

Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией





Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации)

Согласованы и утверждены Российским обществом неонатологов (РОН) и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) в марте 2017 г. на основании результатов коллективного обсуждения проекта клинических рекомендаций в 2016 г.

Рабочая группа:

Володин Николай Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, Москва

Дегтярев Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России по Центральному федеральному округу, председатель Совета Российского общества неонатологов (РОН), заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Дегтярева Анна Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая по клинической работе отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Карпова Анна Львовна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по детству ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом общеврачебной практики ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный неонатолог Минздрава Калужской области

Мебелова Инесса Исааковна – руководитель Республиканского неонатального центра, главный внештатный специалист по неонатологии Минздрава Республики Карелия, Петрозаводск

Пруткин Марк Евгеньевич – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей № 1 ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», Екатеринбург

Сенькевич Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель рабочей группы РОН, Хабаровск

Харламова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, главный неонатолог ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Сокращения

АД – артериальное давление
БЭ – билирубиновая энцефалопатия
ВУИ – внутриутробная инфекция
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных
ГВ – гестационный возраст
ГТФ – глюкуронилтрансфераза
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДЦП – детский церебральный паралич
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КОС – кислотно-основное состояние
МО – медицинская организация
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
НБ – непрямой билирубин
ОБ – общий билирубин
ОБЭ – острая билирубиновая энцефалопатия
ОЗПК – операция заменного переливания крови

ОНМТ – очень низкая масса тела
 ОПННД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 РОН – Российская ассоциация неонатологов
 ФТ – фототерапия
 ХБЭ – хроническая билирубиновая энцефалопатия

ЦНС – центральная нервная система
 ЧД – число дыханий
 ЧСС – число сердечных сокращений
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
 ААР – The American Academy of Pediatrics (Американская академия педиатрии)
 ТсBr – билирубин, измеренный транскутанно (транскутанно)
 Hb – гемоглобин

1. Краткая информация

1.1. Термины и определения

Гипербилирубинемия (греч. hyper- + билирубин + греч. haima – кровь) – любое увеличение концентрации билирубина в сыворотке или плазме крови сверх нормативных значений. «Непрямая гипербилирубинемия» – повышение обусловлено преимущественно (более чем на 80%) непрямой фракцией билирубина.

Гипербилирубинемия в неонатологии – состояния, при которых у доношенных и недоношенных гестационного возраста (ГВ) 35–36 нед отмечается повышение концентрации общего билирубина (ОБ) в сыворотке крови более 256 мкмоль/л, а у детей, родившихся до 35-й недели гестации, – повышение концентрации ОБ более 171 мкмоль/л (уровень доказательности В).

Желтуха – визуальное проявление повышенного уровня билирубина в крови. У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л; у недоношенных – более 120 мкмоль/л (уровень доказательности С).

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

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

Ранними предикторами повышенного риска развития БЭ у доношенных новорожденных являются: концентрация ОБ в пуповинной крови более 51 мкмоль/л, почасовой прирост ОБ более 6,8 мкмоль/л в час, появление желтухи в первые 24 ч жизни.

1.2. Этиология и патогенез

1.2.1. Физиологическая желтуха

Основные физиологические причины повышения концентрации билирубина в сыворотке крови у детей в первые дни жизни (уровень доказательности D):

- более высокая скорость образования билирубина, обусловленная физиологической полицитемией и более короткой продолжительностью жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70–90 дней по сравнению со 110–120 днями у взрослых);

- функционирующий венозный проток и уменьшенная перфузия крови в пространства Диссе, препятствующие полноценному захвату билирубина гепатоцитами;
- сниженная активность фермента глюкуронилтрансферазы (ГТФ), обеспечивающей конъюгацию билирубина, и недостаточная концентрация У-протеина, обеспечивающего транспорт билирубина в гепатоцитах;
- исходно низкая экскреторная функция печени (1–2% экскреторной способности печени взрослого);
- усиленная реабсорбция билирубина из тонкого кишечника вследствие высвобождения билирубина из химической связи с глюкуроновой кислотой под влиянием повышенной активности фермента β-глюкуронидазы.

1.2.2. Непрямая гипербилирубинемия, вызванная патологическими причинами

Несоответствие хотя бы по одному из типичных для физиологической желтухи клинических и лабораторных признаков с высокой вероятностью свидетельствует о том, что нарушение обмена билирубина вызвано патологическими причинами.

Факторы риска патологической гипербилирубинемии у доношенных новорожденных:

- восточно-азиатское или средиземноморское происхождение (уровень доказательности В);
- несовместимость по АВ0- или резус-фактору матери и плода (уровень доказательности В);
- использование окситоцина в родах (уровень доказательности D);
- желтуха, развившаяся в первые сутки жизни (уровень доказательности В);
- кефалогематома/экхимозы, крупные гемангиомы (уровень доказательности В);
- гипогалактия при исключительно грудном вскармливании (уровень доказательности С);
- нарушенное сосание/недостаточное питание (уровень доказательности С);
- эксикоз (патологическая убыль массы тела) (уровень доказательности В);
- полицитемия (уровень доказательности А);
- врожденные и перинатальные инфекции (уровень доказательности В);
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ) (уровень доказательности В).

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

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

1.3. Эпидемиология

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

1.4. Коды по МКБ-10

P59. Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами.

P59.0. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением.

P59.2. Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени.

P59.8. Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами.

P59.9. Неонатальная желтуха неуточненная.

1.5. Клиническая классификация

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

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

Наиболее вероятные причины, приводящие к непрямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных с учетом ведущих патогенетических механизмов, перечислены в табл. 1 (уровень доказательности С).

1.6. Клиническая картина

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

Для физиологической желтухи характерно следующее:

- удовлетворительное состояние ребенка;
- нормальные пальпаторные размеры печени и селезенки;
- отсутствие клинико-лабораторных признаков анемии или полицитемии;

Таблица 1. Основные причины непрямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных

Гиперпродукция билирубина	
1. Гемолиз эритроцитов	• ГБН (по Rh-фактору, системе ABO, редким факторам). • Структурные нарушения эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз). • Эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, глутатионредуктазы, пируваткиназы, гексокиназы). • Гемоглобинопатии: дефекты структуры (серповидно-клеточная анемия и др.) и синтеза глобина (талассемия) или гема (порфиринемия). • Лекарственный гемолиз (передозировка витамина К и др.)
2. Обширные кровоизлияния (кефалогематомы, субдуральные гематомы и внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния во внутренние органы, кожу).	
3. Полицитемия	
Нарушение конъюгации билирубина	
• Синдром Жильбера. • Синдромы Криглера–Найяра 1-го и 2-го типа. • Желтуха, обусловленная составом женского молока (синдром Люцея–Дрискола). • Диабетическая фетопатия. • Желтуха, вызванная грудным вскармливанием. • Нарушение конъюгации, связанное с побочным действием лекарственных препаратов. • Гипотиреоз	
Повышение кишечной реабсорбции	
Обструкция ЖКТ или кишечная непроходимость (при пилоростенозе, атрезиях кишечника, болезни Гиршпрунга, меконияльном илеусе или «меконияльной пробке»), парез кишечника	
Смешанного генеза	
Ранний и поздний неонатальный сепсис. Внутриутробные инфекции различной этиологии (лишериоз, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, гепатит В, герпес, сифилис и др.). Глубокая степень недоношенности (выраженная морфофункциональная незрелость) ребенка	

- появление желтой окраски кожи в возрасте более 24 ч жизни (почасовой прирост билирубина в 1-е сутки составляет менее 3,4 мкмоль/л, суммарно за 1-е сутки – менее 85,5 мкмоль/л);
- максимальная выраженность желтой окраски лица, туловища и конечностей на 3–4-е сутки жизни; желтуха не распространяется на ладони и стопы;
- не наблюдается патологических оттенков желтой окраски кожи (серого, зеленоватого, лимонного);
- нормальная, соответственно возрасту, окраска стула;
- максимальная концентрация общего билирубина (ОБ) не более 255 мкмоль/л; концентрация прямой фракции билирубина – не выше 34 мкмоль/л;
- быстрое уменьшение интенсивности и распространенности желтухи после 4 сут жизни; угасание желтухи к 8–10-м суткам жизни.

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

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

Патологическая желтуха

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

NB! Во всех случаях развития патологической гипербилирубинемии, обусловленной гиперпродукцией билирубина и в части случаев нарушением конъюгации билирубина, возникает риск развития метаболического поражения ЦНС за счет потенциальной нейротоксичности высокой концентрации неконъюгированного билирубина в крови (уровень доказательности C).

1.6.1. Билирубиновая энцефалопатия (код по МКБ-10 P57)

При использовании современных перинатальных технологий билирубиновая энцефалопатия (БЭ) является предотвратимым состоянием (уровень доказательности D).

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

В последние два десятилетия частота БЭ в различных странах мира находится в диапазоне от 0,4/100 000 до 2,7/100 000 (уровень доказательности B).

Вероятность развития БЭ при патологической гипербилирубинемии повышается на фоне следующих факторов риска (уровень доказательности B):

- недоношенность или морфофункциональная незрелость организма ребенка (уровень доказательности B);

- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция (сепсис, менингит) (уровень доказательности B);
- гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) (уровень доказательности B);
- дефицит Г-6-ФДГ (уровень доказательности C);
- гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина менее 25 г/л) (уровень доказательности C);
- выраженный метаболический ацидоз (рН артериальной крови менее 7,15 более 1 ч) (уровень доказательности C);
- тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар менее 4 баллов), артериальная гипотензия, апноэ, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (уровень доказательности C);
- гипотермия (ректальная температура менее 35 °C) (уровень доказательности C);
- обширная травма мягких тканей в родах, массивные кефалогематомы, перивентрикулярные, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния (уровень доказательности C);
- синдром полицитемии (уровень доказательности B);
- задержка отхождения мекония (уровень доказательности C);
- мужской пол (уровень доказательности C).

Кроме того, ряд препаратов (в первую очередь антибиотиков) может вытеснять билирубин из связи с альбумином (уровень доказательности C).

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

У детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, БЭ может возникнуть даже после умеренного повышения концентрации ОБ в сыворотке крови (в диапазоне 171–255 мкмоль/л) (уровень доказательности B).

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

1.6.1.1. Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии

В течении БЭ можно условно выделить четыре фазы:

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

II. *Спастическая фаза.* При неэффективном лечении появляются классические признаки ядерной желтухи: спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, «негнущимися» конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбужде-

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

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

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

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

Развитие классических признаков ОБЭ в случаях непрямого гипербилирубинемии характерно для доношенных новорожденных и недоношенных, родившихся на 35–36-й неделях гестации (уровень доказательности А). У глубоко недоношенных детей при надпороговых значениях гипербилирубинемии характерные клинические признаки ОБЭ могут отсутствовать или маскироваться симптомами других патологических состояний, но во втором полугодии жизни у них появляются типичные признаки ХБЭ (уровень доказательности D).

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

1.6.1.2. Предупреждение билирубиновой энцефалопатии

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

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

1. Клинико-anamnestический и клинико-лабораторный скрининг новорожденных на возможность развития или наличие патологической гипербилирубинемии (выявление группы риска).

2. Определение степени и выявление ведущего патогенетического механизма развития гипербилирубинемии.

3. Подготовка и проведение лечебных мероприятий, направленных на уменьшение концентрации непрямого билирубина (НБ) в сыворотке крови:

- создание оптимальных условий медицинского ухода и при необходимости проведение интенсивной терапии основного и сопутствующих заболеваний;
- фототерапия (использование оптимальных режимов);
- в случаях недостаточной эффективности фототерапии подготовка и проведение ОЗПК; при необходимости – создание дополнительных условий, повышающих ее эффективность;

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

Клинический симптом	Билирубин-ассоциированная дисфункция ЦНС, баллы	Острая билирубиновая энцефалопатия
<i>Психический статус</i>		
Физиологический	0	Нет
Сонный, требует пробуждения на кормление	1	Минимальная
Летаргия/вялое сосание или раздражительность/возбуждение с повышенным сосательным рефлексом	2	Умеренная
Сопор, апноэ, отказ от еды, судороги, кома	3	Тяжелая
<i>Мышечный тонус</i>		
Физиологический	0	Нет
Гипотония от легкой до умеренной	1	Минимальная
Гипертония от легкой до умеренной, чередующаяся с гипотонией, разгибание шеи и туловища в ответ на стимуляцию	2	Умеренная
Персистирующий шейно-тонический синдром и опистотонус, стереотипные движения в виде педалирования или подергивания в руках и ногах	3	Тяжелая
<i>Характер крика</i>		
Физиологический	0	Нет
Высокотональный при пробуждении	1	Минимальная
Пронзительный, тяжело успокоить	2	Умеренная
Безутешный плач/слабый крик или отсутствует	3	Тяжелая
Суммарная оценка		

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

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

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

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

1.7. Клиническая характеристика наиболее частых причин патологической не прямой гипербилирубинемии, возникающей в позднем неонатальном периоде

1.7.1. Конъюгационные желтухи

1.7.1.1. Желтуха, связанная с составом грудного молока, наблюдается у 0,5–2,5% здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, вследствие повышенного содержания метаболитов прогестерона и незатерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, которые конкурентно ингибируют глюкуронилтрансферазу, наличия глюкуронидазы, высокой активности фермента липопропротеинлипазы в молозиве и грудном молоке. Часто этот вариант гипербилирубинемии ассоциирован с приемом гормональных препаратов и некоторых других лекарственных средств во время беременности, стимуляцией родовой деятельности. У новорожденных с желтухой, связанной с составом грудного молока, наблюдается более высокая концентрация НБ в крови к 4–6-му дню жизни, которая продолжает нарастать, достигая пика к 10–15-му дню жизни. Состояние ребенка при этом удовлетворительное, отмечается хорошая прибавка в массе. Если ребенок продолжает получать грудное молоко, желтуха держится 4–6 нед и затем начинает постепенно ослабевать. Уровень НБ в крови нормализуется к 16-й неделе жизни. Прекращение грудного вскармливания на 48–72 ч способствует быстрому снижению концентрации НБ, как правило, не менее чем на 40% и имеет диагностическое значение при данном варианте гипербилирубинемии. После возобновления кормления грудью матери НБ может повыситься, но он не достигает исходного уровня и в дальнейшем постепенно снижается. Вместе с тем длительная отмена грудного молока с целью полной нормализации билирубина нецелесообразна, так как в большинстве случаев уровень билирубина не превышает 340 мкмоль/л.

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

к прогрессивному нарастанию и затяжному течению. Уровень НБ в крови может превышать 340 мкмоль/л, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и лечения. Отмена грудного вскармливания на 2–3 дня способствует снижению уровня билирубина и, следовательно, имеет диагностическое значение. Исследование химического состава грудного молока позволяет дифференцировать данный вариант гипербилирубинемии с другими желтухами, связанными с составом грудного молока, что непринципиально с практической точки зрения.

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

Конъюгационная желтуха при гипотиреозе. Гормоны щитовидной железы регулируют активность ГТФ, их дефицит может стать причиной нарушения конъюгации билирубина. Подтверждением диагноза являются низкие уровни T_3 , T_4 и повышение ТТГ в крови.

1.7.1.2. Наследственные формы конъюгационных желтух

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

Синдром Криглера–Найяра – наследуемая негемолитическая желтуха с повышением НБ вследствие врожденной

недостаточности ГТФ. Механизм желтухи сводится к полной или почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин. Известны две генетически гетерогенные формы и в связи с этим выделяют два типа.

Синдром Криглера–Найяра I типа передается по ауто-сомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с 15–50-кратным превышением нормального уровня НБ сыворотки крови, которая без лечения сопровождается развитием БЭ. Гипербилирубинемия развивается в течение первых дней после рождения и сохраняется всю жизнь. Назначение фенobarбитала (с дифференциально диагностической целью) не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина. Диагноз устанавливается на основании прогрессивного нарастания уровня НБ, не связанного с гемолизом эритроцитов, и отрицательной реакции на назначение фенobarбитала с дифференциально-диагностической целью (отсутствие снижения концентрации билирубина после назначения фенobarбитала в возрастной дозе в течение 3 дней). Подтверждается молекулярно-генетическими методами. Использование фототерапии является наиболее эффективным методом консервативного лечения детей раннего возраста, позволяющим несколько снизить уровень билирубина и зафиксировать его на некоторое время. В течение первых 10 дней жизни оптимально постоянное проведение фототерапии с целью поддержания уровня билирубина ниже 340 мкмоль/л, затем продолжительность фототерапии может быть уменьшена до 10–16 ч в сутки. В дальнейшем чувствительность гематоэнцефалического барьера снижается, в связи с чем уровень билирубина может подниматься выше 340 мкмоль/л, но не более чем до 500 мкмоль/л. Сегодня нет однозначного мнения об уровне билирубина у детей старше 1 мес, который является токсичным (диапазон колебаний литературных данных от 500 до 800 мкмоль/л. Имеется собственный опыт наблюдения ребенка с синдромом Криглера–Найяра I типа с повышением уровня билирубина до 650 мкмоль/л без развития признаков БЭ). Радикальным методом лечения служит трансплантация печени или гепатоцитов, в urgentных ситуациях при высоком риске развития БЭ показано проведение ОЗПК или плазмафереза.

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

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

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез (клинико-анамнестические данные)

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

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

2.2. Типичные проявления

Исторически сложилось, что с целью раннего выявления гипербилирубинемии многие неонатологи ориентируются в первую очередь на изменение цвета кожных покровов. Безусловно, раннее появление желтухи (до 24 ч жизни), нарастание после 4 сут и сохранение более 2 нед свидетельствуют о наличии патологической гипербилирубинемии. Появление желтухи в первые 24 ч свидетельствует о гиперпродукции билирубина, вызванной патологическим гемолизом эритроцитов, а нарастание желтухи после 4 сут жизни с высокой вероятностью указывает на нарушение конъюгации билирубина в печени и его недостаточной экскреции (уровень доказательности В).

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

Первоначально желтый цвет приобретают кожа лица и туловища ребенка. Дальнейшее нарастание концентрации билирубина, независимо от причины, приводит к распространению желтухи и окрашиванию кожи конечностей. Уве-

личение концентрации билирубина более 255–306 мкмоль/л сопровождается прокрашиванием ладоней и стоп (уровень доказательности C).

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

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

Все вышеизложенное подчеркивает существенное ограничение возможностей использования визуальной оценки степени желтухи для скрининга детей, составляющих группу риска по развитию БЭ (уровень доказательности A).

2.3. Чрескожное измерение концентрации билирубина

Более объективным методом оценки скорости и степени накопления билирубина в коже ребенка, чем визуальная оценка, является чрескожное измерение отраженного от кожи и подкожных тканей света с помощью специальных приборов (уровень доказательности B). В настоящее время с этой целью в Российской Федерации успешно используются приборы отечественного и зарубежного производства («Билитест», производство «Техномедика», Россия; билирубиметры JM-103, JM-105, производство Draeger Medical Systems, США; BiliCheck, производство Philips, Нидерланды, и др.).

Общим для всех приборов является то, что только в диапазоне концентраций ОБ от 100 до 255 мкмоль/л отмечается прямая линейная зависимость между показателями содер-

жания билирубина в коже и сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных ГВ более 35 нед. При концентрации билирубина более 255 мкмоль/л требуется перепроверка уровня билирубина стандартными лабораторными методами (уровень доказательности B).

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

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

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

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

При ранней выписке новорожденного из акушерского стационара целесообразно воспользоваться алгоритмом, представленном на рисунке (уровень доказательности D).

Рациональное использование приборов для чрескожного измерения билирубина у новорожденных в условиях акушерского стационара позволяет: 1) уменьшить неоправданно широкое использование забора крови на билирубин у доношенных новорожденных; 2) более объективно выделять среди клинически здоровых новорожденных группу риска по развитию непрямої патологической гипербилирубинемии; 3) предотвращать раннюю выписку домой новорожденных, у которых имеется потенциальный риск отсроченного развития БЭ (уровень доказательности B).

Особенности использования приборов для чрескожного измерения билирубина у недоношенных детей. Несмотря на попытки использования чрескожного измерения билирубина у глубоко недоношенных новорожденных, его прогностическая ценность у недоношенных детей, родившихся ранее 35-й недели беременности, требует дальнейшего изучения (уровень доказательности A).

2.4. Лабораторная диагностика

2.4.1. Методы измерения концентрации билирубина в крови у новорожденных

Своевременное измерение концентрации билирубина в крови у новорожденных имеет ключевое значение для определения медицинской тактики ведения при подозрении на патологическую желтуху. Несмотря на то что нейротоксическим эффектом обладает в основном непрямої фракция



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

билирубина, лечебная стратегия на первой неделе жизни, независимо от причины и характера развития желтухи, строится исходя из абсолютных значений ОБ в крови, а не его отдельных фракций.

2.4.2. Стандартное лабораторное исследование концентрации билирубина в крови показано (уровень доказательности А):

- всем недоношенным детям ГВ менее 35 нед с желтухой;
- всем новорожденным, у которых желтуха появилась в первые 24 ч;
- новорожденным с признаками гемолитической болезни новорожденных (ГБН) или другими известными факторами риска развития патологической желтухи;
- доношенным новорожденным и недоношенным детям ГВ 35–36 нед, если уровень билирубина, определенный транскутанным методом, составил:
 - более 140 мкмоль/л в возрасте 24–48 ч;
 - более 200 мкмоль/л в возрасте 48–72 ч;
 - более 250 мкмоль/л в возрасте старше 72 ч;
- всем детям, получающим фототерапию (с интервалом 12–24 ч в сутки).

2.4.3. Клинико-лабораторные характеристики основных патологических причин непрямой гипербилирубинемии

Гипербилирубинемия, обусловленная избыточным гемолизом эритроцитов

Повышенное образование билирубина вследствие гемолиза эритроцитов может быть обусловлено иммунным конфликтом между эритроцитами матери и плода, наследствен-

ными нарушениями структуры или функции эритроцитов, гемоглобинопатиями, ятрогенными факторами (лекарственный гемолиз – высокие дозы викасола), рядом инфекционных заболеваний (врожденные инфекции – цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис; неонатальный сепсис).

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

2.4.3.1. Клинико-лабораторная характеристика ГБН подробно описана в соответствующем протоколе.

Лабораторные критерии ГБН:

- концентрация билирубина в пуповинной крови (в момент рождения) – при легких формах по Rh и во всех случаях ABO-несовместимости ≤ 51 мкмоль/л; при тяжелых формах по Rh и редким факторам – существенно выше 51 мкмоль/л;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови в легких случаях – на нижней границе нормы, в тяжелых – существенно снижена;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни больше 5,1 мкмоль/л в час;
- снижение концентрации гемоглобина в динамике;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сутки в периферической или венозной крови у доношенных новорожденных; при отечной и желтушной формах она существенно выше 256 мкмоль/л;
- ОБ крови повышается преимущественно за счет не прямой фракции;
- относительная доля прямой фракции (при условии отсутствия холестатических осложнений) составляет менее 20%;

- уменьшение количества эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в периферической и венозной крови в течение 1-й недели жизни.

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

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

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

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

Конъюгационные желтухи характеризуются признаками, представленными ниже.

Динамика желтухи:

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

Особенности клинической картины:

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

Лабораторные критерии:

- концентрация ОБ в пуповинной крови (в момент рождения) – менее 51 мкмоль;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- почасовой прирост билирубина в 1-е сутки жизни менее 6,8 мкмоль/л в час;
- максимальная концентрация ОБ на 3–4-е сутки в периферической/венозной крови у доношенных детей >255 мкмоль/л;
- ОБ крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%.

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

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

Лабораторные критерии сходны с критериями конъюгационной желтухи.

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

2.5. Стандартный план обследования новорожденного с подозрением на патологическую желтуху

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

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

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

Общие принципы

1. Создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка.

2. Все здоровые и условно здоровые новорожденные нуждаются в проведении раннего (начиная с первого часа жизни) и регулярного грудного вскармливания (уровень доказательности В). Необходимо рекомендовать матери кормить грудью (отношение к грудному вскармливанию при ГБН изложено в соответствующих клинических рекомендациях) как минимум 8–12 раз в сутки без ночного перерыва в течение первых нескольких дней жизни. Увеличение частоты кормления грудью снижает вероятность последующей тяжелой гипербилирубинемии у новорожденных при грудном вскармливании (уровень доказательности D).

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

4. В качестве крайней меры может рассматриваться временное (1–3 дня) прекращение грудного вскармливания и переход на кормление адаптированной смесью, что может способствовать снижению уровня билирубина и/или повышению эффективности фототерапии в случае желтухи, обусловленной составом грудного молока (уровень доказательности D). В случаях медицинских противопоказаний

к раннему прикладыванию к груди или избыточной убыли первоначальной массы тела к 3–4-му дню жизни новорожденным необходимо организовать докорм адаптированной питательной смесью.

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

3.1.2. Фототерапия

Основным методом лечения непрямой гипербилирубинемии является фототерапия. При неэффективности фототерапии и угрозе развития БЭ показано проведение ОЗПК (уровень доказательности А).

3.1.2.1. Виды фототерапии

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

Проведение фототерапии в непрерывном режиме (в течение суток, допустимы лишь перерывы на кормление и манипуляции не более 30 мин) более предпочтительно (уровень доказательности А).

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

- Обнаженный ребенок помещается в кувез или кроватку с термоматрасом (выбор режима зависит от ГВ ребенка, особенностей терморегуляции, при этом температура тела ребенка должна быть в пределах 36,6 – 37,0 °C);
- глаза ребенка и половые органы мальчиков должны быть защищены светонепроницаемым материалом;
- источник фототерапии располагается над ребенком на высоте 50–55 см; если ребенок находится в кувезе, то расстояние от верхней стенки кувеза до лампы фототерапии должно быть 5,0 см;
- фототерапия при помощи установок, не предназначенных для домашнего использования, должна проводиться в палатах для новорожденных под контролем среднего медицинского персонала;

- каждые 1–2 ч фототерапии необходимо менять положение ребенка по отношению к источнику света, переворачивая его поочередно вверх животом или спиной;
- каждые 2 ч необходимо измерять температуру тела ребенка;
- при отсутствии противопоказаний необходимо сохранять кормление материнским молоком в полном объеме;
- физиологическая потребность ребенка в жидкости увеличивается на 10–20%, при невозможности увеличения объема питания проводится инфузионная терапия;
- в процессе фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов и показатели приборов для чрескожного измерения билирубина;
- всем детям, получающим фототерапию, необходимо ежедневно проводить биохимический анализ крови на билирубин (при угрозе БЭ – каждые 6–12 ч); только результаты стандартного биохимического анализа крови могут служить критерием эффективности фототерапии;
- фототерапия может быть прекращена, если отсутствуют признаки патологического прироста билирубина, а концентрация ОБ в сыворотке крови стала ниже значений, послуживших основанием для начала фототерапии;
- через 12 ч после окончания фототерапии необходимо контрольное исследование билирубина крови;
- у некоторых детей в ответ на фототерапию может появиться аллергическая сыпь, участиться и измениться цвет стула, появиться бронзовый оттенок кожи, которые бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

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

Эти показания в раннем неонатальном периоде основываются на определении пороговых значений ОБ сыворотки крови в зависимости от постнатального возраста в часах и наличия или отсутствия факторов риска. При быстром нарастании уровня билирубина и при критической гипербилирубинемии фототерапию необходимо проводить в непрерывном режиме (уровень доказательности В). Во всех случаях наличия у ребенка факторов риска, повышающих вероятность развития БЭ, фототерапию необходимо начинать при минимальных значениях билирубина. Показания, разработанные Американской академией педиатрии (AAP) в 2004 г., представлены в приложении (уровень доказательности D).

Комментарий. Важно отметить, что показания к фототерапии и ОЗПК (AAP, 2004) определяют тактику ведения только детей ГВ 35 нед и более и ограничены ранним неонатальным периодом. В связи с недостаточностью объективных данных об условиях, при которых БЭ может возникнуть у новорожденных после окончания первой недели жизни, большинство экспертов РОН предлагают расширить

действие этих рекомендаций до конца неонатального периода. Вместе с тем у доношенных детей с наследственными нарушениями обмена (например, с синдромом Криглера–Найара), нуждающихся в длительном проведении фототерапии, показания к ОЗПК должны определяться консилиумом специалистов с учетом патогенеза заболевания и индивидуальной реакции ЦНС ребенка на хроническую непрямую гипербилирубинемия (мнение экспертов РОН, уровень доказательности D).

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

Эксперты РОН для определения показаний к фототерапии и ОЗПК у недоношенных с учетом ГВ и дополнительных факторов риска рекомендуют использовать модифицированные рекомендации ААР, представленные в приложении.

Вместе с тем, учитывая высокий риск осложнений ОЗПК у глубоко недоношенных детей, окончательное решение о проведении операции у детей, родившихся ранее 32-й недели гестации, должен принимать консилиум врачей-специалистов (мнение экспертов РОН, уровень доказательности D).

Эффективность при неяркой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН, должна оцениваться каждые 12 ч после ее начала путем измерения концентрации ОБ в сыворотке крови стандартными лабораторными методами. В случае неэффективности фототерапии осуществляются подготовка и проведение ОЗПК (уровень доказательности А). Показания к проведению операции, разработанные ААР в 2004 г., представлены в приложении (уровень доказательности А).

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

3.2. Оперативное лечение

При неэффективности фототерапии основным методом оперативного лечения гипербилирубинемии, угрожающей развитием БЭ, является ОЗПК.

3.2.1. Правила подготовки и проведения операции

1. Обязательно получение от родителей информированного согласия на проведение ОЗПК.
2. Дети не должны получать энтеральное питание в течение последних 3 ч до предполагаемого начала операции.
3. В желудок перед операцией должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка.
4. Перед операцией необходимо сделать очистительную клизму.

5. В течение всего процесса подготовки к ОЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, сатурация, АД, температура тела).

6. Донорская кровь и (или) ее компоненты при ОЗПК переливаются из расчета 150–170 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170–180 мл/кг для недоношенного (пример расчета объема замещения представлен в приложении).

7. Соотношение эритроцитарной массы/взвеси и свежезамороженной плазмы (СЗП) составляет 2:1.

8. Согласно приказу Минздрава России от 2.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» при трансфузии (переливании) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов новорожденным:

- переливаются эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);
- при подборе компонентов донорской крови для трансфузии (переливания) учитывается, что мать является нежелательным донором СЗП для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитсодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;
- наиболее предпочтительной является трансфузия негatifного по цитомегаловирусу эритроцитсодержащего компонента;
- для ОЗПК используются эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки компонента;
- подбор компонентов донорской крови осуществляется в соответствии с группой крови и резус-фактором реципиента.

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

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

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

12. Обязательно строгое соблюдение правил асептики и антисептики.

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

3.2.2. Техника проведения ОЗПК

- Уложить ребенка в заранее согретую открытую реанимационную систему с сервоконтролем;

- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;
- при строгом соблюдении правил асептики и антисептики установить и зафиксировать пупочный катетер с присоединенным к нему заранее тройником;
- при наличии противопоказаний для катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену;
- компоненты донорской крови предварительно необходимо согреть до температуры 36–37 °С;
- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для биохимического исследования на уровень билирубина;
- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;
- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов крови) зависит от массы тела ребенка, ГВ и тяжести состояния ребенка (у доношенных – 10–20 мл/кг, у недоношенных – 5–10 мл/кг под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек);
- скорость одного замещения – 3–4 мл/мин;
- на 2 шприца эритроцитарной массы вводится 1 шприц СЗП;
- после каждых 100 мл замещающей среды (эритроцитарной массы и плазмы) вводят 1,0–2,0 мл 10% раствора глюконата кальция или 0,5 мл 10% раствора хлористого кальция, предварительно разведенных в 5,0 мл 5 % глюкозы (только между шприцами с эритроцитарной массой!);
- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;
- в результате операции (с учетом крови, взятой на биохимическое исследование) суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка.

NB! О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем двукратное снижение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка к концу операции.

3.2.3. Ведение ребенка в послеоперационном периоде

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

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

Согласно приказу Минздрава России № 183н после окончания трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов донорский контейнер с оставшейся донорской кровью и (или) ее компонентами (5 мл), а также пробирка с кровью реципиента, использованная для проведения проб на индивидуальную совместимость, подлежат обязательному сохранению в течение 48 ч при температуре 2–6° С в холодильном оборудовании.

3.2.4. Возможные осложнения ОЗПК

В процессе ОЗПК и в раннем послеоперационном периоде возможно развитие следующих осложнений (уровень доказательности С).

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы:

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

2. Гематологические:

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

3. Инфекционные:

- бактериальные и вирусные инфекции.

4. Метаболические:

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

5. Сосудистые:

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

6. Системные:

- гипотермия.

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

1) *Инфузионная терапия* имеет ограниченные показания при гипербилирубинемии, если нет других показаний, так как уровень токсичного непрямого жирорастворимого билирубина не может быть снижен введением дополнительных водных растворов. Дополнительная инфузия водного раствора 5–10% глюкозы новорожденным с гипербилирубинемией показана только при развитии эксикоза на фоне интенсивной фототерапии, парентеральное введение жидкости определяется другими показаниями (рвота, патологическая потеря жидкости, др.) (мнение экспертов РОН, уровень доказательности D).

2) *Включение в программу инфузионной терапии СЗП и альбумина* при гипербилирубинемии не рекомендуется.

и не оправдано с позиции доказательной медицины. Данные препараты должны применяться по строгим показаниям (уровень доказательности В).

3) **Назначение фенобарбитала.** Значимая индукция ферментов печени происходит не ранее 3 дней от момента его применения, чаще к концу первой недели жизни. Кроме того, при лечении желтухи фенобарбиталом возникают нежелательные эффекты в виде вялости, угнетения дыхания и снижения активности сосания. По этим причинам в течение последних 15–20 лет фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии в мире не применяется (уровень доказательности А).

4) Нет убедительных научных доказательств и патогенетического обоснования для лечения непрямой гипербилирубинемии гепатопротективными и желчегонными препаратами (Эссенциале, ЛИВ-52, Хофитол и др.). Препараты урсодезоксихолевой кислоты показаны только при развитии синдрома холестаза (мнение экспертов РОН, уровень доказательности D).

4. Выписка из стационара

4.1. Условия выписки из стационара доношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией

Показания к выписке доношенных новорожденных, получавших фототерапию по поводу непрямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН:

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

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

4.2. Особенности наблюдения на амбулаторном этапе за новорожденным с гипербилирубинемией

Наиболее опасный период с точки зрения риска развития БЗ – первые 7 дней жизни (уровень доказательности В), следовательно, тактика наблюдения и лечения ребенка не отличается от таковой в условиях стационара. У детей старше 7 дней жизни риск БЗ уменьшается, однако недостаточно объективных данных для изменения показаний к лечению в позднем неонатальном периоде (мнение экспертов РОН, уровень доказательности D).

Во всех случаях патологической желтухи, генез которой не уточнен, необходимо проведение дополнительного обследования:

- анамнестические данные;
- наличие указаний на патологическую желтуху в неонатальном периоде в семье и/или синдрома Жильбера;

■ клинические данные:

- степень выраженности желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи;
- вид вскармливания, динамика массы тела;
- наличие срыгиваний и/или рвот, кратность стула;
- клинический анализ крови;
- биохимия крови, включающая билирубин и его фракции, печеночные тесты АЛТ, АСТ, ГГТ;
- гормоны крови: T_4 св, ТТГ.

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

5. Критерии оценки качества медицинской помощи

Вид медицинской помощи: специализированная.

Возрастная группа: доношенные и недоношенные новорожденные.

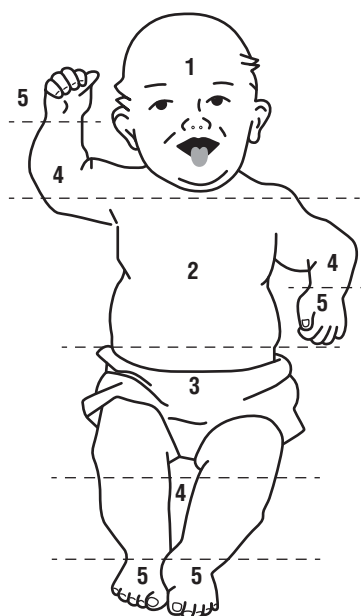
Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

Форма оказания медицинской помощи: плановая/экстренная.

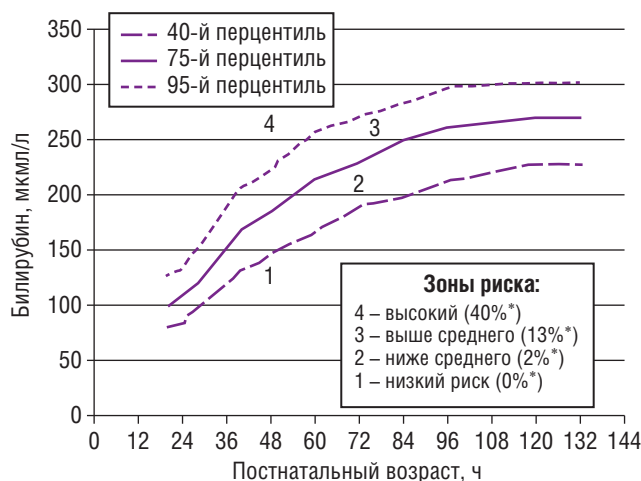
№	Критерии качества	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
1	Определение группы крови и резус-фактора при рождении	A	1a
2	Общеклинический анализ крови	A	2a
3	Чрескожное/прямое спектрофотометрическое определение общего билирубина в плазме крови	A	2a
4	Биохимическое определение уровня билирубина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

Приложение 1. Связанные документы

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приказ Минздрава России от 1.11.2012 № 572н).
2. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология» (приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 921н).
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения), 1994.
4. Номенклатура медицинских услуг (Минздравсоцразвития России), 2011.
5. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 г. (распоряжение Правительства РФ от 26.01.2015 № 2724-р).
7. Приказ Минздрава России от 2.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

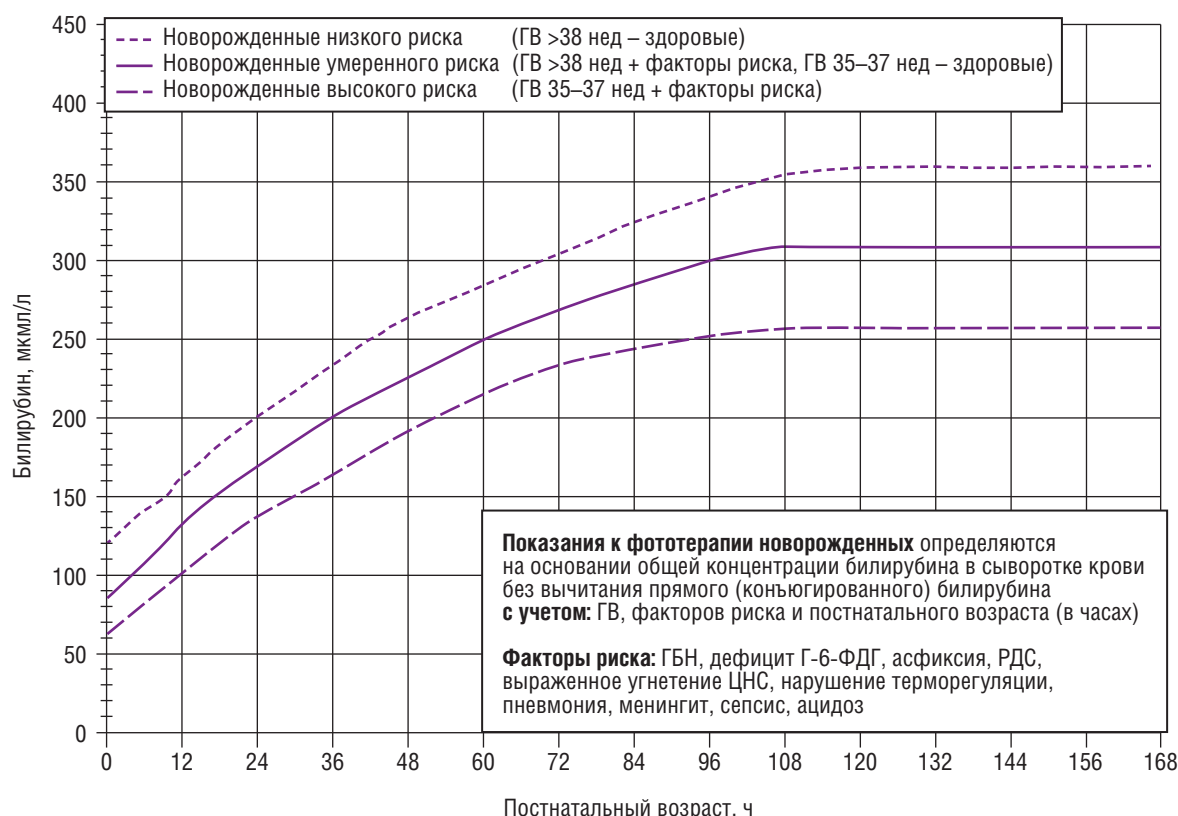
Приложение 2. Клиническая оценка распространенности желтухи у новорожденных по Крамеру (Kramer L.I., 1969).

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

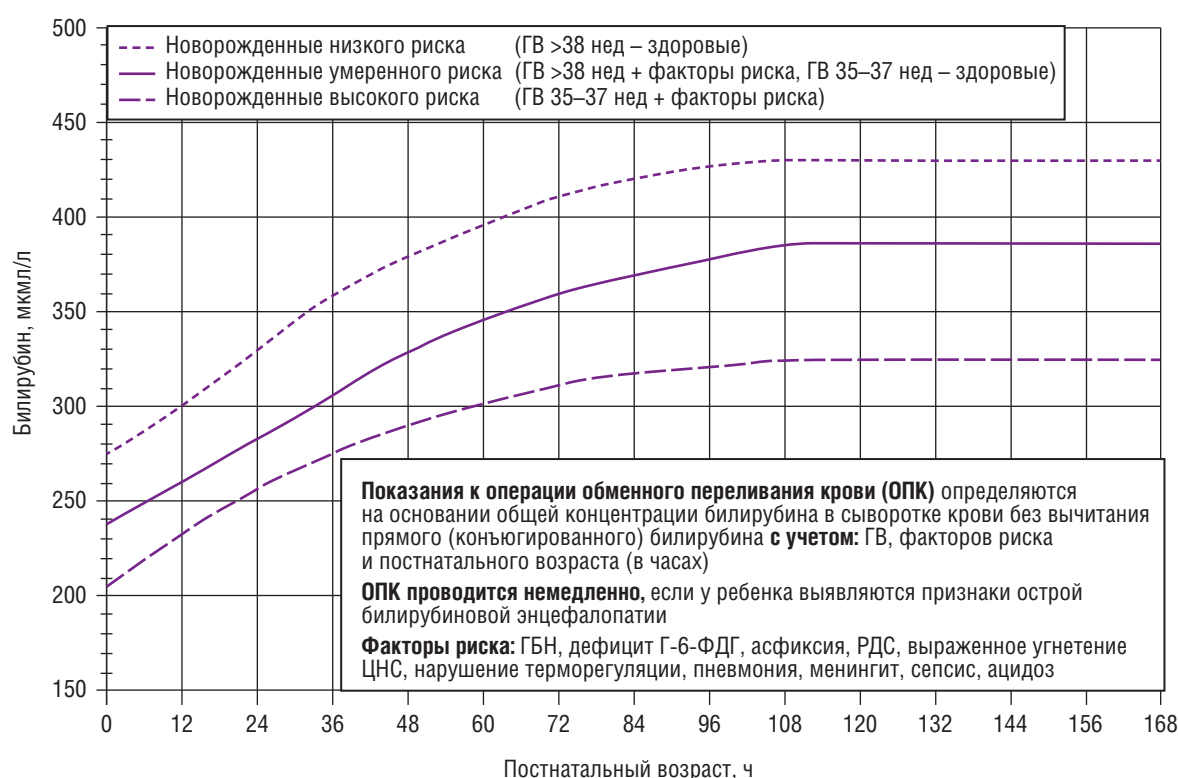
Приложение 3. Перцентильные кривые уровня билирубина крови, измеренного чрескожным методом у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35–37 нед (Bhutani V.K. et al., 1999)

* Вероятность отсроченного развития клинически значимой гипербилирубинемии

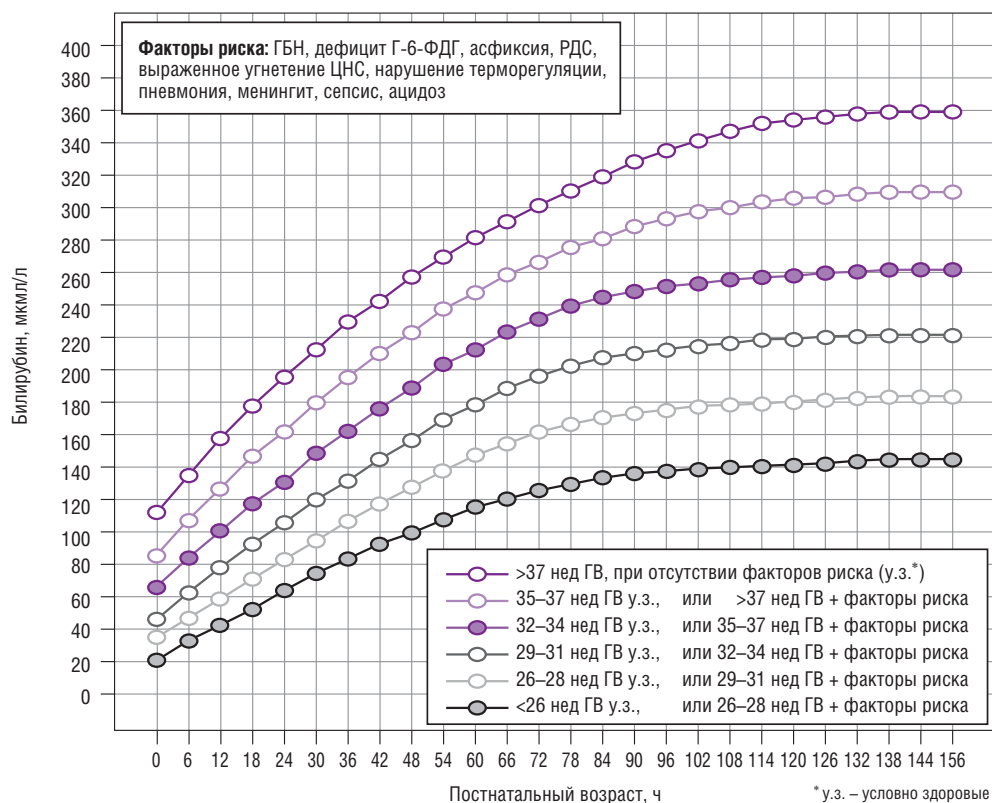
Приложение 4. Показания к проведению фототерапии у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35 нед и более в раннем неонатальном периоде



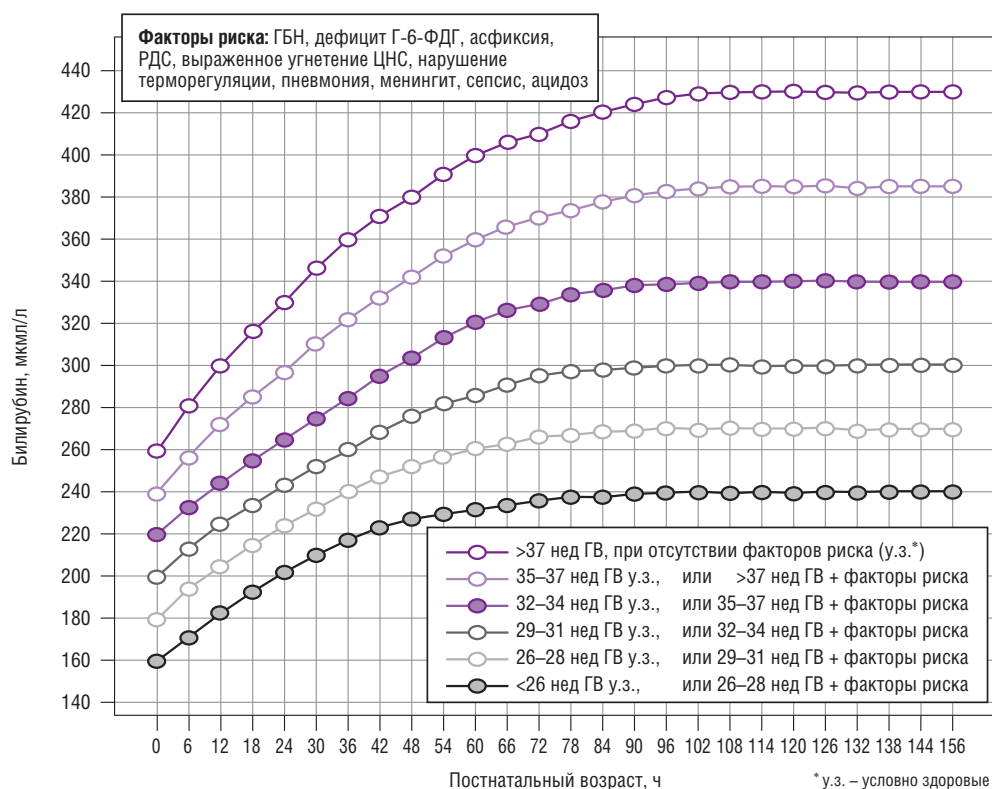
Приложение 5. Показания к проведению операции обменного переливания крови у доношенных и недоношенных детей гестационного возраста 35 нед и более в раннем неонатальном периоде



Приложение 6. Показания к проведению фототерапии в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей разного гестационного возраста



Приложение 7. Показания к проведению операции обменного переливания крови в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей разного гестационного возраста



Приложение 8. Пример расчета объема компонентов крови для ОЗПК

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

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

где 85 – один ОЦК (мл/кг).

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

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

Приложение 9. Операция заменного переливания крови (ОЗПК)/частичной обменной трансфузии (ЧОТ)

Ф. И. О. ребенка _____ Дата рождения « ____ » _____ 20 ____ г. № истории _____

Дата выполнения процедуры « ____ » _____ 20 ____ г. Врач _____ М/с _____

Показания к проведению ОЗПК/ЧОТ _____

Согласие матери на проведение ОЗПК/ЧОТ получено.

Порядок проведения ОЗПК/ЧОТ:

1. Венозный доступ – ПУПОЧНЫЙ КАТЕТЕР/Другой _____

2. Расчет объема ОЗПК/ЧОТ:

- Общий объем ОЗПК = 2 ОЦК (1 ОЦК = 80–90 мл/кг)

Расчет для ребенка = (80–90 мл $\times$ масса ребенка $\times 2$) Расчет = _____ мл $\times$ _____ г $\times 2 =$ _____ мл

- Объем ЧОТ = ОЦК (80–90 мл/кг) масса тела в кг (Нт ребенка – Нт желаемый): Нт ребенка

Расчет для ребенка = _____ мл $\times$ _____ гр. $\times$ (_____ - _____) : _____ = _____ мл

3. Среда для проведения ОЗПК/ЧОТ

- Для ОЗПК решено использовать эритроцитарную массу _____ () группы, Rh () _____ и свежемороженную плазму _____ () группы, Rh () _____ в соотношении **2 : 1**, для ребенка взято количество эритроцитарной массы _____ мл, СЗП _____ мл.

- Для ЧОТ решено использовать физиологический раствор

4. В ____ ч ____ мин после проверки группы крови и резус-фактора больного и донора двумя сериями стандартных сывороток, после проведения пробы на совместимость крови донора и больного по группе ABO и резус-фактору, после проведения биологической пробы сделан вывод о том, что КРОВЬ СОВМЕСТИМА.

5. Способ введения и выведения сред: внутривенно, дробно, медленно путем выведения _____ мл крови ребенка и выведения _____ мл эритроцитарной массы/СЗП/физиологического раствора

6. ОЗПК/ЧОТ начато « ____ » _____ 20 ____ г. в ____ ч ____ мин, закончено « ____ » _____ 20 ____ г. в ____ ч ____ мин

7. Всего перелито:

- Эритроцитарной массы _____ (), Rh () _____ в количестве _____ мл

№ флакона _____ дата изготовления « ____ » _____ 20 ____ г. Донор _____

- Эритроцитарной массы _____ (), Rh () _____ в количестве _____ мл

№ флакона _____ дата изготовления « ____ » _____ 20 ____ г. Донор _____

- Свежемороженная плазма _____ (), Rh () _____ в количестве _____ мл

№ флакона _____ дата изготовления « ____ » _____ 20 ____ г. Донор _____

- Физиологического раствора _____ мл

8. Всего выведено крови ребенка _____ мл

9. Патологических реакций во время ОЗПК/ЧОТ не отмечено/отмечено _____

10. Поведение ребенка адекватное/с нарушениями _____

11. Цвет мочи обычный/измененный _____

12. Диурез после проведения ОЗПК/ЧОТ _____ мл/кг/час

Подпись врача, проводившего ОЗПК/ЧОТ _____

Подпись ассистента (врач, медсестра) _____

*Масса тела ребенка для примера выбрана произвольно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таболин В.А. Билирубиновый обмен у новорожденных. М. : Медицина, 1967.
2. Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Шабалов Н.П. Неонатология : учебное пособие : в 2 т. 5-е изд. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Неонатология : национальное руководство : краткая версия / под ред. Н.Н. Володина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
5. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М. : Триада-Х, 2004.
6. Практическое руководство по неонатологии / под ред. Г.В. Яцык. М. : Медицинское информационное агентство, 2008.
7. Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Современные принципы диагностики и лечения негемолитической гипербилирубинемии у доношенных и поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 3 (5). С. 67–76.
8. Gomella T.L., Cunningham M.D. Neonatology: Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. McGraw-Hill, 2013.
9. Bhutani V.K., Johnson L., Sivieri E.M. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns // Pediatrics. 1999. Vol. 103. P. 6–14.
10. Keren R., Tremont K., Luan X. et al. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009. Vol. 94. P. F317.
11. Volpe J.J. Bilirubin and brain injury // Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 2008. P. 619–651.
12. Wennberg R.P., Ahlfors C.E., Bhutani V. et al. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns // Pediatrics. 2006. Vol. 117. P. 474–485.
13. Bellarosa C., Muchova L., Vitek L. et al. Bilirubin metabolism and transport // Care of the Jaundiced Neonate / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 55–64.
14. Hansen T.W.R., Brattlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia // Care of the Jaundiced Neonate / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 65–96.
15. Kaplan M., Muraca M., Hammerman C. et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice // Pediatrics. 2002. Vol. 110, N 4. P. e47.
16. Bhutani V.K., Stark A.R., Lazzaroni L.C. et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy // J. Pediatr. 1999. Vol. 103. P. 6–14.
17. Maisels M.J., Newman T.B. The epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia // Care of the Jaundiced Neonate / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 97–113.
18. Watchko J.F., Lin Z. Genetics of neonatal jaundice // Care of the Jaundiced Neonate / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 1–27.
19. Newman T.B., Liljestrand P., Escobar G.J. Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002. Vol. 156. P. 1244–1250.
20. Maisels M.J., DeRidder J.M., Kring E.A. et al. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia // J. Perinatol. 2009. Vol. 29. P. 612–617.
21. Keren R., Luan X., Friedman S. et al. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants // Pediatrics. 2008. Vol. 121: P. e170–e179.
22. Bertini G., Dani C., Trochin M. et al. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? // Pediatrics. 2001. Vol. 107, N 3.
23. Garcia F.J., Nager A.L. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy // Pediatrics. 2002. Vol. 109. P. 846–851.
24. Maisels M.J., Newman T.B. Neonatal jaundice and urinary tract infections // Pediatrics. 2003. Vol. 112. P. 1213–1214.
25. Bender G.J., Cashore W.J., Oh W. Ontogeny of bilirubin-binding capacity and the effect of clinical status in premature infants born at less than 1300 grams // Pediatrics. 2007. Vol. 120. P. 1067–1073.
26. Ross M.E., Waldron P.E., Cashore W.J. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn // Neonatal Hematology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems, 2nd ed. / eds de P.A. Alarcon, E.J. Werner, R.D. Christensen. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 2013. P. 65.
27. Maisels M.J., Newman T.B. Bilirubin and neurological dysfunction—do we need to change what we are doing? // Pediatr. Res. 2001. Vol. 50, N 6. P. 677.
28. Heimler R., Sasidharan P. Neurodevelopmental and audiological outcome of healthy term newborns with moderately severe non-haemolytic hyperbilirubinemia // J. Paediatr. Child Health. 2010. Vol. 46. P. 588–591.
29. Watchko J.F., Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 21. P. 2021–2030.
30. Okumura A., Kidokoro H., Shoji H. et al. Kernicterus in preterm infants // Pediatrics. 2009. Vol. 123. P. e1052.
31. Huang M.-J., Kua K.-E., Teng H.-C. et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates // Pediatr. Res. 2004. Vol. 56. P. 682–689.
32. Watchko J.F., Maisels M.J. Jaundice in low birth weight infants — pathobiology and outcome // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2003. Vol. 88. P. F455–F458.
33. Morris B.H., Oh W., Tyson J.E. et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 1885–1896.
34. Wagle S., Deshpande P.G., Itani O., Windle M.L. et al. Hemolytic Disease of Newborn // Updated: Sep 26, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/974349>.
35. Amin S.B., Charafeddine L., Guillet R. Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants // J. Perinatol. 2005. Vol. 25. P. 386–390.
36. Shapiro S.M. Kernicterus // Care of the Jaundiced Neonate / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 229–242.
37. Shapiro S.M. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome // Semin. Fetal Neonatal Med. 2010. Vol. 15. P. 157–163.
38. Ip S., Glick S., Kulig J. et al. Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication, 2003.
39. Maisels M.J., Clune S., Coleman K. et al. The natural history of jaundice in predominantly breast-fed infants // Pediatrics. 2014. Vol. 134, N 2. P. e340–e345. doi: 10.1542/peds.2013-4299.
40. Davis A.R., Rosenthal P., Escobar G. et al. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns // J. Pediatr. 2011. Vol. 158. P. 562–565.

41. Maisels M.J., Baltz R.D., Bhutani V. et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114. P. 297–316.
42. Kramer L.I. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn // *Am. J. Dis. Child*. 1969. Vol. 118. P. 454–458.
43. Maisels M.J., Bhutani V.K., Bogen D. et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant >35 weeks' gestation: an update with clarifications // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124, N 4. P. 1193–1198.
44. Jaundice in Newborn Babies under 28 Days. Neonatal Jaundice. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.
45. Bhutani V.K., Stark A.R. et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. // *J. Pediatr*. 2013. Vol. 162, N 3. P. 477.e1–482.e1.
46. DeLuca D., Engle W., Jackson G. Transcutaneous Bilirubinometry: Hepatology Research and Clinical Developments. New York : Nova Biomedical, 2013.
47. Schumacher R. Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests «The right job for the tool» // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110. P. 407–408.
48. Maisels M.J., Newman T.B. Prevention, screening, and postnatal management of neonatal hyperbilirubinemia // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 175.
49. Wainer S., Rabi Y., Parmar S.M. et al. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter // *Acta Paediatr*. 2009. Vol. 98. P. 1909.
50. Nagar G., Vandermeer B., Campbell S. et al. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132. P. 871–881.
51. De Luca D., Jackson G.L., Tridante A. et al. Trans cutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2009. Vol. 163, N 11. P. 1054–1059.
52. Poland R.L., Hartenberger C., McHenry H. et al. Comparison of skin sites for estimating serum total bilirubin in in-patients and out-patients: chest is superior to brow // *J. Perinatol*. 2004. Vol. 24. P. 541.
53. Yaser A., Tooke L., Rhoda N. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site // *J. Perinatol*. 2014. Vol. 34. P. 209.
54. Maisels M.J., Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of 35 or more weeks' of gestation // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117. P. 1169–1173.
55. Tan K.L., Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy // *Acta Paediatr*. 2003. Vol. 92. P. 327–331.
56. Brumbaugh J.E., Gourley G.R. Bilirubin and its various fractions // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 41.
57. Glader B., Allen G.A. Neonatal hemolysis // *Neonatal Hematology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems*. 2nd ed. / eds P.A. de Alarcon, E.J. Werner, R.D. Christensen. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 2013. P. 91.
58. Stevenson D.K., Fanaroff A.A., Maisels M.J. et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. P. 31–39.
59. Mehta S., Kumar P., Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia // *J. Pediatr*. 2005. Vol. 147. P. 781–785.
60. Boo N.Y., Lee H.-T. Randomized controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinemia // *J. Paediatr. Child Health*. 2002. Vol. 38. P. 151–155.
61. Maisels M.J., McDonagh A.F. Phototherapy for neonatal jaundice // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. P. 920–928.
62. Maisels M.J., Newman T.B. Phototherapy and other treatments // *Care of the Jaundiced Neonate* / eds D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko. New York : McGraw-Hill, 2012. P. 195.
63. Newman T.B., Liljestrand P., Jeremy R.J. et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 354. P. 1889–1900.
64. Bhutani V.K.; Committee on Fetus and Newborn. Technical report: phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // *Pediatrics*. 2011. Vol. 128. P. e1046–e1052.
65. Maisels M.J., Kring E.A., DeRidder J. Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy // *J. Perinatol*. 2007. Vol. 27. P. 565–567.
66. Maisels M.J., Watchko J.F., Bhutani V.K. et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation // *J. Perinatol*. 2012. Vol. 32. P. 660.
67. Clinical practice guideline. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant >35 weeks of gestation // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114. P. 297–316.
68. Ip S., Chung M., Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114. P. e130–e153.
69. Barrington K.J., Sankaran K. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Guidelines for the detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants // *Paediatr. Child Health*. 2007. Vol. 12, suppl. B. P. 1B–12B.