i></p> <p>3. <i>Сепсис</i></p> <p>4. <i>Внут ріут робні інфекції (ціт омегалія, т оксоплазмоз, ліст ериоз т а ін.)</i></p>	

Клініко-лабораторна класифікація неонатальних жовтяниць

I. Жовтяниці з непрямою гіпербілірубінемією

1. Гемолітичні анемії:

- а) гемолітична хвороба новонароджених;
- б) спадкові мембранопатії, гемоглобінопатії і еритроцитарні ферментопатії;
- в) придбані (інфекційні, медикаментозні, мікроангіопатичні).

2. Поліцитемія.

3. Гематоми та синдром крові, що заковтнута.

4. Діти від матерей з цукровим діабетом.

5. Спадкові:

а) дефекти кліренсу білірубину;

б) симптоматичні при гіпотіреозі та інших ендокринопатіях, галактоземії, фруктоземії та інших аномаліях обміну речовин.

6 Знижене видалення білірубину з кишечника і підвищена кишково-печінкова циркуляція білірубину:

а) жовтяниця грудного вигодовування;

б) жовтяниця від материнського молока;

в) жовтяниця при пілоростенозі;

г) жовтяниця при меконіальному ілеусі;

д) жовтяниця при непрохідності кишечника.

II. Жовтяниці з прямою гіпербілірубінемією (з домінуванням в сироватці крові БДГ), але із стільцем звичайного кольору

1. Гепатити (вірусні, бактерійні, паразитарні, грибкові, токсичні).

2. Спадкові аномалії обміну речовин (галактоземія, фруктоземія, тірозинемія, синдром Дубіна-Джонса, Ротора, Бейлера, гликогенова хвороба IV типу, кістофіброз, хвороби накопичення).

III. Жовтяниці з прямою гіпербілірубінемією і знебарвленим стільцем різного ступеня вираженості (холестатические жовтяниці)

1. Повна внутрішньопечінкова атрезія жовчних шляхів (без або з гепатитом):

а) нормальні позапечінкові жовчні шляхи;

б) гіпоплазія позапечінкових жовчних шляхів;

в) повна позапечінкова атрезія жовчних шляхів.

2. Повна атрезія позапечінкових жовчних шляхів:

а) нормальна кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів;

б) знижена кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів.

3. Гіпоплазія позапечінкових жовчовивідних шляхів:

а) нормальна кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів;

б) знижена кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів.

4. Гепатит без аномалій жовчовивідних шляхів.

5. Синдром згущення жовчі (синдром «жовчної пробки»), холелітаз.

6. Кіста жовчної протоки або здавлення ззовні жовчовивідних шляхів.

7. Муковісцидоз та дефіцит альфа-1-антитрипсина.

Також клінічно доцільно класифікувати жовтяницю новонародженого за часом її появи:

- **Рання жовтяниця**, яка з'являється до 36 годин життя дитини. Жовтяниця, що з'явилася в перші 24 години – це завжди ознака патології.
- **„Фізіологічна” жовтяниця**, що проявляється після 36 годин життя дитини та характеризується підвищенням рівня загального білірубіну сироватки крові не вище 205 мкмоль/л. Така жовтяниця найчастіше зумовлена особливостями розвитку та метаболізму новонародженого в цей період життя. „Фізіологічна” жовтяниця може мати як неускладнений, так і ускладнений перебіг, тому вимагає ретельного спостереження за станом дитини. Ускладнена „фізіологічна” жовтяниця – це фізіологічна жовтяниця, перебіг якої може супроводжуватись зміною стану дитини.
- **Пролонгована (затяжна) жовтяниця**, що визначається після 14 дня життя у доношеного новонародженого та після 21 дня життя у недоношеної дитини.
- **Пізня жовтяниця**, яка з'являється після 7 дня життя новонародженого. Ця жовтяниця завжди вимагає ретельного обстеження.

Методика клінічного обстеження та оцінки жовтяниці

Колір шкіри

- Огляд на наявність жовтяничного забарвлення шкіри слід проводити, коли дитина повністю роздягнена, за умови достатнього (оптимально денного) освітлення. Для цього здійснюється легке натискання на шкіру дитини до рівня підшкірної основи.

Поширеність жовтяничного забарвлення шкіри

- Для оцінки етапності появи жовтяниці та кореляції з рівнем білірубіну в сироватці крові доцільно використовувати модифіковану шкалу Крамера (Рис. 1).



Зона	1	2	3	4	5
ЗБС (мкмоль/л)	100	150	200	250	Більше 250

Цей малюнок показує, що жовтяниця спочатку з'являється на обличчі, з подальшим поширенням у напрямку до кінцівок дитини, відображаючи ступінь зростання рівня білірубину у сироватці крові. Поруч з малюнком наведені орієнтовні показники рівня білірубину.

Альтернативою використанню візуальної оцінки за шкалою Крамера може бути визначення рівня білірубину шкіри методом транскутанної білірубінометрії (ТКБ).

При виявленні забарвлення шкіри дитини в зонах 3-5 рекомендується обов'язкове визначення загального білірубину сироватки крові (ЗБС) або ТКБ.

Час появи жовтяниці та її важкість

- Жовтяниця, яка з'явилася в перші 24 години життя дитини, завжди є ознакою патології, тому цим новонародженим слід негайно розпочати фототерапію та одночасно визначити рівень білірубину сироватки крові.
- Також серйозними ознаками небезпеки є поширення жовтяничного забарвлення на зону 4 на другу добу життя дитини та на зону 5 після 48 годин (Таблиця 1).

Вік дитини (годин)	Локалізація жовтяниці	Висновок
24	Будь-яка	„Небезпечна” Жовтяниця
24-48	Кінцівки	
> 48	Ступні, п'ясти рук	

Таблиця 1. Критерії „небезпечної” жовтяниці новонародженого (ВООЗ, 2003 ISBN 92 4 154622 0)

При появі симптомів „небезпечної” жовтяниці необхідно негайно розпочати проведення фототерапії (Додаток 3), не дочекуючись отримання результату загального білірубіну сироватки крові.

Відомості, що використовуються для диференціального діагнозу жовтяниць у новонароджених (ОСЬКИФ., 1991)

Інформація	Значення
Клінічні дані	
<p><i>Сімейний анамнез</i> У батьків або старших дітей в сім'ї - в анамнезі жовтяниця або анемія У старших дітей в сім'ї була неонатальна жовтяниця У старших дітей в сім'ї діагностовані хронічні хвороби печінки або муковісцидоз, галактоземія, тірозінемія, гіперметіонінемія, синдром Кріглера-Наджара, дефіцит альфа-1-антитрипсина</p> <p><i>Материнський анамнез</i> Неясні хвороби під час вагітності</p> <p>Цукровий діабет</p> <p>Ліки, що приймаються під час вагітності</p> <p><i>Анамнез пологів</i> Вакуум-екстрактор, акушерські щипці Окситоцин в пологах</p>	<p>Можна передбачити спадкові гемолітичні анемії або дефекти кліренсу білірубіну Можна передбачити гемолітичну хворобу новонароджених Всі поєднуються з неонатальною гіпербілірубінемією</p> <p>Слід обговорювати природжені інфекції - краснуха, цитомегалія, герпес, токсоплазмоз, сифіліс, гепатит В і ін. Підвищена частота неонатальних жовтяниць у дітей від матерів, страждаючих діабетом</p> <p>Сульфаніламід, нітрофуран, антималярійні препарати можуть викликати гемоліз еритроцитів у дитини з дефіцитом Г-6-ФД еритроцитів</p> <p>Підвищена частота кефалогематом і неонатальних жовтяниць Підвищена</p>

<p>Відстрочення перев'язки пуповини</p> <p>Низькі оцінки за шкалою Апгар</p> <p><i>Анамнез дит ини</i> Затримка відходження меконію або рідкий стілець</p> <p>Калорійне навантаження</p> <p>Блювота</p> <p><i>Огляд дит ини</i> Затримка внутрішньоутробного розвитку</p> <p>Розміри голови</p> <p>Кефалогематома</p> <p>Плетора</p> <p>Блідість</p> <p>Петехії</p>	<p>частота гіпербілірубінемій у поєднанні з гіпонатрієміями, набуханням еритроцитів</p> <p>Підвищена частота поліцитемії та гіпербілірубінемії</p> <p>Підвищення частоти жовтяниць у дітей, що народилися в асфіксії</p> <p>Підвищена ентерогепатогена циркуляція білірубіну. Слід обговорювати різні види кишкової непрохідності (атрезії, меконіальна пробка, хвороба Гіршпрунга, кільцевидна підшлункова залоза, та ін.), гіпотіреоз</p> <p>Недолік калорій погіршує кон'югацію білірубіну</p> <p>Слід підозрювати кишкову непрохідність, сепсис, галактоземію, пілоростеноз; все асоціюється з гіпербілірубінемією</p> <p>Діти часто поліцитемичні та жовтуші</p> <p>Мікроцефалія або гідроцефалія можуть бути обумовлені внутрішньоутробними інфекціями і асоціюватися з жовтяницею</p> <p>Позасудинна кров може асоціюватися з гіпербілірубінемією Поліцитемія</p> <p>Підозра на гемолітичну анемію</p> <p>Потрібно підозрювати, що це причина жовтяниці, внутрішньоутробних інфекцій, сепсису або важкої гемолітичної хвороби</p> <p>Омфаліт та сепсис можуть викликати</p>
---	--

<p>Зміни пуповинного залишку або довкола пупка Гепатоспленомегалія</p> <p>Зміни очей</p> <p>Пупкова грижа</p> <p>Природжені аномалії</p>	<p>жовтяницю</p> <p>Викликає підозру на гемолітичну хворобу новонароджених або внутрішньоутробні інфекції</p> <p>Виявлення хоріоретиніта дозволяє передбачати внутрішньоутробну інфекцію</p> <p>Слід виключити гіпотиреоз, якщо є пролонгована жовтяниця</p> <p>Жовтяниця зустрічається з підвищеною частотою у дітей з хромосомними аномаліями</p>
<p>Лабораторні дані</p>	
<p><i>Мат еринські</i> Група крові і непрямий тест Кумбса Сірологічні реакції</p> <p><i>Дитина</i> Гемоглобін</p> <p>Кількість ретикулоцитів</p> <p>Морфологія еритроцитів</p> <p>Кількість тромбоцитів</p> <p>Кількість лейкоцитів</p> <p>Швидкість осідання еритроцитів</p>	<p>Необхідні для оцінки можливості АВО- або Rh -несумісності</p> <p>Для виключення природженого сифілісу</p> <p>Анемія - підстава для підозри на гемолітичну хворобу або масивні геморагії. Гемоглобін вищий за 220 г/л асоціює з підвищеною частотою жовтяниць</p> <p>Ретикулоцитоз - підозра на гемолітичну хворобу новонароджених</p> <p>Фрагментовані еритроцити бувають при ДВС. Сфероцитоз - підстава для підозри на АВО-гемолітичну хворобу або спадковий сфероцитоз</p> <p>Тромбоцитопенія типова для інфекцій.</p> <p>Виражені лейкопенія або лейкоцитоз, зрушення лейкоцитарної формули вліво, співвідношення палочкоядерних/сегментоядерних нейтрофілів >0,2 типова для інфекцій</p> <p>Збільшення >5 мм/ч в перші 48 ч життя може вказувати на інфекцію або АВО- гемолітичну хворобу</p>

Прямий білірубін	Підвищений рівень може бути не тільки при інфекціях, але і важких формах гемолітичної хвороби новонароджених
Імуноглобулін М підвищений	Підйом указує на інфекцію
Група крові і прямий тест Кумбса	Необхідні для оцінки можливості АВО- і Rh-несовместимости з матерью
Рівень карбоксигемоглобіну	Підвищений рівень може бути слідством гемолітичної хвороби або внесудинних геморагій
Аналіз сечі	Присутність редукуючих речовин викликає підозріло на галактоземію

Клінічний стан новонародженого

При появі жовтяниці слід оцінювати клінічний стан дитини:

- Ступінь адекватності дитини, активність рефлексів
- Адекватність грудного вигодовування, яке повинне відбуватися не рідше 8 разів на добу
- Стан тургору шкіри та вологість слизових оболонок
- Розміри печінки та селезінки
- Частоту сечовипускань та характер сечі

У новонароджених із жовтяницею вкрай важливо стежити за появою симптомів, що свідчать про гостре ураження центральної нервової системи (білірубінова енцефалопатія):

- Поява загальмованості, сонливості, в'ялості та пригнічення смоктального рефлексу на ранніх стадіях ураження центральної нервової системи
- Підвищена дратівливість, м'язова гіпертонія, крик високої тональності, можливе підвищення температури в більш пізньому періоді
- На незворотних стадіях у дитини відмічається опістотонус, судоми, апное, монотонний пронизливий крик, глибокий ступор або кома

Фактори ризику, що впливають на рівень білірубіну та важкість жовтяниці

При оцінці новонародженого з жовтяницею необхідно брати до уваги різні фактори, які можуть вплинути на підвищення рівня білірубіна в сироватці крові:

1. Недоношеність

2. Крововиливи (кефалогематома, геморагії шкіри)
3. Недостатнє харчування, часте блювання
4. Різке зниження маси тіла дитини
5. Наявність генералізованої інфекції
6. Несумісність крові матері та дитини за групою та резус фактором
7. Спадкова гемолітична анемія або гемолітична хвороба

Важливо також оцінювати фактори ризику розвитку гострого ураження центральної нервової системи (білірубінова енцефалопатія):

1. Неонатальна асфіксія
2. Ацидоз
3. Недоношеність
4. Гострий гемоліз
5. Неадекватна терапія неонатальної жовтяниці або її відсутність
6. Гіпоальбумінемія

Основні принципи обстеження та лікування новонародженого з жовтяницею

Дослідження на допологовому етапі та в ранньому післяпологовому періоді

- На антенатальному етапі усім вагітним жінкам слід визначити групу та резус-належність крові.
- негайно після народження дитини від матері з Rh-негативною приналежністю слід взяти кров з пуповини новонародженого для визначення групи крові та її резус-належності. Якщо у дитини визначається резус-позитивна приналежність крові, слід додатково провести пряму пробу Кумбса та визначити рівень білірубіну з набраної пуповинної крові. Нормальний показник рівня білірубіну в пуповинній крові – до 50 мкмоль/л
- При народженні дитини від жінки з невідомою групою та резус-приналежністю крові в дитини слід взяти кров з пуповини для визначення її групи та резус-приналежності, прямої проби Кумбса та рівня білірубіну.
- При народженні дитини від жінки з групою крові 0 (I) та резус-негативною приналежністю слід взяти кров з пуповини новонародженого для визначення групи крові. Якщо у дитини визначається будь-яка група крові, окрім 0 (I), слід додатково визначити її резус-приналежність та рівень білірубіну.

Догляд за новонародженим з неонатальною жовтяницею

Принципи догляду за новонародженим з неонатальною жовтяницею повністю відповідають положенням, викладеним в Протоколі медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. При цьому особливу увагу слід приділяти дотриманню теплового захисту дитини.

Рекомендується оглядати новонародженого як мінімум кожні 8-12 годин під час знаходження в медичній установі для раннього виявлення жовтяниці.

Забезпечення частоти годування грудьми принаймні 8 -12 разів на добу без нічної перерви дозволяє знизити ризик розвитку дефіциту калорій та / або дегідратації дитини і, таким чином, посилення гіпербілірубінемії. **Водночас, оральне призначення новонародженим з жовтяницею води або глюкози не запобігає розвитку гіпербілірубінемії та не зменшує рівня білірубіну сироватки.**

При неможливості забезпечення адекватного грудного вигодовування доцільно догодувати дитину зцідженим грудним молоком.

У разі, якщо кількість отриманого грудного молока не може забезпечити необхідний добовий об'єм рідини (Таблиця 2), можливе внутрішньовенне призначення рідини.

Таблиця 2. Загальна добова потреба в рідині доношених новонароджених (вигодовування і / або внутрішньовенне введення) (ВООЗ, 2003 ISBN 92 4 154622 0)

День життя	1 - й	2 - й	3 - й	4 - й	5 - й	6 - й	7 - й і старше
Мл / Кг маси тіла	60	80	100	120	140	150	160 і більше

Використання медикаментозної терапії

На сьогодні немає науково-доказової бази для рутинного застосування медикаментозних препаратів в лікуванні неонатальної жовтяниці.

Новонароджений з рівнем білірубіну пуповинної крові більше 50 мкмоль/л

1. Необхідно повторно визначити загальний білірубін сироватки крові (ЗБС) не пізніше ніж через 4 години після народження та розрахувати погодинний приріст рівня білірубіну.
2. Надалі рекомендується проводити лабораторне обстеження в залежності від клінічного стану дитини.

Новонароджений з ранньою або „небезпечною” жовтяницею

1. Необхідно негайно розпочати фототерапію [В] (Додаток 3).
2. Одночасно з початком фототерапії провести забір крові для визначення ЗБС.
3. У випадку, якщо при народженні дитини її група крові, резус-приналежність та пряма проба Кумбса не визначалися, слід провести дані дослідження.

4. Рекомендується визначенні рівня гемоглобіну, гематокриту, а також підрахунок кількості еритроцитів та ретикулоцитів.
5. При наявності клінічних даних, що свідчать про інші захворювання, проводяться додаткові обстеження згідно відповідних протоколів.

Новонароджений з неускладненою „фізіологічною” жовтяницею

Результати клінічного обстеження

Жовтяниця з'являється з кінця другої доби, не переходить нижче пупкової лінії (зони 1-2 за шкалою Крамера)

Дитина активна, рефлексі фізіологічні, активний смоктальний рефлекс, температура тіла в нормі

Печінка та селезінка не збільшені

Сеча світла, кількість сечовипускань відповідає віку дитини, випорожнення забарвлені

Обстеження та лікування

1. При можливості – провести транскутанну білірубінметрію
2. Забезпечити адекватне грудне вигодовування
3. Забезпечити подальше спостереження та догляд за дитиною

Новонароджений з ускладненою „фізіологічною” жовтяницею

Результати клінічного обстеження

Жовтяниця з'являється з кінця другої доби та розповсюджується на ділянки нижче пупкової лінії та на кінцівки (зони 3-4 за шкалою Крамера)

Стан дитини може порушуватися у вигляді появи в'ялості, загальмованості, порушення рефлексів (в тому числі і смоктального рефлексу)

Печінка та селезінка можуть бути збільшені

Сеча світла, кількість сечовипускань відповідає віку, випорожнення забарвлені

Обстеження та лікування

При непорушеному стані дитини:

1. Визначити загальний білірубін сироватки крові
2. Вирішити питання про початок фототерапії на підставі Рис. 2 із
3. Забезпечити адекватне грудне вигодовування
4. Забезпечити подальше спостереження та догляд за дитиною

При порушеному стані дитини:

1. негайно розпочати фототерапію
2. Визначити загальний білірубін сироватки крові
3. Забезпечити адекватне грудне вигодовування
4. Забезпечити подальше спостереження та догляд за дитиною
5. Забезпечити виявлення та лікування супутніх захворювань

Новонароджений з пролонгованою (затяжною) та пізньою жовтяницею

Результати клінічного обстеження

Жовтяниця залишається більше 14 днів у доношених та більше 21 дня у недоношених без чіткої тенденції до зниження.

Або жовтяниця з'явилася після 7 дня життя

Стан дитини може бути задовільним або порушеним

Печінка та селезінка можуть бути збільшені

Можлива зміна забарвлення сечі та випорожнень

Обстеження та лікування

1. Визначити загальний білірубін сироватки та його фракції
2. При збільшенні печінки визначити АЛТ та АСТ
3. Провести контроль ваги новонародженого
4. Оцінити адекватність грудного вигодовування
5. Забезпечити подальше обстеження для виявлення неонатальної жовтяниці

Негайна госпіталізація новонародженого в наступних випадках:

1. Погіршення стану дитини
2. Загальний білірубін сироватки більше 200 мкмоль/л
3. Фракція прямого білірубіну більше 34 мкмоль/л (або більше 20% від рівня ЗБС)
4. Збільшення печінки або селезінки
5. Наявність темної сечі і / або знебарвленого стільця

У новонароджених, які знаходяться на виключно грудному вигодовуванні, жовтяниця може мати два піки підвищення білірубіну (між 4-5 та 14-15 днями). В таких випадках спостерігається сповільнене зменшення інтенсивності жовтяничного забарвлення шкіри, і жовтяниця може залишатися до 12 тижня життя дитини. Дана жовтяниця діагностується методом виключення у здорових доношених дітей при відсутності порушень загального стану. Така жовтяниця не потребує проведення медикаментозної терапії та припинення грудного вигодовування.

Фототерапія

Фототерапія, безумовно, є найбільш ефективним методом зниження рівня білірубіну у новонароджених з неонатальною жовтяницею. Своєчасна і правильно проведена фототерапія знижує потребу в замінному переливанні крові до 4% та зменшує вірогідність розвитку ускладнень неонатальної жовтяниці.

Показання до фототерапії та замінного переливання крові в залежності від рівня загального білірубіну в сироватці крові

Доношена новонароджена дитина без ознак гемолітичної хвороби (Рис. 2)

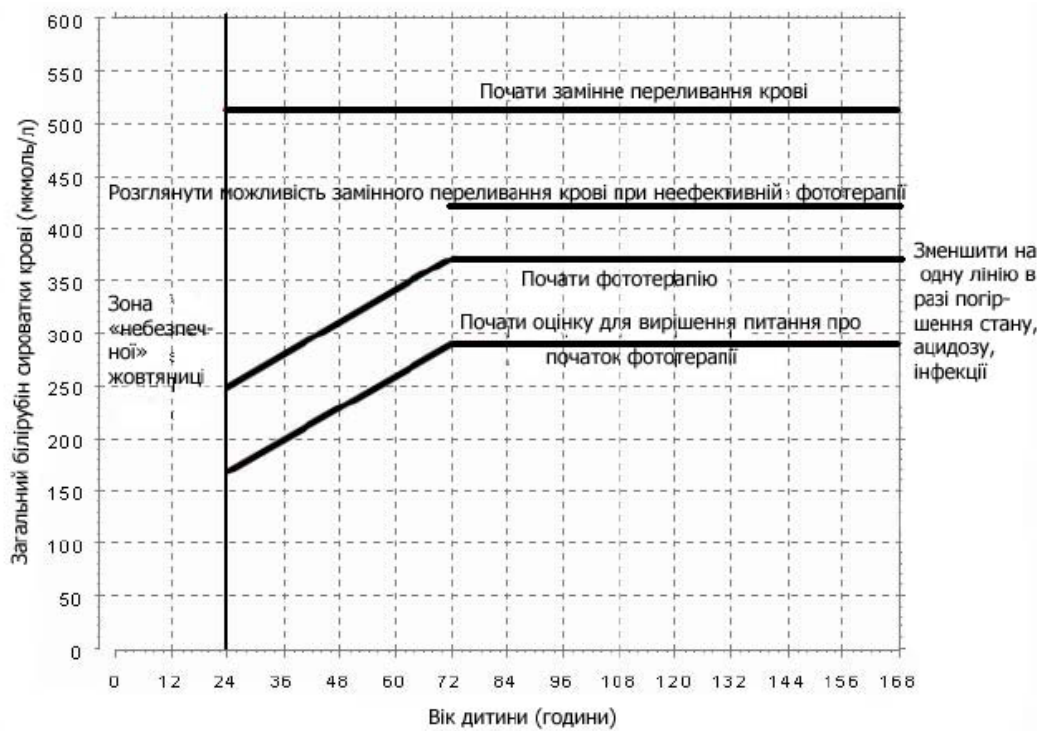


Рис. 2.

Показання для фототерапії та замінного переливання крові у доношеного новонародженого без ознак гемолітичної хвороби

Новонароджена дитина з ознаками гемолітичної хвороби або недоношений новонароджений (Рис.3)

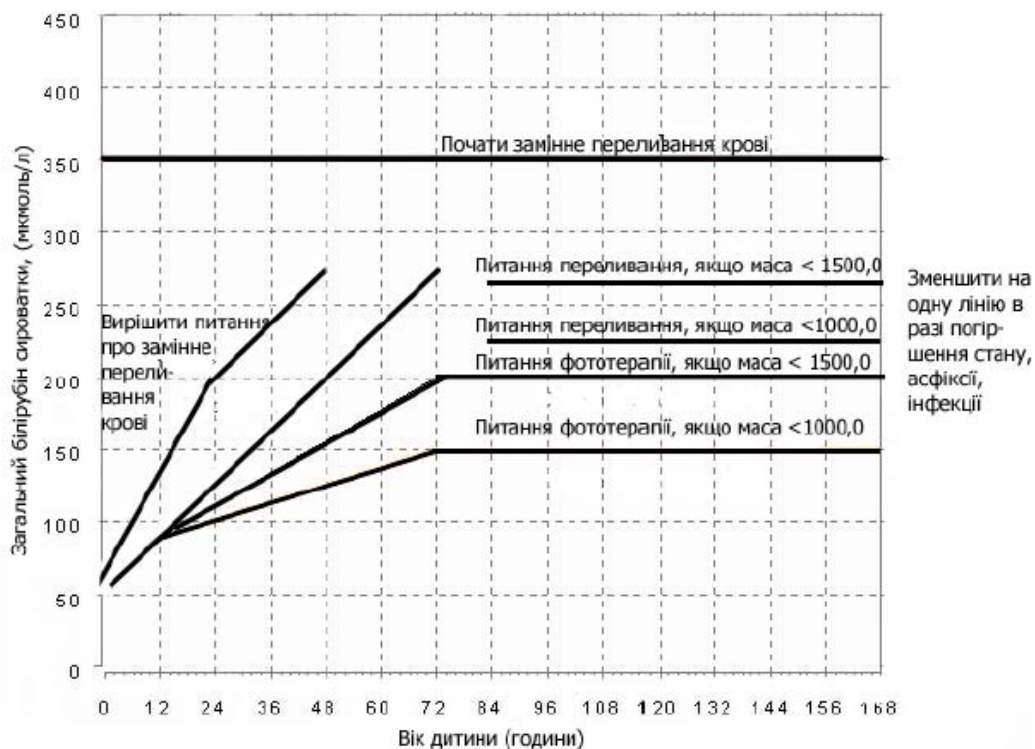


Рис. 3. Показання до фототерапії та замінного переливання крові у новонародженої дитини з ознаками гемолітичної хвороби або в недоношеного новонародженого

Здійснення моніторингу під час фототерапії

Необхідно проводити оцінку клінічного стану новонародженого з жовтяницею не рідше 3 разів на добу. При цьому слід пам'ятати, що:

1. Під час фототерапії відбувається швидке зникнення білірубину зі шкіри дитини, тому забарвлення шкіри не відтворює наявного рівня гіпербілірубінемії під час фототерапії і протягом 24 годин після її припинення
2. Під час фототерапії рекомендується підтримувати температуру тіла дитини в межах 36,5-37,5 С° та здійснювати її контроль кожних три години
3. Необхідно здійснювати контроль ваги дитини не рідше 1 разу на добу
4. Грудне вигодовування продовжити на вимогу без нічної перерви не рідше 8 разів на добу

Лабораторний контроль.

1. У випадку **ранньої та / або „небезпечної” жовтяниці** проводити повторне визначення загального білірубину сироватки крові через 4-6 годин після початку фототерапії, надалі – в залежності від результату ЗБС та клінічного стану дитини. В нормі фототерапія супроводжується зниженням загального білірубину сироватки на 20-35 мкмоль/л або зниженням інтенсивності приросту нижче рівня, що вимагає замінної трансфузії протягом 4-6 годин від початку фототерапії. В протилежному випадку слід розглянути питання про неефективність фототерапії, що проводиться, та перейти до інтенсивної фототерапії або замінного переливання крові
2. У випадку **ускладненої „фізіологічної” жовтяниці** або **продлонгованої (затяжної) жовтяниці** питання про повторне лабораторне обстеження вирішувати індивідуально в кожному випадку в залежності від клінічного стану дитини

Тривалість та припинення фототерапії.

Фототерапія у доношеного новонародженого припиняється у випадку отримання результату загального білірубину сироватки крові нижче рівня, вказаного на Рис. 2 згідно віку дитини та наявності або відсутності факторів ризику

Фототерапія у недоношеного новонародженого припиняється при утриманні результату білірубину нижче рівня, вказаного на Рис. 3 згідно віку дитини протягом як мінімум 12 годин

Питання про проведення замінного переливання крові вирішується у випадку неефективності фототерапії, розвитку клініки гострої білірубінової енцефалопатії або у випадку наростання загального білірубину сироватки крові до критичних рівнів (Рис. 2 і 3)

Проведення фототерапії у новонародженого

У випадку задовільного клінічного стану дитини фототерапію слід проводити за умов спільного перебування матері та дитини.

На сьогодні існують наступні методи проведення фототерапії:

1. Класична фототерапія за допомогою батареї ламп, яка є найбільш ефективною
2. Волоконно-оптична фототерапія за допомогою матрацика або пелюшки
3. „Інтенсивна” фототерапія з використанням кількох джерел світла
4. „Плямиста” фототерапія з використанням галогенних джерел світла

Практичні аспекти проведення фототерапії:

1. Лампа для проведення фототерапії встановлюється якомога ближче до дитини (згідно інструкції виробника)
2. Дитина повинна бути повністю роздягнена. Немає необхідності прикривати хлопчикам калитку світлонепроникною пов'язкою
3. Під час проведення фототерапії очі дитини захищають окулярами або світлонепроникною пов'язкою
4. При використанні одного джерела світла доцільно міняти положення тіла дитини (бажано після кожного годування) для того, щоб опромінювалася максимальна поверхня тіла новонародженого
5. Для отримання ефекту від фототерапії її слід проводити безперервно, окрім періодів годування дитини
6. При вираженій гіпербілірубінемії доцільно перейти до проведення інтенсивної фототерапії з використанням принаймні 2 джерел світла: лампа фототерапії та / або фотоматрасик. В разі відсутності кількох джерел світла для збільшення поверхні опромінювання можна закрити бокові стінки ліжечка або інкубатора фольгою або білою тканиною
7. Якщо під час проведення фототерапії дитина отримує інфузійну терапію або годується зцідженим грудним молоком, доцільно підвищити обсяг рідини, що вводиться, та / або молока на 10% від обсягу добової потреби (Таблиця 2) або на 0,5-1,0 мл/кг/год

Під час проведення фототерапії необхідно продовжити лікування основного або супутнього захворювання.

Під час проведення фототерапії необхідно звертати увагу на можливі її ускладнення для своєчасного їх усунення:

1. Діарея
2. Опіки
3. Дегідратація
4. Висипки на шкірі

Замінне переливання крові

Замінне переливання крові (ЗПК) показано у випадках:

1. Появи перших симптомів білірубінової енцефалопатії незалежно від рівня загального білірубіну сироватки крові.
2. Неефективності фототерапії, якщо рівень білірубіну перевищує значення, вказані на Рисунках 2 і 3. До прийняття рішення про ЗПК рекомендується застосовувати інтенсивну фототерапію

ЗПК проводиться, в основному, у новонароджених з гемолітичною хворобою з важким перебігом

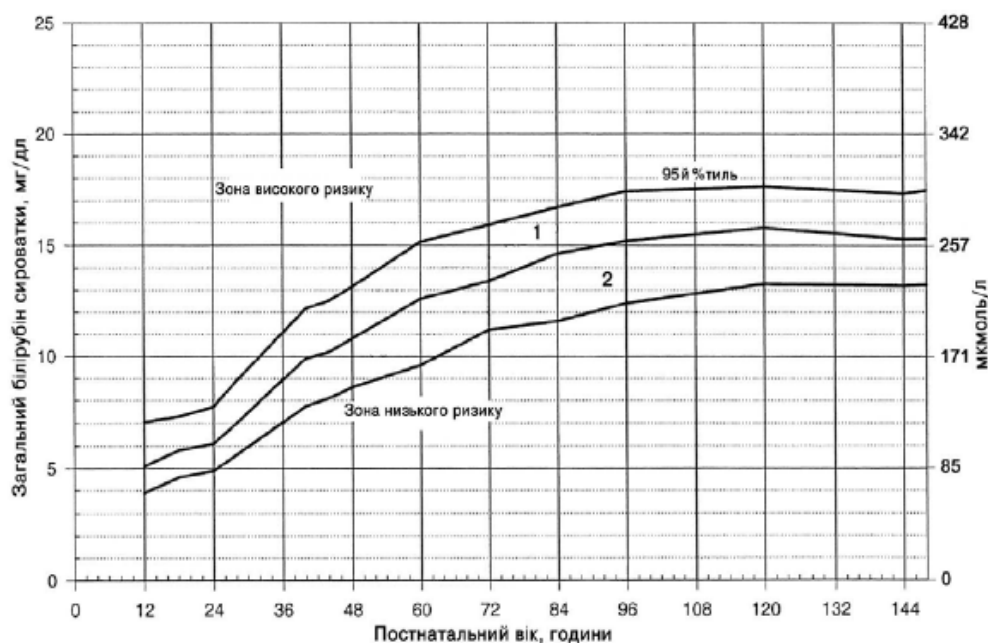
Прогноз та виписки

У випадку виписки дитини на 3 добу життя необхідно оглянути дитину вдома до досягнення дитиною 120 годин життя (5 діб).

При неускладненому протіканні „фізіологічної” жовтяниці, поширеності жовтяничного забарвлення шкіри не нижче пупкової лінії, хорошому клінічному стані дитини та налагодженому грудному вигодовуванні дитину може бути виписано додому під нагляд дільничного педіатра або сімейного лікаря.

При успішно проведеній фототерапії питання про виписку дитини з медичної установи може бути вирішено не раніше ніж через 24 години після завершення фототерапії та у випадку задовільного клінічного стану дитини, відсутності підвищення жовтяничного забарвлення шкіри після припинення фототерапії. Результат останнього вимірювання загального білірубіну сироватки крові (ЗБС) слід відмітити на номограмі (Рис. 4).

14



1 - зона високого проміжного ризику
2 - зона низького проміжного ризику.

Рис. 4. Номограма для визначення ризику розвитку значної гіпербілірубінемії (Bhutani)

Якщо фототерапія не проводилася, але на час ймовірної виписки жовтяничне забарвлення шкіри поширюється нижче пупкової лінії, слід визначити концентрацію загального білірубіну сироватки та відмітити значення на номограмі (Рис. 4).

Якщо результат ЗБС знаходиться в зоні високого ризику, або в зоні високого проміжного ризику при наявності у дитини супутніх факторів ризику, існує висока вірогідність перевищення рівнем білірубіну в найближчі дні 95-ї перцентилі, що може вимагати лікування. В такому разі слід відкласти виписку принаймні на 24 години або перевести новонародженого в неонатологічне відділення

Якщо результат ЗБС знаходиться в зоні низького ризику, вірогідність подальшого зростання гіпербілірубінемії мінімальна

Якщо результат ЗБС знаходиться в зоні проміжного ризику, слід враховувати наявність супутніх факторів ризику та вирішувати питання про виписку індивідуально

3.3. Рекомендована література

Основна

1. Шабалов Н.П. Неонатология : Учебн. пособие : В 2 т. / Н.П.Шабалов. — Т. I. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 608 с. : илл.

Додаткова

1. Медицина дитинства /За ред. П.С. Мощича. Навч.посібник у 4 т. – К.: Здоров'я, 1994.- Т.1. – С. 210-213.
2. Неонатологія. Клінічні лекції. –Вінниця, 2003. – Яблонь О.С., Рубіна О.С. – С. 9-10, с. 38 – 42.
3. Євтушенко С.К., Шитова О.П., Морозова Т.М. та ін. Гіпоксичні ушкодження головного мозку у новонароджених (Навчально-методичний посібник).- Київ: Інтермед, 2003.- С. 7-39.
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. – М.: Триада-Х, 2001. – 640 с.
5. Капітан Т.В. Пропедевтика дитячих хвороб з доглядом за дітьми. – Вінниця, 2003.- С. 137-149.

3.4. Орієнтовна карта для самостійної роботи з літературою по темі «...»

Основні завдання	Вказати	Відповіді
Вивчити:		
1.Етіологію		
2.Клініку		
3.Діагностику		
4.Диференційну діагностику		
5.Лікування		

3.5. Матеріали для самоконтролю:

А. Питання для самоконтролю:

1. Назвіть критерії «небезпечної» жовтяниці.
2. Назвіть фактори ризику розвитку гострого ураження центральної нервової системи при жовтяницію.
3. Який догляд за дитиною необхідно забезпечити під час проведення фототерапії?

Б. Тести для самоконтролю:

1. ..
2. ..

В. Задачі для самоконтролю:

1. Ситуаційна задача 1: Галина та Богдан

Галина народила Богдана після 41 тижня нормальної вагітності. Це була перша вагітність Галини; група крові Галини 0 (I), Rh- позитивної приналежності. Богдан при народженні не потребував реанімації; результати першого клінічного огляду були задовільними, і дитина залишилася з матір'ю на спільному перебуванні. Група крові Богдана була А (II). Через 8 годин на обличчі Богдана з'явилося жовтяничне забарвлення, і Галина сказала, що весь цей час дитина смоктала груди дуже погано.

Будь ласка, дайте відповіді на запитання відповідно до рекомендацій Протоколу:

1. Як Ви класифікуєте жовтяницю Богдана?
2. Що Ви будете робити в цьому випадку згідно Протоколу?
3. Які лабораторні обстеження показані Богдану при народженні, через 8 годин і надалі?
4. Яке лікування Ви порадите в цьому випадку?
5. Коли можна виписувати Богдана з лікарні?

2. Ситуаційна задача 2: Наталя і Софія

Це друга доношена вагітність Наталії. Група крові Наталії А (II), Rh- позитивної приналежності. Її донька Софія не потребувала реанімаційних заходів при народженні і результати клінічного огляду були задовільними. На другу добу життя у Софії визначалось жовтяничне забарвлення шкіри обличчя; Софія годувалась грудьми за вимогою та її клінічний стан був задовільним. На третю добу життя жовтяничне забарвлення шкіри поширилося до рівня пупкової лінії.

Будь ласка, дайте відповіді на запитання відповідно до рекомендацій Протоколу:

1. Як Ви класифікуєте жовтяницю у Софії?
2. Як Ви будете спостерігати за Софією з моменту її народження?
3. Які лабораторні обстеження слід провести при народженні Софії, на 2 і 3 доби життя та в наступний час?

4. Як Ви будете лікувати жовтяницю у Софії?
5. Коли можна виписувати Софію з лікарні?

3. Ситуаційна задача 3: Марія і Софія

Це перша нормальна вагітність Марії без ускладнень. Група крові Марії А(II) резус-позитивної приналежності. Її донька Софія народилась після 40 тижнів і 2 діб вагітності. Дитина не потребувала реанімаційних заходів при народженні. Софію оглянув неонатолог через 2 години після народження. Маса дитини була 3200 г., результати клінічного огляду – нормальні: Софія була рожевою, активною, не було кефалогематом і синців, печінка і селезінка були нормальних розмірів. Марія і Софія були переведені у відділення спільного перебування з рекомендацією грудного вигодовування на вимогу дитини. Софія була оглянута неонатологом на наступний день (ранком) через 26 годин після народження. Жовтяниця з'явилась на обличчі, дівчинка активно смоктала груди і Марія сказала, що вже погодувала дитину 7 разів з моменту народження. О 20:00 (через 38 годин після народження) мати сказала дитячій медичній сестрі, що вона помітила жовтяничне забарвлення на груді Софії. Неонатолог оглянула Софію у приміщенні з недостатнім освітленням і оскільки у кімнаті було холодно, Софія була роздягнена не повністю: дівчинка була в носках, сорочечці та прикрита легкою пелюшкою. Під час огляду Софія була активною, результату огляду були такі ж, як після народження, за винятком того, що жовтяниця поширилася на шкіру обличчя і грудної клітки. У період з 8:00 Софія годувалась тільки 4 рази, оскільки не вимагала більшої кількості годувань. Неонатолог призначила аналіз крові і визначення рівня білірубіна сироватки крові. Результати: еритроцити — $5,4 \times 10^{12}$, гемоглобін 180 г/л, лейкоцити — $8,5 \times 10^9$; рівень ЗБС — 160 мкмоль/л. Після лабораторного обстеження неонатолог призначив фототерапію: 4 години фототерапії з послідуною перервою на 2 години і порекомендував продовжити грудне вигодовування дитини за її вимогою. На наступний день (через 50 годин після народження) Софію знову оглянув неонатолог. Клінічний статус дитини залишався без змін, за винятком того, що жовтяничне забарвлення поширилося на шкіру живота і кінцівок. Неонатолог призначив продовжити фототерапію та розпочати введення активованого вугілля і внутрішньовенне введення рідини. Під час інфузії фототерапію було припинено, і Софія отримувала активоване вугілля, розчинене у воді. Відразу після інфузії фототерапію було розпочато знову, рівень білірубіна за результатами транскутанної білірубінометрії 180 мкмоль/л. На наступний ранок (через 74 години після народження) жовтяничне забарвлення шкіри відмічалось у тих же зонах, але інтенсивність забарвлення була меншою. Софія була активною, вигодовувалась грудьми 8 разів протягом попередньої доби, печінка і

селезінка були нормальних розмірів; стілець був забарвленим, сеча була солом'яного кольору.

Будь ласка, дайте відповіді на запитання відповідно до рекомендацій Протоколу:

1. Як Ви оцінили важкість жовтяниці? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь. Порівняйте з тим, що відбулося в випадку з Софією.
2. Які основні принципи ведення жовтяниці новонароджених? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь. Порівняйте з тим, що відбулося в випадку з Софією.
3. Які лабораторні обстеження були необхідні у випадку Софії? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь. Порівняйте з тим, що відбулося в випадку з Софією.
4. Чи можна виписувати Софію з лікарні? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь.

Правильні відповіді.

Запитання 1: Як Ви оцінили важкість жовтяниці? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь. Порівняйте з тим, що відбулося в випадку з Софією.

- Важкість жовтяниці оцінюють в залежності від часу появи жовтяниці, її локалізації (зони Крамера), а також клінічного стану дитини (активність дитини, наявність ознак інфекції, дихальні розлади, вигодовування, забарвлення сечі і стільця, розміри печінки та селезінки).
- Як рекомендовано клінічним протоколом, оцінку локалізації жовтяниці та інтенсивність жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок слід проводити кожні 8-12 годин.
- Жовтяниця Софії не може вважатися важкою, тому що:
 - o Жовтяниця з'явилась через 26 годин після народження Софії.
 - o Жовтяниця ніколи не визначалась на кінцівках Софії.
 - o Клінічний стан Софії був задовільним.
- У випадку з Софією:
 - o Медичні працівники не оглядали Софію згідно з рекомендаціями кожних 8-12 годин (огляд в динаміці був проведений тільки через 26 годин);
 - o Під час огляду Софія була частково одягнена (треба оглядати повністю роздягнену дитину);
 - o Освітлення під час огляду було недостатнім для якісної оцінки жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок.

Запитання 2: Які основні принципи ведення жовтяниці новонароджених? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь. Порівняйте з тим, що відбулося в випадку з Софією.

Оцінка анамнезу і факторів ризику:

- Оцінка локалізації жовтяниці та інтенсивність жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок слід проводити кожні 8-12 годин за умови достатнього освітлення, використовуючи шкалу Крамера.
- Щоденна оцінка клінічного стану дитини.

- Забезпечення належного грудного вигодовування дитини: не менше 8 раз на добу без нічної перерви.
 - Забезпечення теплового захисту.
 - Якщо жовтяниця з'являється в першу добу життя дитини незалежно від її локалізації, або виявляється на кінцівках на 2 і 3 добу, треба негайно провести визначення загального білірубіну сироватки крові (ЗБС) і розпочати фототерапію, не дочікуючись отримання результату.
 - У випадку з Софією:
 - o Софію не оглядали в першу добу життя, а огляд після 26 годин життя був проведений за умови недостатнього освітлення.
 - o Неонатолог призначив загальний аналіз крові і визначення ТКБ, не зважаючи на той факт, що на 2 добу життя дитини жовтяничне забарвлення шкіри виявлялось тільки в 1 і 2 зонах Крамера.
 - o Фототерапія була призначена неонатологом без адекватних показань.
 - o Фототерапія не була безперервною.
 - o Грудне вигодовування Софії не було адекватним (кількість грудного молока була недостатньою), але лікар не порекомендував збільшити кількість годувань.
 - o На третю добу дитині була призначена інфузійна. Під час проведення інфузії фототерапія і грудне вигодовування були припинені. .
- Висновок: Жовтяниця у Софії не потребувала лікування (фототерапії, ліків, інфузії). Необхідно було організувати виключно грудне вигодовування і збільшити частоту годувань.

Запитання 3: Які лабораторні обстеження були необхідні у випадку Софії? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь. Порівняйте з тим, що відбулося в випадку з Софією.

У випадку Софії не треба було проводити ніяких обстежень.

- За шкалою Крамера приблизний рівень білірубіна через 26 годин після народження Софії складав 100 мкмоль/л; через 38 годин після народження від складав 150 мкмоль/л; через 50 годин - 200 мкмоль/л і через 74 години після народження - 250 мкмоль/л.
- Оскільки група крові Марії А(II) резус-позитивної приналежності, а у Софії не визначалась патологічна жовтяниця, показань до призначення загального аналізу крові, визначення резус-належності крові Софії і теста Кумбса не було.

Запитання 4: Чи можна виписувати Софію з лікарні? Поясніть, будь ласка, Вашу відповідь.

- Через 3 доби після народження (74 години) клінічний стан Софії був задовільним, вона годувалась виключно грудьми 8 разів на добу і жовтяничне забарвлення шкіри зменшувалось.
- При використанні номограми Бутані результат ТКБ 180 мкмоль/л знаходився у зоні „низького проміжного ризику”, тому ризик розвитку важкої жовтяниці у Софії після її виписки із стаціонару відсутній.

- Софія може бути виписана з лікарні у разі:
 - o Якщо Марія буде про консультована з питань продовження виключно грудного вигодовування щонайменше 8 разів на добу, теплового захисту Софії, а також спостереження за локалізацією жовтяничного забарвлення шкіри Софії і активністю дитини. У разі, якщо у Софії виникнуть проблеми з вигодовуванням, або її клінічний статус погіршиться – слід негайно звернутися за медичною допомогою.
 - o Медичний працівник повинен оглянути Софію після виписки для оцінки локалізації жовтяничного забарвлення і клінічного стану дитини не пізніше віку дитини 120 годин (5 діб).