

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА 1- ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ**



ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Учебно-методическое пособие
Предназначено для самостоятельного обучения студентов
педиатрического факультета*



САМАРҚАНД 2026

Составители:

Хусаинова Ш.К.- ассистент кафедры 1-Педиатрии и неонатологии,
СамГМУ

Ибрагимова М.Ф. – PhD, доцент кафедры 1-Педиатрии и
неонатологии, СамГМУ

Рецензенты:

Тураева Н.О.– PhD, доцент кафедры 3-Педиатрии и медицинской
генетики СамГМУ

Тажиева З.Б. - PhD, доцент заведующая кафедрой “Педиатрии и
высшего сестринского дела” Ургенчского филиала Ташкентской
медицинской академии,

**Учебно-методическое пособие одобрено Ученым советом СамГМУ
и дано разрешение на его публикацию. Протокол №10 03.06 2026г.**

Секретарь Ученого совета:



У.У.Очилов

Введение.

1. Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки и проведения практических занятий по предмету «Неонатология» для студентов педиатрического факультета.

2. С помощью данного учебно-методического пособия студенты закрепят знания, полученные на предыдущих курсах, раскроют основные идеи темы, будут готовы решать тесты и ситуационные задачи, разработанные для самостоятельной работы.

Актуальность.

Желтуха относится к самым частым симптомам в неонатальном периоде. В среднем выраженную желтуху имеют около 84% новорожденных, но не более чем у 2% желтуха является признаком тяжелого заболевания или угрожающего жизни состояния. Несмотря на доскональное изучение причин желтухи в неонатальном периоде, до настоящего времени статистические данные фиксируют случаи развития билирубиновой энцефалопатии у новорожденных с гемолитической болезнью не только в развивающихся, но и в развитых странах, позднюю диагностику аномалий развития билиарного тракта и других заболеваний, для клинической картины которых характерно развитие холестаза.

Цель занятия:

Ознакомление студентов педиатрического факультетов медицинских вузов с современными методами диагностики, лечения и профилактики желтух у новорожденных. Предоставить информацию родителям и оказать медицинскую помощь.

Задачи занятия:

- Объяснить этиологию, патогенез и классификацию желтух у новорожденных;
- Знать особенности обмена билирубина новорождённого;
- Расшифровка клинико-лабораторных обследований;

- Различать варианты типичного и осложнённого течения желтух новорожденных;

- Знать современные методы диагностики желтух новорожденных;

Студент должен знать:

- этиологию, патогенез и классификацию желтух у новорожденных;

- особенности обмена билирубина новорождённого;
- клинико-лабораторные проявления
- варианты типичного и осложнённого течения желтух новорожденных;

- современные методы диагностики желтух новорожденных;

Студент должен уметь:

- выявлять группу беременных высокого риска по развитию желтух у новорожденных;

- распознавать основные симптомы и симптомокомплексы желтух у новорожденных;

- назначать стандартные методы обследования, направленные на подтверждение диагноза;

- проводить дифференциальную диагностику в группе заболеваний со схожими симптомами;

- интерпретировать результаты обследований;

- наметить объём дополнительных исследований для уточнения диагноза;

- разработать план лечения с учётом течения болезни у новорожденных, подобрать и назначить лекарственную терапию.

Рассматриваемые вопросы учебно-методического пособия:

1. Метаболизм билирубина

2. Особенности метаболизма билирубина в антенатальном периоде и у новорожденных
3. Классификация желтух
4. Список кодов по международной классификации болезней 10-го пересмотра
5. Обследование новорожденных с желтухой
6. Лабораторные методы исследования при желтухе

МЕТАБОЛИЗМ БИЛИРУБИНА

В основе появления неонатальной желтухи лежит повышение уровня билирубина в крови (гипербилирубинемия) и в тканях. История изучения неонатальных желтух, насчитывающая тысячелетия, несмотря на кажущуюся изученность проблемы, полна дискуссий, многочисленных лабораторных и патоморфологических исследований. Следует помнить, что эталонной верхней границей нормы сывороточного билирубина является 17,1 мкмоль/л (ВОЗ), в то время как для появления желтушной окраски кожного покрова необходимо повышение билирубина в несколько раз (до 80 мкмоль/л в раннем неонатальном периоде и до 55 мкмоль/л у детей старшего возраста), иктеричность склер может появиться у детей при уровне билирубина от 34 до 51 мкмоль/л. Выраженность желтухи прямо связана с содержанием билирубина: при уровне билирубина 68-136 мкмоль/л окрашиваются только лицо и шея новорожденного, при более высоких концентрациях отмечается ярко выраженная желтушность кожного покрова. При этом врач-педиатр должен понимать, что не всегда между окраской кожи и нарушением обмена билирубина существует прямая связь, особенно если учесть физиологическую гиперемию кожного покрова новорожденного. Биохимический анализ крови должен быть включен в обязательный план обследования новорожденного, даже если складывается впечатление, что причин для беспокойства нет. Знание причин неонатальных желтух

невозможно без понимания метаболизма билирубина в организме человека (рис. 1).

ЭТАПЫ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА

Билирубин, один из пигментов желчи, является конечным продуктом распада гем содержащих белков, главным из которых является гемоглобин. Основным источником гемоглобина является разрушение стареющих эритроцитов или гемолиз эритроцитов при гемолитических анемиях, неэффективном гемопоэзе. В группу гемсодержащих белков, кроме гемоглобина, входят миоглобин, ферменты (вся цитохромная система, каталаза и пероксидаза). В желчи человека и млекопитающих преобладает билирубин, придающий желчи золотисто-желтую окраску. В чистом виде кристаллический билирубин имеет окраску от светло-оранжево-желтой до красно-коричневой, что и послужило основой для его названия: bilis – желчь, ruber – красный.

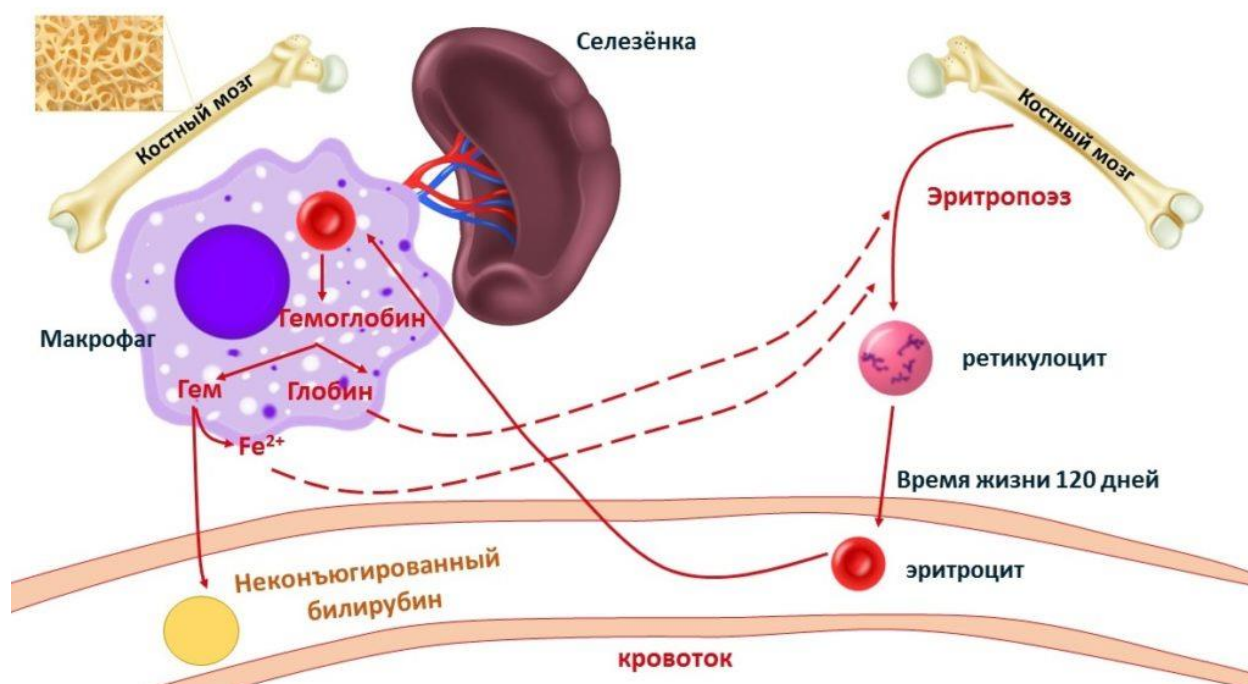


Рис. Метаболизм билирубина.

Первый этап обмена билирубина. В результате катаболизма гемоглобина под влиянием фермента гемоглобинредуктазы в клетках ретикулоэндотелиальной системы образуются белок глобин и

тетрапиррольное кольцо (гем). Гем токсичен для клеток и, если не утилизируется немедленно, может вызвать апоптоз (самоуничтожение клетки) и локальное воспаление. Тетрапиррольное кольцо гема с помощью гемоксигеназы разрушается на эквивалентное количество биливердина, окиси углерода и железа. Далее биливердин конвертируется биливердинредуктазой в билирубин. Из одного грамма гемоглобина образуется 35 мг билирубина.

Образовавшийся в клетках ретикулоэндотелиальной системы билирубин является веществом, которому можно дать следующую характеристику:

- гидрофобный (не растворяется в воде, что резко ограничивает его экскрецию в желчь);
- липофильный (жирорастворимый);
- неконъюгированный;
- свободный;
- не способен к ренальной и билиарной секреции;
- непрямой.

Непрямой неконъюгированный билирубин токсичен для центральной нервной системы, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и при высокой концентрации вызывать развитие тяжелого осложнения – билирубиновой энцефалопатии. Легко растворяясь в липидах мембран клеток, непрямой билирубин разобщает в митохондриях процессы окислительного фосфорилирования, нарушает синтез белка, препятствует потоку ионов калия через мембрану клетки и органелл. Это отрицательно сказывается на состоянии нервной системы, вызывая у больных характерные неврологические симптомы.

Второй этап. Для транспортировки в сосудистом русле неконъюгированный (непрямой) билирубин связывается с альбумином. У новорожденных 1 грамм альбумина связывает 8,5 мг билирубина. Если процесс связывания билирубина с альбумином нарушается (например, при

гипоальбуминемии), резко возрастает риск поступления непрямого жирорастворимого билирубина в центральную нервную систему, в структуру которой входит большое количество липопротеидов. Нарушению связывания непрямого билирубина с альбумином могут способствовать свободные жирные кислоты и медикаменты, относящиеся к группе сульфаниламидов.

Третий этап. Конъюгация билирубина или печеночный клиренс билирубина. В процессе конъюгации непрямого билирубина гепатоцитами выделены четыре важнейшие ступени:

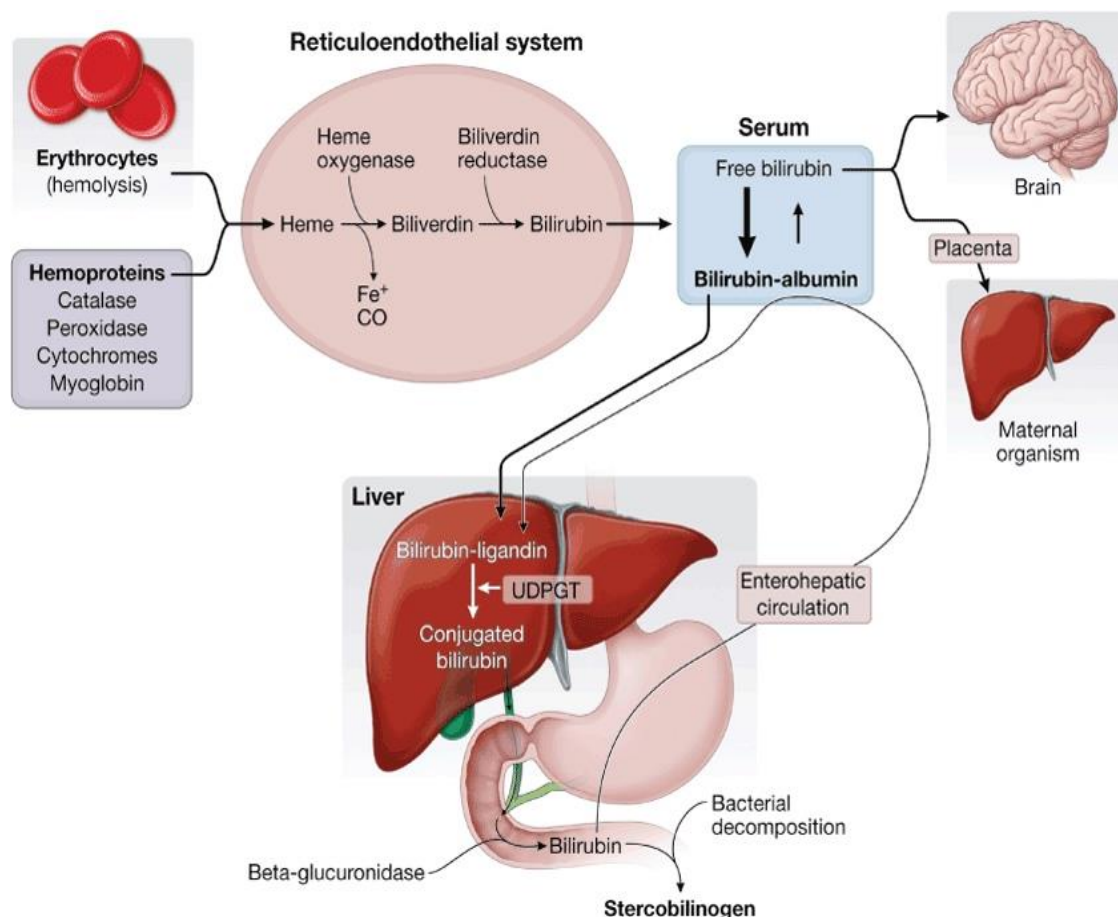
- 1 – захват и накопление непрямого билирубина гепатоцитами,
- 2 – конъюгация непрямого свободного билирубина до билирубина глюкуронида (конъюгированного прямого билирубина),
- 3 – экскреция конъюгированного билирубина в желчь и частично в синусоидальную кровь,
- 4 – перезахват конъюгированного билирубина гепатоцитами из синусоидальной крови.

Захват и накопление непрямого билирубина гепатоцитами. Перед тем как проникнуть в гепатоцит, непрямой билирубин отделяется от альбумина. До настоящего времени неизвестно, осуществляется ли захват свободного билирубина с помощью переносчика или же является результатом пассивной диффузии. Тем не менее, все больше исследований подтверждают роль мембран-ассоциированных протеинов, участвующих в транспорте органических анионов, в переносе непрямого билирубина в гепатоцит. Сразу же после поступления в гепатоцит непрямой билирубин связывается с цитоплазматическим транспортным протеином лигандином, который относится к семейству глутатион-S-трансфераз. Лигандин обладает более выраженной, чем альбумин, способностью связываться с билирубином, что облегчает процесс накопления билирубина гепатоцитами. Конъюгация непрямого билирубина. После связывания с лигандином непрямой билирубин транспортируется в эндоплазматический ретикулум, в зону локализации конъюгирующего энзима, уридиндифосфат-

глюкуронозилтрансферазы 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 – UGT1A1). UGT1A1 имеет два активных центра: один – для захвата билирубина, второй – уридиндифосфат-глюкуроновой кислоты. Конъюгация билирубина состоит из двух последовательных шагов: вначале UGT1A1 катализирует перенос одной молекулы глюкуроновой кислоты к одной из карбоксильных групп билирубина, формируя моноглюкуронид билирубина. Следующая молекула глюкуроновой кислоты связывается со второй карбоксильной группой билирубина, формируя диглюкуронид билирубина. Моноглюкуронид и диглюкуронид билирубина водорастворимы и могут сразу же экскретироваться в желчь. Конъюгированный билирубин является водорастворимым (прямым, связанным), способным к билиарной и ренальной экскреции.

Небольшая часть билирубина в двенадцатиперстной кишке подвергается обратному процессу гидролиза кишечной глюкуронидазой с образованием непрямого билирубина, который может реабсорбироваться. Эта особенность метаболизма билирубина получила название энтеропеченочной (кишечно-печеночной) рециркуляции.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И У НОВОРОЖДЕННЫХ



Source: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF: *Care of the Jaundiced Neonate*:
www.accesspediatrics.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Все составные части печеночного клиренса билирубина у новорожденного развиваются по мере роста ребенка, и поначалу имеет место выраженное снижение активности транспортных белков и ферментов, участвующих в захвате, конъюгации и экскреции билирубина. В частности, активность транспортных белков SLCO1B1/OATP1B1 и SLCO1B3/OATP1B3 у новорожденных в 500 раз ниже, по сравнению с взрослыми, а у детей до года – в 100 раз. Уровень транспортных протеинов семейства глутатион-S-трансфераз (GST), прежде всего класса GST-A, обладающего способностью прочно связываться с непрямым билирубином для его распределения внутри гепатоцита, у новорожденных в 1,5-4 раза ниже и достигает уровня взрослого человека только к первому-второму году жизни. Активность фермента конъюгации уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) у плода

находится на нулевом уровне и включается только в процессе родов, составляя не более 1% от уровня взрослого в течение неонатального периода, и не достигает нормальной активности даже к 3-х месячному возрасту ребенка. Функциональная активность транспортных протеинов ABCC2/MRP2, непосредственно участвующих в экскреции конъюгированного билирубина, в 200 раз ниже у новорожденных и в 100 раз – у детей первого года жизни. Таким образом, имея низкую способность печени к захвату, конъюгации и экскреции билирубина, новорожденный особенно чувствителен к нарастающей гипербилирубинемии, но по мере созревания функций печени эта чувствительность резко снижается.

Следует обратить внимание на следующие ключевые особенности обмена билирубина в фетальном и неонатальном периодах:

- В антенатальном периоде билирубин образуется как нормальным плодом, так и плодом с фетальным эритробластозом. Непрямой, неконъюгированный, жирорастворимый билирубин плода транспортируется через плаценту и конъюгируется под влиянием печеночных ферментов матери. Плацента непроницаема для конъюгированного водорастворимого билирубина, обратный возврат конъюгированного билирубина плоду невозможен. Уровень фетального билирубина у плода может незначительно повышаться при выраженном гемолизе, но может резко возрастать в результате сгущения желчи на фоне внутриутробного гемолиза эритроцитов плода и развития холестаза, следствием которого является повышение уровня конъюгированного билирубина. Вследствие того, что плацента непроницаема для прямого билирубина, но проницаема для непрямого, уровень билирубина у плода может также повышаться при не прямой гипербилирубинемии у матери.

- У новорожденных образование билирубина в 2-3 раза больше, чем у взрослых: от 6 до 10 мг/кг/сутки против 3 мг/кг/сутки у взрослых. Это связано с большой эритроцитарной массой у новорожденных и укороченной

продолжительностью жизни эритроцитов: от 70 до 90 дней, тогда как у взрослых длительность жизни эритроцитов составляет 120 дней.

- У новорожденных, особенно недоношенных, концентрация глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы ниже, чем у детей более старшего возраста, что замедляет процесс конъюгации билирубина в гепатоцитах и способствует появлению физиологической желтухи, пролонгированной непрямой гипербилирубинемии у недоношенных и маловесных новорожденных, резкому нарастанию желтухи при гемолитических анемиях.

- В кишечнике новорожденного бактерии конвертируют билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, которые экскретируются с мочой и стулом, что ограничивает реабсорбцию билирубина. Однако при задержке пассажа мекония, который содержит билирубин, может возрасть процесс энтеропеченочной рециркуляции билирубина.

- Активной энтеропеченочной рециркуляции билирубина у новорождённого способствует преобладание моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу, по сравнению с диглюкуронидом. Кроме этого, в кишечнике новорожденных повышена концентрация фермента β -глюкуронидазы, вызывающего гидролиз прямого билирубина, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

- Более высокий уровень билирубина отмечается у здоровых новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения ($\geq 8\%$), рожденных от матерей с сахарным диабетом, с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, геморрагиями, азиатских национальностей, мальчиков.

Таким образом, метаболизм билирубина представляет собой сложный процесс, при котором необходимо учитывать существование двух фракций: непрямой (или неконъюгированной) и прямой (или конъюгированной),

каждая из которых обладает физико-химическими особенностями. Учитывая свойства фракций билирубина, пути их образования, можно ориентироваться в патогенезе заболевания, выборе методов обследования и лечения. Знание физиологических нюансов метаболизма билирубина в неонатальном периоде объясняет не только высокую частоту желтух в этой возрастной группе, но и помогает избежать ошибок в обследовании и лечении детей первого месяца жизни.

Особенности обмена билирубина в перинатальном периоде. Метаболизм билирубина у плода и новорождённого имеет особенности, которые способствуют гипербилирубинемии и облегчению проникновения пигмента в ткани с развитием желтухи. В период внутриутробного развития плода билирубин практически не подвергается конъюгации по следующим причинам:

- в печени плода отсутствует лигандин и Z-протеин, которые обеспечивают захват билирубина гепатоцитами;
- гормоны беременных тормозят активность ферментов: УДФГТ, глюкуронилтрансферазы;
- основным органом, осуществляющим выведение билирубина из организма плода, является плацента;
- концентрация билирубина в плазме крови плода низкая;
- благодаря концентрирующей способности плаценты даже при тяжёлой отёчно-анемичной форме гемолитической болезни не происходит значительного повышения непрямого билирубина в плазме крови;
- для конъюгированного билирубина плацента непроницаема в обоих направлениях, поэтому при фетальном гепатите у плода можно наблюдать желтушное прокрашивание околоплодных вод, оболочек последа и кожи.

Неконъюгированный билирубин является постоянным компонентом мекония, даже у плода с атрезией желчных ходов. В то же время механизм поступления билирубина в просвет кишечника плода недостаточно изучен. Предполагается, что у плода слизистая оболочка желудка и кишечника

обладает способностью образовывать глюкурониды билирубина. После рождения содержание билирубина в крови ребёнка увеличивается в связи с активным распадом фетального гемоглобина и транзиторной неспособностью печени новорождённых к конъюгации билирубина.

Классификация желтухи по патогенезу

Наследственные Приобретённые



Повышенная продукция билирубина (гемолитические)

1. Дефекты мембран эритроцитов (анемия Минковского—Шоффара, эллиптоцитоз и др.)

2. Дефекты ферментов эритроцитов (6 фосфоглюкодегидрогеназы, пируваткиназы и др.)

3. Гемоглобинопатии:

а) дефекты структуры гемоглобина (серповидноклеточная анемия и др.)

б) дефекты синтеза гемоглобина (талассемии)

в) дефекты гема (врождённые эритропорфирии)

1. Гемолитическая болезнь новорождённых по резусфактору или системе АВ0

2. Лекарственный гемолиз (назначение ребёнку высоких доз витамина К, назначение беременной перед родами салицилатов, сульфаниламидов, окситоцина и др.)

3. Кровоизлияния

(кефалогематомы, внутричерепные и другие внутренние кровоизлияния, множественные петехии и экхимозы и др.)

4. Синдром заглоченной крови

Пониженный клиренс билирубина (печёночные желтухи)

Наследственные ▼

1. Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит (болезнь Жильбера)
2. Нарушение конъюгации билирубина:
 - а) недостаток ферментов (синдром Криглера—Найяра I, II типов)
 - б) ингибирование ферментов (синдром Люси—Дрисколла),
3. Нарушение экскреции билирубина из гепатоцита (синдромы Дабина—Джонсона и Ротора)

Приобретённые

Механические желтухи

1. Синдромы Алажиля, трисомии по 13, 18, 21 хромосомам и др. (сопровождаются атрезией и гипоплазией внепечёночных желчных путей)
2. Дефицит α -1-антитрипсина
3. Болезнь Ниманна—Пика
4. Муковисцидоз



1. Избыток эстрогенов (желтуха материнского молока)
2. Гипотиреоз
3. Инфекционные гепатиты
4. Токсические и метаболические гепатозы
5. Полное парентеральное питание

1. Атрезия и гипоплазия внутрипечёночных желчных путей
2. Атрезия или гипоплазия внепечёночных желчных путей
3. Киста желчного протока или сдавление извне желчных путей (гемангиомы, опухоли)
4. Синдром сгущения желчи

КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТУХ



I. Гемолитические желтухи (вследствие повышенной продукции билирубина).

1) Гемолитическая болезнь новорожденных вследствие иммунологического конфликта при несовместимости крови матери и плода по резус-, АВО-антигенам и реже по другим групповым факторам (см. ниже).

2) Наследственный микросфероцитоз (анемия Минковского-Шоффара).

Частота: 2-3 на 10 000 населения в Европе.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, с неполной пенетрантностью. Генеалогический анамнез положителен в 80% случаев.

Патогенез. В основе заболевания лежит дефект структуры мембраны эритроцитов (отсутствует мембранный белок – кальцийзависимая АТФ-аза). В результате этого дефекта повышается проницаемость мембраны эритроцитов, что приводит к избыточному поступлению в эритроцит ионов натрия и воды. Эритроцит принимает сферическую форму, теряет эластичность и способность деформироваться при прохождении узких участков кровотока. Вследствие этого, попадая в синусы селезенки,

эритроциты теряют часть мембраны, уменьшаются в размерах и разрушаются макрофагами.

Клиника. Характерно постепенное начало заболевания и медленное прогрессирование анемии. Желтуха может появляться начиная с периода новорожденности или в более позднем возрасте. Наряду с желтушным синдромом отмечается умеренное увеличение печени и нерезкая спленомегалия. Анемия развивается позже.

Лабораторная диагностика

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина. Уровень билирубина может достигать критических цифр.

2. Общие анализы крови у матери и ребенка с изучением морфологии эритроцитов. Кривая Прайс - Джонса позволяет рассчитать толщину, индекс сферичности, средний объем эритроцитов, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах. Микроцитоз может отсутствовать или быть незначительным в периоде новорожденности. По мере прогрессирования анемии нарастает ретикулоцитоз, Во время криза отмечается нормобластоз. В 25% случаев наблюдаются спорадические формы. В этих случаях в анализах крови матери патологических изменений не будет.

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

3) Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Тип наследования: не полностью доминантный тип, сцепленный с X-хромосомой.

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

Клиника. У новорожденных желтуха развивается чаще всего со 2-х суток жизни. На фоне желтухи появляется темная моча вследствие гемоглобинурии. Анемия и гепатоспленомегалия для новорожденных не характерны. Эти симптомы присоединяются в более старшем возрасте.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина.

2. Общий анализ крови. Может наблюдаться фрагментация эритроцитов, умеренный сфероцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия. Уровень гемоглобина поначалу близок к норме (гемолиз незначительный), затем развивается анемия.

3. Общий анализ мочи – гемоглобинурия.

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

II. Печеночные желтухи (вследствие пониженного клиренса билирубина).

4) Синдром Жильбера.

Частота. От 2 до 6% в популяции. Мальчики болеют в 2 – 4 раза чаще девочек.

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

Патогенез. Развитие заболевания обусловлено дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита с нарушением внутриклеточного транспорта билирубина и снижением активности процессов конъюгации до 50% от нормы.

Клиника. В периоде новорожденности желтуха протекает как физиологическая и не вызывает тревоги у врачей. Заболевание диагностируется обычно в школьном или юношеском возрасте.

Лабораторная диагностика.

В периоде новорожденности сложна. Диагноз ставится, как правило, когда отвергаются другие виды желтух.

5) С-м Криглера – Найара (2 типа).

1 тип. Тип наследования: аутосомно- рецессивный.

Этиопатогенез. Развитие заболевания обусловлено отсутствием фермента глюкуронилтрансферазы в печени.

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

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

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

Клиника. Неонатальная желтуха не столь тяжелая, уровень билирубина обычно не превышает 350 – 380 мкмоль/л, ядерная желтуха развивается реже и только в неонатальном периоде. Стул и моча - светлые в первые дни жизни, но через несколько суток приобретают нормальную окраску. В желчи выявляется билирубин-моноглюкуронид (угнетение конъюгации на 2 этапе конъюгирования). При назначении фенobarбитала желтуха уменьшается, но после отмены препарата вновь рецидивирует.

6) Синдром Люцея Дрисколла.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

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

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

7) Синдром Дубина – Джонса.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит дефицит каналикулярной секреции билирубина из гепатоцита.

Клиника. В периоде новорожденности диагностируется редко. Характеризуется умеренной желтухой и незначительным увеличением печени.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием прямого билирубина.

2. Общий анализ мочи - копропорфирия.

3. Биопсия печени. При синдроме Дубина – Джонсона находят коричнево-черные включения, гранулы, напоминающие меланин (липофусцин). При синдроме Ротора накопления пигментов в печени не выявляют.

8) Желтуха от материнского молока.

Частота: 1 на 50 - 200 новорожденных (0,5 -2%), находящихся на грудном вскармливании.

Этиопатогенез. Причины заболевания гетерогенны. Это:

- меньший калораж пищи при естественном вскармливании в первые дни жизни (из-за неустановившейся лактации);
- повышенный уровень прегнандиола в женском молоке;
- высокая активность липопротеиновой липазы молока;
- повышенный уровень свободных жирных кислот;
- наличие в женском молоке бета-глюкуронидазы.

Ведущим в патогенезе в настоящее время считают нарушение экскреции, а не конъюгации билирубина.

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

Диагностика. Прекращение кормления материнским молоком и перевод ребенка на вскармливание адаптированными смесями на 48 - 72 часа (должно произойти снижение уровня общего билирубина на 85 мкмоль/л и более). Через 4 – 6 дней после отмены, кормление материнским молоком можно возобновить, т.к. повторно желтуха, как правило, не усиливается или возрастает незначительно.

9) Желтуха при гипотиреозе.

Частота. Встречается у 70 – 80% детей, страдающих врожденным гипотиреозом.

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

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

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина. Уровень общего билирубина не превышает 200 – 220 мкмоль/л.

2. Определение ТЗ, Т 4, ТТГ в крови.

10) Неонатальные гепатиты.

Этиопатогенез. Гепатиты новорожденных, как правило, имеют инфекционный генез. Среди них можно выделить:

1. Врожденный неонатальный гигантоклеточный гепатит с внутрипеченочным холестазом.

2. Постнатальные гепатиты, обусловленные внутриутробными инфекциями (ЦМВ, листериоз, токсоплазмоз и др.)

3. Токсико-септическое поражение печени при сепсисе и других инфекциях.

Клиника. Зависит от срока воздействия вируса и может протекать в 2-х вариантах – подостро (наиболее часто) и остро (манифестно). Желтуха может наблюдаться с рождения или появляться в первые 2 - 3 недели жизни. Длится от 2 – 3 недель до 2 – 3 месяцев. Стул становится слабо окрашенным вплоть до ахоличного (выраженность ахолии говорит о тяжести заболевания). Моча имеет темную окраску (при появлении конъюгированного билирубина) за счет большого содержания в ней желчных пигментов (уробилина). Характерно увеличение печени, плотная ее консистенция, спленомегалии может не быть. Отмечается снижение аппетита, срыгивания, рвота, вздутие живота, а также неврологические симптомы (снижение рефлексов, гипотония, могут отмечаться судороги,

менингеальные знаки). Может присоединяться геморрагический синдром. У отдельных больных в клинической картине могут доминировать признаки холестаза, цитолиза гепатоцитов, острой печеночной недостаточности. При внутриутробных инфекциях, сепсисе на первый план выступают симптомы основного заболевания.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. При определении общего билирубина и билирубиновых фракций в первые дни заболевания в анализе преобладает непрямой, затем растет удельный вес прямого билирубина. Активность аминотрансфераз и других гепатоспецифических ферментов повышена. уровень щелочной фосфатазы и урокиназы также повышаются при холестазе.

2) Протромбиновый индекс - снижается.

3) Определение уровня альфа-фето-протеина. Его содержание повышается при врожденных гепатитах.

4) Определение маркеров гепатита (Hbs Ag и др.).

5) Исследование на внутриутробные инфекции. Проводится методом иммуноферментного анализа с определением специфических иммуноглобулинов.

6) Биопсия печени. При токсических гепатитах, сепсисе выявляются признаки холестаза, очаговые некрозы гепатоцитов, участки фиброза.

III. Механические желтухи.

11) Пороки развития желчных путей.

Частота: 6 - 8% от всех врожденных аномалий. В популяции 1:10 000 - 20 000 новорожденных.

Выделяют внутripеченочную и внепеченочную атрезию желчных путей.

Этиопатогенез. Большая часть атрезий и гипоплазий желчных путей является результатом перенесенного гепатита. При внутripеченочных атрезиях и гипоплазиях в печени находят гигантские клетки (гигантскоклеточный гепатит) с участками фиброза и склероза вокруг них.

Внепеченочные атрезии чаще всего вызываются реовирусом 3 типа. Нарушение оттока желчи приводит к проникновению ее составных частей (в том числе прямого билирубина) в кровь. Прогрессирующие дистрофические изменения гепатоцитов приводят к их некрозу. В условиях холестаза возникает воспалительный процесс в желчных путях – холангит. Развивается дефицит витамина К, всасывание которого из кишечника в отсутствие желчи невозможно.

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

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

Лабораторная диагностика.

1.Общий анализ крови. Выявляются нарастающая анемия и тромбоцитопения.

2. Биохимический анализ крови. Общий белок снижен, уровень альбумина снижен, содержание прямого билирубина повышено, активность щелочной фосфатазы повышена.

3. Определение уровня альфа-фетопротеина. Его содержание повышается при врожденных гепатитах.

4. Копрограмма. Выявляется стеаторея.

5. УЗИ печени.

6. Рентгенологическое исследование (возможно при уровне билирубина не выше 170 мкмоль/л).

12)Нарушения обмена веществ.

а) Галактоземия – нарушение обмена галактозы, вызванное врожденной недостаточностью галактокиназы, галактозоэпимеразы или галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы. При этом заболевании вначале нарушается процесс конъюгации, а затем и экскреции билирубина.

Клиника. С первых суток жизни отмечается выраженная, стойкая желтуха. Поначалу преобладает непрямой билирубин, затем растет удельный вес прямого. Гепатоспленомегалия всегда выраженная, печеночная недостаточность развивается к концу периода новорожденности. Симптомами основного заболевания являются рвота, понос, отказ от кормления. Характерен гемолиз, обусловленный снижением осмотической стойкости эритроцитов, может наблюдаться геморрагический синдром.

Лабораторная диагностика.

1) Биохимический анализ крови. Вначале растет неконъюгированный, а затем прямой билирубин.

2) Осмотическая стойкость эритроцитов – снижена.

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

4)Определение галактозо-1-фосфата и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах.

б) Фруктоземия.

Протекает более доброкачественно, чем галактоземия.

Диагностика основывается на определении фруктозы в моче и крови.

в) Дефицит альфа – 1 – антитрипсина.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

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

Лабораторная диагностика.

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

2. Определение антитриптической активности сыворотки и сывороточной концентрации альфа-1-антитрипсина методом иммунодиффузии - снижены.

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

г) Муковисцидоз.

Частота муковисцидоза: 1 : 2 500 новорожденных в Европе. Печень при этом заболевании поражается в 20 - 40% случаев.

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

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови - гипербилирубинемия смешанного типа.

2. Копрограмма – стеаторея.

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

4. Скриннинг-тест новорожденных – повышен иммунореактивный трипсин в крови.

5. Анализ кала на трипсин и химотрипсин – резко снижены.

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

13. Синдром сгущения желчи.

Генез - закупорка желчных ходов (как внепеченочных, так и внутрипеченочных) слизистыми пробками. Может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина.

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

14) Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина.

В 1 г мекония содержится приблизительно 1 мг билирубина, а общее его количество - 100 - 200 мг. Нарушение пассажа содержимого по кишечнику (болезнь Гиршпрунга, кишечная атрезия, стеноз, мекониальная пробка или илеус) повышают уровень билирубина в крови за счет возрастания энтерогепатической циркуляции. Желтуха в этих случаях редко развивается в первые 24 - 48 часов жизни ребенка.

Общие принципы диагностики желтух.

1. Анамнез (семейный, особенности течения беременности, родов раннего неонатального периода, перенесенные инфекции).

2. Клиническое обследование (цвет кожи, слизистых, склер, динамика массы тела, наличие рвоты, гепатоспленомегалии, геморрагических проявлений, гематом, признаков инфекционного процесса, характер стула, окраска мочи).

3. Определение группы крови и резус – фактора.

4. Проведение прямой и непрямой проб Кумбса.

5. Определение специфических эритроцитарных антител.

6. Определение общего белка и его фракций, С-реактивного белка, серомукоидов, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, трансаминаз.

7. Исследование общего анализа крови с определением гематокрита, ретикулоцитов, морфологии эритроцитов.

8. Определение осмотической резистентности эритроцитов.

9. Коагулограмма, определение протромбинового индекса.

10. Исследование наличия в крови маркеров гепатита.

11. УЗИ органов брюшной полости.

12. Серологическое исследование крови матери и ребенка на внутриутробные инфекции (краснуху, токсоплазмоз, герпес и др.).

13. Бактериологическое исследование крови, мочи, кала и других сред организма на патогенную флору.

14. При длительной и тяжелой гипербилирубинемии, особенно с повышением прямого билирубина необходимо углубленное обследование в центре медицинской генетики для исключения метаболических заболеваний и в детском хирургическом центре с использованием пункционной биопсии, холангиографии для исключения билиарной патологии.

Дифференциальная диагностика желтух.

Основные диагностические клиничко-лабораторные критерии различных групп неонатальных желтух.

I. Для гемолитических желтух характерно:

1) Ранее начало и раннее появление желтухи, обусловленной непрямой гипербилирубинемией.

2) Высокий почасовой прирост билирубина.

3) Цвет кожных покровов от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого.

4) Наличие нормохромной гиперрегенераторной анемии – ретикулоцитоз, нормо- и эритробластоз.

5) Гепатоспленомегалия.

6) Нормальная окраска кала.

7) Нормальная окраска мочи (за исключением желтухи вследствие дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы).

8) Токсическое действие непрямого билирубина на все органы и ткани.

II. Для конъюгационных желтух характерно:

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

III. Для механических желтух характерно:

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

СПИСОК КОДОВ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА



Класс XV. Беременность, роды и послеродовый период (O00–O99)
Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения (O30–O48).

O36.1. Другие формы иммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери

Класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96)

Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорождённого (P50–P96)

P55. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого

P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорождённого

P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорождённого

P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорождённого

P55.9. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого неуточнённая

P56. Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью

P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией

P56.9. Водянка плода, обусловленная другой неуточнённой гемолитической болезнью

P57. Ядерная желтуха

P57.0. Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией

P57.8 Другие уточнённые формы ядерной желтухи

P57.9 Ядерная желтуха неуточнённая

P58. Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом

ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЖЕЛТУХОЙ



Современные технологии, позволяющие рано выявлять уровень и причины гипербилирубинемии у новорожденных с желтухой, должны отличаться безопасностью, неинвазивностью, точностью и

доступностью даже в домашних условиях. Выполнение этих требований связано с тем, что все больше возникает потребность в снижении количества назначаемых медикаментов в неонатальном периоде или в их ранней отмене. Неонатальная желтуха, самый частый клинический симптом в неонатальном периоде, и гипербилирубинемия, как причина желтухи, приводят к необоснованной госпитализации из-за боязни развития хронической билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи, или kernicterus). Не существует универсального метода, который бы позволил сразу определить причину появления желтухи. Изучение анамнеза, оценка физического и психомоторного развития позволяют диагностировать «желтуху здоровых новорожденных» и, как правило, не требуют дополнительных лабораторных методов исследования и лечения. Однако при наличии факторов риска, появлении патологических симптомов со стороны других органов и систем необходимо проведение дополнительного обследования. Любое исследование у новорожденного должно быть обоснованным, а результат интерпретирован врачом, назначившим обследование. Чем больше необоснованных назначений, тем больше шансов выявить незначительные отклонения от нормальных показателей, что затрудняет процесс

диагностики. Оптимальным является выбор небольшого количества исследований, имеющих высокую диагностическую ценность. В неонатологии, как ни в какой другой области медицины, предъявляются высокие требования к лабораторным и инструментальным исследованиям: они должны быть высокоточными, доступными, малотравматичными для ребенка.

При осмотре новорожденного с желтухой необходимо ответить на следующие вопросы:

- Когда появилась желтуха?
- Каково общее состояние ребенка?
- Каков характер желтухи (оттенок)?
- Как меняются размеры печени и селезенки?
- Какой цвет мочи и кала?
- Есть ли геморрагические проявления?

МЕТОДИКА КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

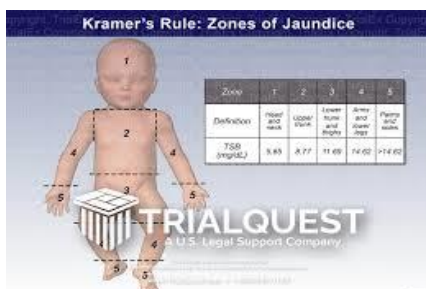


Шкала Крамера является одним из классических клинических инструментов ориентировочной оценки выраженности гипербилирубинемии у новорождённых и широко применяется в неонатологической практике как метод первичного скрининга. Несмотря на развитие лабораторной диагностики и внедрение транскутанных билирубинометров, визуальная оценка степени распространения желтухи по Крамеру сохраняет клиническое значение, особенно в условиях ограниченных ресурсов, при динамическом наблюдении и в рамках первичного осмотра новорождённого. Для студентов шестого курса медицинского университета важно не только знать распределение зон по шкале Крамера, но и понимать её патофизиологические

основания, диагностические ограничения и место в современной системе мониторинга билирубинемии.

Метод был предложен американским педиатром Лоуренсом Крамером в 1969 году и основан на закономерности каудокраниального распространения желтушного окрашивания кожных покровов по мере повышения уровня сывороточного билирубина. Визуализация желтухи обусловлена накоплением непрямого билирубина в коже и подкожно-жировой клетчатке. По мере увеличения концентрации билирубина его отложение становится заметным сначала на лице и склерах, затем распространяется на туловище, проксимальные и дистальные отделы конечностей. Эта последовательность отражает градиент тканевого насыщения билирубином и коррелирует с приблизительными диапазонами его сывороточной концентрации.

Анатомические зоны по шкале Крамера



Шкала Крамера включает пять анатомических зон, каждая из которых соответствует определённому ориентировочному диапазону уровня общего билирубина в сыворотке крови. Оценка проводится при естественном освещении, с осторожным

надавливанием на кожу пальцем для выявления истинного цвета дермы после кратковременного обескровливания капилляров.

Ниже представлена обобщённая таблица распределения зон и соответствующих ориентировочных значений билирубина.

Зона по Кرامеру	Локализация желтухи	Ориентировочный уровень общего билирубина (мкмоль/л)	Ориентировочный уровень (мг/дл)
I	Лицо, шея	80–100	5–6
II	До уровня пупка	100–150	6–8
III	Ниже пупка до колен	150–200	8–12
IV	Голени, предплечья	200–250	12–15
V	Кисти и стопы	>250	>15

Следует подчеркнуть, что приведённые значения являются ориентировочными и могут варьировать в зависимости от гестационного возраста, толщины подкожно-жирового слоя, фототипа кожи и индивидуальных особенностей ребёнка. У недоношенных новорождённых клинические проявления могут появляться при более низких концентрациях билирубина, что связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и большей уязвимостью центральной нервной системы.

С патофизиологической точки зрения каудальное распространение желтухи связано с постепенным насыщением билирубином тканей с различной степенью васкуляризации и толщиной дермы. Визуально более раннее окрашивание лица объясняется развитой капиллярной сетью и относительно тонким кожным покровом. По мере повышения концентрации билирубина его диффузия в более дистальные участки становится клинически заметной.



Оценка по шкале Крамера проводится в положении ребёнка лёжа, при хорошем естественном освещении, предпочтительно у окна. Искусственное жёлтое освещение способно исказить восприятие цвета кожи. Врач последовательно осматривает лицо, туловище и конечности, мягко надавливая пальцем на кожу в каждой анатомической зоне до кратковременного побледнения. После прекращения давления оценивается цвет дермы. Желтушное окрашивание, сохраняющееся после бланширования, свидетельствует о наличии гипербилирубинемии.

Важно дифференцировать истинную желтуху от каротинемии и физиологической гиперемии кожи. Склеры являются более чувствительным индикатором ранней желтухи, однако при выраженной гипербилирубинемии окрашивание становится генерализованным.

Клиническое значение и ограничения

Шкала Крамера имеет высокую чувствительность для выявления умеренной и выраженной гипербилирубинемии, однако её специфичность ограничена. Она не позволяет точно определить концентрацию билирубина и

не заменяет лабораторное исследование или транскутанное измерение. Особенно осторожно следует интерпретировать результаты у детей с тёмным фототипом кожи, при отёчном синдроме, анемии или после фототерапии, когда распределение пигмента может быть неравномерным.

С клинической точки зрения зона IV и V требуют немедленного лабораторного подтверждения уровня билирубина и решения вопроса о начале или интенсификации фототерапии. Распространение желтухи на ладони и стопы традиционно рассматривается как признак потенциально опасной гипербилирубинемии, ассоциированной с риском билирубиновой энцефалопатии.

Особое значение шкала Крамера приобретает при динамическом наблюдении. Быстрое прогрессирование распространения желтухи в течение первых суток жизни является тревожным признаком, указывающим на возможную гемолитическую природу гипербилирубинемии. В таких случаях требуется немедленное лабораторное обследование, включая определение группы крови матери и ребёнка, прямую пробу Кумбса, уровень гемоглобина и ретикулоцитов.

Интеграция шкалы Крамера в современную клиническую практику

В современных условиях шкала Крамера используется как часть комплексной оценки состояния новорождённого. Она служит инструментом первичного скрининга в родильных домах, при патронажных визитах и в амбулаторной практике. Однако окончательное решение о тактике лечения принимается на основании номограмм риска с учётом возраста ребёнка в часах жизни и уровня билирубина в сыворотке крови.

Клиническое мышление врача должно учитывать, что отсутствие распространения желтухи на дистальные отделы конечностей не исключает значимой гипербилирубинемии, особенно у недоношенных детей. Следовательно, шкала Крамера является ориентировочным методом и должна применяться в сочетании с объективными методами диагностики.

Таким образом, шкала Крамера представляет собой простой, доступный и клинически значимый инструмент оценки распространённости неонатальной желтухи. Её использование требует понимания анатомо-физиологических предпосылок, методических особенностей и ограничений. Для будущих врачей важно овладеть навыками правильной визуальной оценки, интерпретации полученных данных и интеграции их в алгоритм ведения новорождённого с гипербилирубинемией, что позволяет своевременно выявлять детей группы риска и предотвращать развитие тяжёлых осложнений билирубиновой интоксикации.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЖЕЛТУХЕ



Педиатр и неонатолог должны ясно представлять технические возможности различных лабораторных методик определения билирубина и дифференцированно подходить к назначению того или иного исследования.

Необходимо знать, какой биохимический метод используется в лаборатории, исследующей кровь пациента, и понимать, что при изменении методики или при необходимости использовать другую лабораторию результаты могут существенно отличаться даже в одной пробе крови. В подавляющем большинстве случаев оценка функционального состояния печени может быть проведена в обычной клиничко-биохимической лаборатории. В работе необходимо руководствоваться теми нормативными показателями, которые утверждены Минздравом и приняты в данной лаборатории, и ориентироваться на внутренние стандарты, устанавливаемые лабораторией, выполняющей исследование. С помощью небольшого набора биохимических показателей и коагулограммы можно оценить главные функции печени (синтез белка, регуляцию обмена билирубина, углеводов, липидов, гемостаза) и выявить жизнеугрожающие состояния (коагулопатии, гепатоцитоллиз, холестаз).

Методы определения билирубина

В основе определения уровня билирубина лежит диазореакция Эрлиха – цветная реакция между реактивом Эрлиха (диазофенилсульфоновой кислотой) и органическими веществами, способными реагировать с ароматическими диазосоединениями (например, пирролом и крезолом). Диазореакция используется в общей и клинической биохимии и гистохимии. Если раствор окрашивается без предварительной обработки сыворотки крови этиловым спиртом, реакция считается прямой. Появление окрашивания после обработки сыворотки крови этиловым спиртом свидетельствует о непрямой реакции. Прямая (или быстрая) диазореакция позволяет определить прямой (конъюгированный, водорастворимый) билирубин. В настоящее время для определения уровня билирубина в сыворотке крови и плазме более распространена модификация реакции Ван ден Берга, опубликованная в 1938 году Jendrassik L. и Grof P. с использованием кофеина-бензоата натрия. Этот метод позволяет получить воспроизводимые и надежные результаты. При анализе образцов сыворотки крови с добавлением неконъюгированного и конъюгированного билирубина человека с помощью метода ядерно-магнитного резонанса было показано, что этот метод обеспечивает приемлемую сравнимость результатов в различных лабораториях и в настоящее время является методом выбора. Для определения концентрации общего билирубина методами, основанными на реакции диазосочетания, используют сыворотку или плазму. Поскольку билирубин как химическое соединение чрезвычайно нестабилен и разрушается при освещении и высокой температуре, исследуемые образцы должны быть защищены от воздействия окружающего света. Концентрация билирубина может снизиться на 30-50% за один час, если образец сыворотки или плазмы подвергают воздействию прямого солнечного света. После отделения клеток крови от жидкой части и хранения сыворотки или плазмы в темноте уровень билирубина не меняется в течение двух дней при комнатной

температуре, четыре дня – при 4°C и в течение неопределенно долгого периода – при -20°C .

Факторы, влияющие на достоверность результатов определения билирубина в сыворотке крови или плазме:

- гемолиз;
- повышение липидов;
- мутность сыворотки.

НЕИНВАЗИВНЫЙ (ТРАНСКУТАННЫЙ) МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИЛИРУБИНА



Билирубинометр (icterometer) представляет собой отражательный фотометр, позволяющий по окраске кожных покровов судить о концентрации билирубина в крови. Поначалу результаты определения билирубина с использованием первого поколения

анализаторов зависели от окраски кожных покровов. В более поздних моделях использование нескольких длин волн устранило этот недостаток. Коэффициент корреляции Пирсона составляет 0,87 при транскутанном определении билирубина в области лба и 0,88 – при определении в области грудины.

Метод транскутанной билирубинометрии является скрининговым и служит для выделения группы риска по развитию тяжелой гипербилирубинемии. Обычно измерение билирубина у новорожденных проводится на лбу над переносицей или на верхней части грудины. Процесс измерения длится 1-2 секунды. Результат измерения выдается в принятых в международной практике единицах транскутанного билирубинового индекса (ТБИ), имеющего высокую степень корреляции с концентрацией

сывороточного билирубина. Для оценки концентрации билирубина в крови новорожденного в мкмоль/л достаточно умножить показания прибора на 10.

Транскутанные анализаторы облегчают наблюдение за новорожденными вне стационара. Полученные с их помощью результаты обеспечивают быстрое получение информации, уменьшают потребность в повторных заборах крови и финансовые затраты. Однако при концентрации билирубина в сыворотке более 170 мкмоль/л возможна недооценка транскутанным анализатором уровня билирубина. Вследствие этого неинвазивный метод определения билирубина не может полностью вытеснить количественные лабораторные методы.

Для определения билирубина могут быть использованы метод «сухой» химии с использованием тест-полосок и хроматографический метод (жидкостная хроматография). Использование жидкостной хроматографии позволяет преодолеть многие проблемы, связанные с нестабильностью билирубина и его метаболитов, выявить соотношение между четырьмя фракциями билирубина: неконъюгированного, моноглюкуронида, диглюкуронида и билирубина, связанного с белком.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЖЕЛТУХОЙ

В неонатальном периоде для уточнения причины желтухи могут использоваться следующие методы: ультразвуковое исследование, компьютерная томография, гепатосцинтиграфия, магнитно-резонансная холангиография, лапароскопия, ретроградная холецистохолангиография, биопсия печени. Каждый из перечисленных методов обладает своими достоинствами и недостатками, но на первом этапе обследования необходимо выбрать наименее инвазивный, широкодоступный метод обследования. Вследствие этого выбор падает в первую очередь на ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА



УЗИ является первым методом, который позволяет оценить анатомию гепатобилиарной системы и исключить такие аномалии развития, как врожденная дилатация желчного протока и кисты холедохуса. УЗИ

может быть использовано для диагностики аномалии расположения органов (situs anomalies), аномалий развития сосудов, полисплении и асплении (асплении может сочетаться с билиарной атрезией). Однако УЗИ дает очень мало возможности для диагностики билиарной атрезии. Могут быть оценены размеры и сократительная способность желчного пузыря, наличие билиарного сладжа, но этого мало для диагностики билиарной атрезии.

Ультразвуковая диагностика атрезии, различных вариантов гипоплазии желчного пузыря и желчных протоков у новорожденных довольно сложна, что обусловлено трудностью визуализации пузыря у детей этой возрастной группы из-за большого количества газа в желудке и кишечнике, сокращенного состояния пузыря при частом дробном кормлении. Даже пропуск одного кормления не гарантирует хорошего изображения желчных путей.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать особенности строения желчного пузыря у новорожденных. Форма желчного пузыря в процессе роста плода-ребенка изменяется от веретенообразной к цилиндрической, а затем каплевидной. Время перехода из одной формы в другую индивидуально. Толщина стенки у детей старшего возраста не должна превышать 1 мм, у новорожденных стенка желчного пузыря очень тонкая и может не визуализироваться. У новорожденных содержимое желчного пузыря, как правило, неоднородное, с подвижными гиперэхогенными глыбками, не имеющими акустической дорожки. Причиной появления глыбок является избыток билирубина. При ликвидации

желтухи изменения со стороны пузырной желчи исчезают. Иногда объем глыбок достигает значительных размеров, отмечается прочное прикрепление их к стенке желчного пузыря. У некоторых детей глыбки фиксируются в желчных протоках, вызывая обструкцию и последующее расширение вышележащих отделов. В этом случае стенки желчного пузыря приобретают слоистый характер, утолщаются до 2-4 мм, стенки желчных протоков также увеличиваются в размерах, становясь гиперэхогенными. Чаще подобный феномен фиксируется у недоношенных, незрелых детей на фоне внутриутробной вирусной инфекции (CMV, Herpes).

В некоторых случаях за осадок в просвете желчного пузыря принимается артефакт, связанный с избыточным отражением ультразвука от содержимого толстой кишки. Отличительной особенностью этого феномена является линия, «граница» между гипозохогенной желчью и «осадком», которая выходит за контуры желчного пузыря. У детей с выраженной желтухой, приобретающей патологический характер, необходимо несколько исследований в течение двух-трех суток. Отсутствие желчного пузыря при каждом осмотре в какой-то степени подтверждает атрезию желчевыводящих путей, однако это не позволяет поставить окончательный диагноз. В то же время выявление желчного пузыря не гарантирует отсутствия атрезии общего желчного протока, только изменение объема пузыря после приема пищи указывает на отсутствие атрезии. Для многих врожденных синдромов (например, Алажиля, семейного внутрипеченочного холестаза) не характерно наличие каких-либо изменений паренхимы, сосудистого рисунка, кроме гепатомегалии. При осложнении основного заболевания (развитии цирроза, фиброза) появляются специфические ультразвуковые признаки и симптомы портальной гипертензии.

Ультразвуковые признаки диффузных поражений печеночной паренхимы у новорожденных минимальны и могут не определяться вообще. Гепатомегалия, закругление края, изменение соотношения между долями и

повышение индекса первого сегмента неспецифичны и могут встречаться при многих заболеваниях.

При гепатитах новорожденных, кроме перечисленных признаков, отмечаются обеднение сосудистого рисунка печени, изменение ее эхогенности, структуры, но крайне редко эти симптомы проявляются максимально значимо. При проведении УЗИ у новорожденных ставится задача исключить неонатальный гепатит, билиарную атрезию и кисты холедохуса. Во всех трех ситуациях имеет место огрубление структуры печени и ее гиперэхогенность. Однако подобные изменения возможны при самых различных воспалительных заболеваниях печени, обструкции и метаболических нарушениях. Отсюда возникает необходимость в проведении печеночной сцинтиграфии и перкутанной биопсии печени, чтобы сузить дифференциальный диагноз и определить пациентов, нуждающихся в более сложных методах обследования, например, проведении интраоперационной холангиографии. УЗИ полезно для выявления холестаза и образования камней билиарного тракта. Выявление камней желчного пузыря возможно у плодов с гестационным возрастом 36-37 недель. Большого значения выявление камней в антенатальном периоде не имеет, вследствие того что камни исчезают или еще до рождения ребенка, или вскоре после рождения. У детей первых двух лет жизни образование камней, как правило, вторично и связано с врожденной обструкцией желчевыводящих путей, тотальным парентеральным питанием, назначением фуросемида, фототерапией, дегидратацией, инфекциями, гемолитической анемией и синдромом короткой кишки, в то время как у детей старшего возраста причинами желчнокаменной болезни могут быть целиакия, резекция толстого кишечника, гемолитическая анемия и кисты холедохуса.

Синдром застоя желчи (билиарный сладж) может быть следствием массивного гемолиза при резус-конфликте, геморрагий (интракраниальных, интраабдоминальных, ретроперитонеальных), нарастания энтеропеченочной

циркуляции при различных заболеваниях кишечника (болезни Гиршпрунга, кишечинальной атрезии и стенозе).

Главными достоинствами УЗИ являются:

- неинвазивность;
- независимость от функций печени;
- исследование и получение результатов в режиме реального времени;
- доступность.

ГЕПАТОСЦИНТИГРАФИЯ



Гепатосцинтиграфия (билиарная сцинтиграфия) обладает большей специфичностью у новорожденных с пролонгированной желтухой (сохраняющейся более 6 недель), связанной с холестазом, поскольку помогает оценить экскрецию желчи,

особенно после введения урсодезоксихолевой кислоты. Билиарная сцинтиграфия нередко является средством выбора при проведении дифференциального диагноза между экстрапеченочной билиарной атрезией и другими заболеваниями печени, вызывающими холестаз. Суть обследования заключается в выявлении экскреции желчи или ее отсутствия. Чувствительность билиарной сцинтиграфии составляет 90,7%, специфичность – 78,8%. Окончательный диагноз, как правило, формируется после сопоставления данных анамнеза, инструментального обследования и лабораторной диагностики.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Наибольшей чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике желтух обладает магнитно-резонансная холангиография, особенно для детей с неонатальным холестазом.

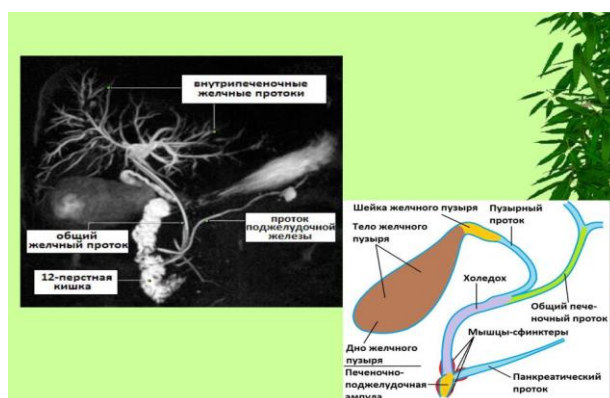
Исследование билиарной системы у детей с помощью ядерной медицинской техники нужно в тех случаях, когда речь в первую очередь идет об уточнении причины желтухи у детей первых 3-х месяцев жизни, а ранее проведенные исследования не позволяют это сделать.

ЛАПАРОСКОПИЯ



Лапароскопия — инструментальный инвазивный метод обследования с помощью оптического прибора лапароскопа; используется для диагностики заболеваний органов брюшной полости и малого таза. Как правило, проводится в диагностически трудных случаях для определения тактики дальнейшего обследования и лечения. Лапароскопия не относится к новейшим методам обследования, первые сведения о ее проведении появились еще в начале 70-х годов прошлого века, но только в последнее десятилетие XX века начато использование тех широчайших возможностей, которыми она обладает. Лапароскопия относится к минимальным инвазивным методам обследования, что имеет огромное преимущество в педиатрии.

ХОЛАНГИОГРАФИЯ



Холангиография относится к сложным инвазивным методам обследования, требующим высокого профессионального уровня хирурга. Как правило, проводится во время лапаротомии (так называемая интраоперационная холангиография). Позволяет визуализировать желчный пузырь, главные отделы билиарного тракта.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ



Биопсия печени относится к инвазивным методам обследования, позволяющим объективно оценить степень морфологических изменений гепатобилиарного тракта у детей. В неонатальном периоде проводится, как правило, во время оперативного вмешательства (при проведении лапаротомии). Биопсия позволяет обосновать необходимость трансплантации печени, оценить степень фиброза, помогает диагностировать болезни накопления и другие генетически детерминированные заболевания. У детей с билиарной атрезией биопсия дает возможность выявить развитие холангита, имеющего прогностически неблагоприятное значение при проведении операции по Касаи, и изменить консервативную терапию, включив в план лечения кортикостероиды для профилактики прогрессирующей болезни печени.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Методы лечения гипербилирубинемии можно разделить на три группы:

- Методы лечения, предупреждающие нарастание билирубина в сыворотке крови.
- Методы лечения, способствующие выведению билирубина.
- Ликвидация основной причины патологического нарастания уровня билирубина в крови.

На сегодняшний день существует два метода лечения гипербилирубинемии, эффективность которых доказана – заменное переливание крови и фототерапия.

ЗАМЕННОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Заменное переливание крови, как правило, проводят при гемолитической болезни новорожденных, обусловленной несовместимостью по резус-фактору или группе крови. Решение о проведении заменного переливания крови принимается на основании анализа анамнеза, результатов исследования на антитела, а также если уровень Hb в пуповинной крови ниже 110 г/л, уровень общего билирубина выше 76,5 мкмоль/л ($>4,5$ мг%). Заменное переливание показано также, если, несмотря на светолечение, прирост уровня непрямого билирубина в периферической крови превышает 17 мкмоль (1 мг%) в час или составляет 0,5 мг % (8,5 мкмоль/л) в час при концентрации Hb 110-130 г/л.

Для заменного переливания крови при резус-конфликтах используется комбинация одногруппной резус-отрицательной эритромаcсы с одногруппной плазмой. При несовместимости по групповым факторам используется комбинация эритроцитарной массы 0(I) группы соответственно резус принадлежности ребенка и плазмы IV группы.

При несовместимости и по резус-фактору и по группе крови используется комбинация эритромаcсы 0(I) группы резус-отрицательную и

плазмы IV группы. Соотношение переливаемых эритроцитарной массы и плазмы составляет 2:1. При несовместимости крови матери и крови плода по редким факторам, ребенку необходимо переливать кровь от индивидуально подобранного донора.

ФОТОТЕРАПИЯ

Фототерапия используется уже более 30 лет для лечения неонатальной желтухи без каких-либо отрицательных последствий. Впервые положительное воздействие солнечного света и искусственного освещения на уменьшение степени желтухи у новорожденных было описано в 1958 году. С этих пор фототерапия является методом выбора при лечении выраженной физиологической желтухи или патологической гипербилирубинемии у новорожденных во всем мире.

Фототерапию у доношенных новорожденных рекомендуется начинать при концентрации сывороточного билирубина более 255 мкмоль/л, у недоношенных – более 170 мкмоль/л. При ГБН фототерапию рекомендуется начинать при появлении желтушного окрашивания кожи, независимо от уровня билирубина.

Соотношение моноглокуронидбилирубина и диглокуронидбилирубина в сыворотке крови во время фототерапии не изменяется. Это свидетельствует о том, что фототерапия не влияет на процессы конъюгации билирубина. При интенсивной и эффективной фототерапии уровень общего билирубина должен снижаться со скоростью 17-34 мкмоль/л (1-2 мг%) в течение 4-6 часов, снижение должно продолжаться при отмене или паузе фототерапии. Если уровень общего билирубина не снижается и продолжает сохраняться на прежнем уровне или даже нарастает, рекомендуется проведение заменного переливания крови.

Основные положения проведения фототерапии:

- Фототерапия показана, если концентрация непрямого билирубина может достигнуть токсического уровня.

- Фототерапия показана новорожденным с экстремально низкой массой тела, у которых возможна тяжелая гипербилирубинемия, недоношенным новорожденным с массивными кровоизлияниями.
- При болезнях печени и обтурационной желтухе фототерапия противопоказана.
- Оптимальным режимом фототерапии является чередование 2-часового облучения ребенка с 2-часовым перерывом.
- Для фототерапии используют специальные лампы с длиной волны 425-475 нм.
- В период фототерапии гипербилирубинемия оценивается не по цвету кожи, а по уровню билирубина в крови.
- Уровень билирубина в крови во время фототерапии необходимо определять 1-2 раза в сутки.
- Во время фототерапии необходимо дополнительное введение жидкости, т.к. увеличиваются ее потери per cutaneo.

При использовании метода транскутанной билирубинометрии, следует учитывать влияние фототерапии на показатели билирубина:

I стадия - это первые 4 ч фототерапии. В этот период происходит быстрое разложение билирубина в коже (и значительное уменьшение ТБИ) при неизменной концентрации билирубина в сыворотке.

II стадия - 4 - 12 ч фототерапии. За этот период происходит элиминация люмирубина из крови с желчью и мочой, а сывороточный билирубин проникает в ткани на место изомеризованного. В результате в этот период наблюдается снижение сывороточного билирубина при повышении ТБИ.

III стадия - 12 – 36 часов фототерапии, когда отмечается выравнивание показателей сывороточного билирубина и ТБИ.

IV стадия - после окончания фототерапии. При этом билирубин из крови продолжает выделяться с желчью и мочой, а также проникает в кожу, в

связи с этим продолжается падение уровня сывороточного билирубина при замедлении уменьшения ТБИ.

Таким образом, измерение ТБИ в период фототерапии не дает возможности однозначно судить об уровне билирубина в крови. Следует подчеркнуть, что вопрос о выборе метода лечения решается индивидуально, необходимо учитывать не только данные лабораторного исследования, а также наличие или отсутствие факторов риска, динамику клинической картины, сведения о том, каким методом измерялся уровень билирубина в сыворотке крови.

Факторами риска, усиливающими проникновение билирубина через гематоэнцефалический барьер являются перенесенная тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар 3 балла и менее), гипоксия и ацидоз, тяжелая гипотермия, гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина < 25 г/л), инфекционные заболевания, поражение ЦНС.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Токсическим действием обладает непрямой жирорастворимый билирубин и уровень непрямого билирубина не может быть снижен путем введения растворов (глюкозы и т.п.)

Назначение парентерального введения жидкости новорожденному с желтухой определяется другими показаниями, например:

- имеется синдром рвоты и срыгивания;
- теряется жидкость при проведении фототерапии;
- имеются состояния, требующие проведения инфузионной терапии,

например сепсис, гастроэнтерит.

Индукция печеночных ферментов с помощью фенobarбитала

Новорожденным с физиологической желтухой необходимости в назначении фенobarбитала нет. В настоящее время большинство авторов считают, что предупреждение гипербилирубинемии путем назначения фенobarбитала новорожденному неэффективно, так как индукция ферментов достигает

эффективного значения достаточно поздно, к концу второй недели жизни, когда снижается риск билирубиновой энцефалопатии.

Описаны случаи интоксикации новорожденных фенobarбиталом при лечении затянувшейся желтухи, что потребовало проведения заменного переливания крови. Следует отметить, что доза фенobarбитала, влияющая на ферменты, составляет 5-10 мг/кг/сутки, а доза, обладающая седативным эффектом - 2-5 мг/кг/сутки, что также вызывает сомнения в целесообразности использования фенobarбитала с целью повышения конъюгации билирубина.

Методы лечения, снижающие кишечно-печеночную циркуляцию билирубина

Не существует никаких лекарственных средств или других препаратов, которые бы снижали кишечно-печеночную циркуляцию билирубина. В эксперименте на животных было показано, что активированный уголь связывает билирубин и способствует его выведению, однако эффективность использования активированного угля у новорожденных не исследовалась. Есть данные, что у детей, которым параллельно с фототерапией вводился агар, значительно снижалась длительность фототерапии. Холестерамин, используемый для лечения обтурационной желтухи, повышает выведение билирубина путем связывания его с желчными кислотами в кишечнике и образования неабсорбируемого комплекса. Однако в исследовании, объектом которого были новорожденные, получавшие лечение в виде фототерапии, а также холестерамина, в дозе 1,5 г/кг веса тела, разницы в концентрации билирубина не отмечалось.

Методы лечения, направленные на снижение образования билирубина

Синтетические металлопорфирины, в которых центральное железо замещается другими металлами, ограничивают образование билирубина посредством ингибирования гемоксиназы. Однако металлопорфирины пока не разрешены для использования у новорожденных, хотя с созданием этих

препаратов связывают определенные надежды. Сравнительная эффективность металлопорфиринов пока не известна, кроме того, в настоящее время существуют только препараты для парентерального (внутримышечного) использования.

Гипербилирубинемия новорождённых представляет собой одно из наиболее распространённых состояний раннего неонатального периода и одновременно одну из наиболее значимых проблем перинатальной медицины, требующих комплексного подхода к диагностике, лечению и последующей реабилитации. Несмотря на то что в большинстве случаев неонатальная желтуха имеет физиологический характер и протекает доброкачественно, определённая доля новорождённых сталкивается с патологическими формами гипербилирубинемии, способными приводить к билирубиновой энцефалопатии и формированию стойких неврологических нарушений. В связи с этим реабилитация детей, перенёсших гипербилирубинемия, должна рассматриваться как неотъемлемая часть системы неонатальной помощи и раннего вмешательства, направленного на предупреждение отдалённых последствий поражения центральной нервной системы.

Патофизиологической основой гипербилирубинемии является дисбаланс между образованием билирубина и его конъюгацией, транспортом и экскрецией. У новорождённых физиологически повышен уровень непрямого билирубина вследствие высокой скорости гемолиза фетальных эритроцитов, незрелости гепатоцитарных ферментных систем, прежде всего уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы, а также особенностей кишечной микрофлоры и энтерогепатической циркуляции. При патологических состояниях, включая гемолитическую болезнь новорождённых, наследственные ферментопатии, внутриутробные инфекции, перинатальную гипоксию, метаболические нарушения и недоношенность, уровень неконъюгированного билирубина может достигать нейротоксических концентраций. Липофильная фракция непрямого билирубина способна

проникать через гематоэнцефалический барьер, особенно при его функциональной незрелости, и избирательно поражать подкорковые ядра, гиппокамп, стволые структуры мозга, что лежит в основе билирубиновой энцефалопатии и формирования ядерной желтухи.

Реабилитация новорождённых с гипербилирубинемией начинается уже на этапе стационарного лечения и продолжается в амбулаторных условиях. В остром периоде ключевое значение имеет своевременная и адекватная терапия, включающая фототерапию, инфузионную поддержку, коррекцию водно-электролитного баланса, а при гемолитических формах — внутривенное введение иммуноглобулина и обменное переливание крови. Однако даже при успешном снижении уровня билирубина и стабилизации состояния ребёнка сохраняется риск субклинического поражения центральной нервной системы, что требует дальнейшего динамического наблюдения и ранних реабилитационных мероприятий.

С позиций современной неонатологии и нейрopedиатрии реабилитация должна носить междисциплинарный характер с участием неонатолога, невролога, специалиста по раннему вмешательству, физиотерапевта, логопеда-дефектолога и, при необходимости, сурдолога и офтальмолога. Основной целью является не только коррекция выявленных нарушений, но и создание условий для оптимального нейropsychического развития ребёнка с учётом принципов нейропластичности. Ранняя стимуляция сенсомоторных функций, адекватная афферентная нагрузка, формирование правильных двигательных паттернов и поддержка взаимодействия матери и ребёнка способствуют компенсации возможных повреждений.

Неврологический мониторинг включает оценку мышечного тонуса, рефлекторной активности, качества спонтанных движений, формирования возрастных моторных навыков, а также проведение инструментальных методов исследования при наличии показаний. Особое внимание уделяется выявлению признаков билирубиновой энцефалопатии, таких как гипертонус

разгибателей, ретроколлис, опистотонус, нарушение сосательного и глотательного рефлексов, эпизоды апноэ, судорожный синдром. В отдалённом периоде возможно формирование экстрапирамидных расстройств, хореоатетодных гиперкинезов, нарушений слуха, задержки психомоторного и речевого развития.

Реабилитационные мероприятия в первые месяцы жизни ориентированы на нормализацию мышечного тонуса и профилактику вторичных ортопедических осложнений. Применяются методы лечебной физкультуры, позиционирование, элементы нейроразвивающей терапии, направленные на формирование симметричных движений и контроль головы. Важную роль играет обучение родителей правильному уходу за ребёнком, техникам укладки, стимуляции зрительного и слухового внимания, а также формированию адекватного режима сна и бодрствования. Психологическая поддержка семьи является значимым компонентом, поскольку тревожность родителей может негативно влиять на эмоциональное развитие ребёнка и качество привязанности.

При наличии нарушений слуха, которые могут быть следствием токсического воздействия билирубина на слуховые пути и ядра ствола мозга, показано раннее аудиологическое обследование с использованием отоакустической эмиссии и вызванных слуховых потенциалов. Ранняя диагностика сенсоневральной тугоухости позволяет своевременно начать слухопротезирование или кохлеарную имплантацию, а также логопедическую коррекцию, что существенно улучшает прогноз речевого развития. Нарушения моторики и координации требуют длительной кинезиотерапии с постепенным усложнением двигательных задач и акцентом на формирование произвольных движений.

Когнитивная и психоэмоциональная реабилитация включает сенсорную стимуляцию, развитие зрительно-моторной координации, формирование предметной деятельности и ранних коммуникативных навыков. Использование игровых методик, соответствующих возрасту,

способствует активизации познавательной активности и формированию предпосылок для дальнейшего интеллектуального развития. При признаках задержки психоречевого развития необходимо раннее подключение специалистов по коррекционной педагогике.

Особое место в системе реабилитации занимает профилактика повторных эпизодов гипербилирубинемии и контроль факторов риска. У детей с наследственными нарушениями обмена билирубина или гемолитическими состояниями требуется диспансерное наблюдение с регулярной оценкой клинического статуса и лабораторных показателей. Важна работа с матерью по вопросам грудного вскармливания, поскольку адекватное питание способствует снижению энтерогепатической циркуляции билирубина и нормализации кишечной моторики. При грудной желтухе необходимо дифференцированное ведение с учётом клинической картины и лабораторных данных, избегая необоснованного прекращения грудного вскармливания.

Прогноз у большинства детей с физиологической гипербилирубинемией благоприятный, однако при тяжёлых формах, сопровождавшихся высокими концентрациями билирубина и признаками нейротоксичности, возможны стойкие неврологические последствия. Именно поэтому реабилитация рассматривается как непрерывный процесс, включающий раннее выявление отклонений, индивидуализацию программ вмешательства и регулярную оценку эффективности проводимых мероприятий. Современные подходы базируются на принципах доказательной медицины, учёте критических периодов развития мозга и активном вовлечении семьи в лечебно-реабилитационный процесс.

Таким образом, реабилитация новорождённых с гипербилирубинемией представляет собой сложную многоэтапную систему мероприятий, направленных на предупреждение и коррекцию возможных последствий билирубиновой интоксикации. Эффективность данной системы определяется своевременностью диагностики, междисциплинарным

взаимодействием специалистов и активным участием родителей, что в совокупности обеспечивает максимальную реализацию потенциала развития ребёнка и снижение риска формирования инвалидизирующих состояний.

ИНТЕРАКТИВНАЯ ИГРА «ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КОНСТРУКТОР»



Интерактивная игра «Диагностический конструктор» является современной учебно-методической технологией, направленной на формирование у студентов шестого курса педиатрического факультета клинического мышления при обследовании новорождённых с желтухой. Данная форма организации практического занятия позволяет перевести изучение темы из уровня простого воспроизведения теоретического материала в уровень осмысленного клинического анализа, когда студент не только знает классификацию, патогенез и клинико-лабораторные особенности различных вариантов неонатальных желтух, но и умеет выстраивать диагностический алгоритм в конкретной клинической ситуации. Такая методика особенно актуальна при изучении неонатологии, поскольку желтуха является одним из наиболее частых синдромов периода

новорождённости и требует от будущего врача умения быстро ориентироваться в её происхождении, степени опасности и объёме необходимого обследования.

Педагогическая значимость данной интерактивной игры обусловлена тем, что диагностика желтух новорождённых представляет собой не механическое назначение большого количества лабораторных и инструментальных исследований, а строго логически выстроенный процесс, основанный на анализе времени появления желтухи, общего состояния ребёнка, оттенка кожных покровов, характера окраски кала и мочи, наличия гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома, признаков гемолиза, холестаза или инфекционного процесса. В условиях реальной клинической практики врач неонатолог или педиатр должен не просто распознавать наличие гипербилирубинемии, а понимать, является ли она физиологической, гемолитической, конъюгационной, паренхиматозной или механической, и в зависимости от этого строить рациональную диагностическую тактику. Именно эта задача и лежит в основе интерактивной игры «Диагностический конструктор».

Суть игры заключается в том, что студенту или группе студентов предлагается определённый клинический вариант желтухи новорождённого либо конкретная клиническая ситуация, после чего обучающиеся должны самостоятельно выстроить диагностическую конструкцию, то есть определить, какие методы обследования являются первоочередными, какие исследования необходимы для подтверждения предполагаемого диагноза, какие показатели имеют значение для дифференциальной диагностики, а какие методы требуются для исключения осложнённого течения или угрожающих состояний. При этом особое внимание уделяется не перечислению анализов как таковых, а клиническому обоснованию их назначения. Таким образом, игра формирует у студента важнейшую профессиональную установку: любое обследование новорождённого должно быть обоснованным, малотравматичным, информативным и соответствовать

предполагаемому патогенетическому механизму желтухи. Именно такой подход отражён и в современной неонатологии, где чрезмерное количество необоснованных исследований может не только затруднять диагностику, но и приводить к ошибкам интерпретации.

Образовательная цель данной интерактивной методики состоит в формировании у студентов способности проводить клинико-диагностический анализ желтухи новорождённого с учётом её патогенетического варианта. В процессе работы обучающийся должен научиться выделять диагностически значимые клинические признаки, оценивать время появления желтухи, определять её распространённость и выраженность, соотносить клинические данные с предполагаемым типом гипербилирубинемии, выбирать необходимые лабораторные и инструментальные методы обследования и использовать полученные данные для дифференциальной диагностики. Наряду с этим игра позволяет развивать умение интерпретировать результаты обследования и понимать, какие показатели требуют немедленного реагирования в связи с риском билирубиновой энцефалопатии, холестатического поражения печени или врождённой патологии желчных путей.

При проведении игры преподаватель может использовать карточки с клиническими вариантами желтух новорождённых. Наиболее целесообразно включать в игру такие формы, как физиологическая желтуха новорождённых, гемолитическая болезнь новорождённых по резус- или АВО-конфликту, желтуха вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Криглера—Найяра, желтуха грудного молока, желтуха при гипотиреозе, неонатальный гепатит, атрезия желчных путей, синдром сгущения желчи и метаболические заболевания, сопровождающиеся гипербилирубинемией. Параллельно подготавливаются диагностические карточки, на которых указываются методы обследования, такие как оценка анамнеза, общий осмотр, шкала Крамера, определение общего билирубина и его фракций, общий анализ крови, определение

ретикулоцитов, морфология эритроцитов, прямая и непрямая проба Кумбса, определение группы крови и резус-фактора матери и ребёнка, биохимические показатели функции печени, коагулограмма, исследование мочи и кала, ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей, исследование на внутриутробные инфекции, маркёры вирусных гепатитов, а также углублённые методы диагностики при подозрении на наследственные и метаболические заболевания.

В ходе выполнения задания студенту предлагается не просто выбрать нужные исследования, а логически выстроить их в диагностическую систему.

Он должен определить, какие данные необходимы уже на этапе первичного осмотра новорождённого, какие лабораторные показатели являются обязательными при любом варианте патологической желтухи, какие исследования позволяют отличить гемолитический процесс от конъюгационной гипербилирубинемии, какие признаки указывают на холестатическое или механическое происхождение желтухи, и какие методы должны быть использованы для уточнения причины при затяжном или атипичном течении заболевания. Такая структура задания позволяет приблизить учебный процесс к реальной клинической практике и формирует у студентов алгоритмический тип мышления, необходимый для неонатолога.

Особенно важно, что данная игра позволяет эффективно отрабатывать диагностику гемолитических желтух новорождённых. При разборе клинической ситуации, связанной с ранним появлением желтухи, уже в первые сутки жизни ребёнка, студент должен обратить внимание на характер её начала, высокую скорость прироста билирубина, наличие анемии, ретикулоцитоза, гепатоспленомегалии и возможных признаков гемолиза. В такой ситуации он должен логично включить в диагностическую конструкцию определение общего билирубина и его фракций, общий анализ крови, исследование морфологии эритроцитов, определение группы крови и резус-фактора матери и ребёнка, прямую пробу Кумбса, а также дополнительные тесты, направленные на уточнение причины гемолиза. Если

клиническая ситуация предполагает наследственную гемолитическую анемию или ферментопатию, студент должен понимать необходимость более углублённого обследования, включая оценку осмотической резистентности эритроцитов и специальные ферментные тесты. Таким образом, обучающийся учится не просто узнавать гемолитическую желтуху, но и выстраивать её дифференциальную диагностику на основании патогенетического подхода.

При анализе конъюгационных желтух игра позволяет студенту понять, что не всякая непрямая гипербилирубинемия у новорождённого является проявлением гемолиза. В случае желтухи грудного молока, синдрома Жильбера, синдрома Криглера—Найяра, синдрома Люцея—Дрисколла или желтухи при гипотиреозе студент должен ориентироваться на более позднее начало желтухи, отсутствие признаков гемолиза, нормальную окраску кала и мочи, отсутствие выраженной спленомегалии и более затяжное течение процесса. В этих клинических условиях логика диагностического конструктора меняется: на первый план выходит оценка динамики билирубина, определение фракций билирубина, исключение гемолитического процесса, оценка функции щитовидной железы, анализ характера вскармливания, а также сбор семейного и перинатального анамнеза. Подобный формат задания позволяет студенту не смешивать различные патогенетические механизмы гипербилирубинемии и учит его видеть за общим симптомом — желтухой — разные нозологические формы.

Особое клиническое и учебное значение имеет использование данной игры при разборе паренхиматозных и механических желтух. В случае неонатального гепатита студент должен уметь обратить внимание на сочетание желтухи с признаками инфекционного процесса, снижением аппетита, вялостью, срыгиваниями, рвотой, увеличением печени, изменением окраски мочи и кала, а также лабораторными признаками цитолиза и холестаза. В такой диагностической конструкции логично должны появляться биохимическое исследование крови с определением

билирубиновых фракций, трансаминаз, щелочной фосфатазы, коагулограмма, исследование на внутриутробные инфекции, маркёры вирусных гепатитов, УЗИ органов брюшной полости и, при необходимости, дополнительные специализированные методы. При подозрении на механическую желтуху, связанную, например, с атрезией желчных путей, студент должен выделить такие настораживающие признаки, как обесцвеченный стул, тёмная моча, увеличение печени, зелёноватый оттенок кожи и нарастающее повышение прямого билирубина. В этом случае диагностическая логика должна включать углублённое обследование гепатобилиарной системы, оценку функции печени, УЗИ, а при необходимости — консультацию хирурга и направление в специализированный центр. Работа с подобными клиническими моделями имеет исключительно важное значение для формирования у студентов настороженности в отношении жизнеугрожающих состояний периода новорождённости.

Отдельное место в структуре игры занимает клиническая оценка выраженности желтухи. В рамках интерактивного задания преподаватель может включать элемент визуальной диагностики, предлагая студенту определить степень распространённости желтухи по шкале Крамера и соотнести её с вероятным уровнем гипербилирубинемии. Это позволяет соединить клинический осмотр с лабораторной диагностикой и формирует у будущего врача важное понимание того, что визуальная оценка не заменяет лабораторного исследования, но может служить ценным ориентиром при первичном осмотре и динамическом наблюдении. Особенно важно, чтобы студент осознавал ограничения шкалы Крамера, понимал её скрининговый характер и умел интерпретировать её результаты в контексте общего состояния ребёнка и факторов риска.

С методической точки зрения игра «Диагностический конструктор» обладает высокой дидактической эффективностью, поскольку объединяет в себе элементы проблемного обучения, клинического моделирования, аналитического мышления и профессионального обсуждения. В отличие от

традиционного устного опроса, она требует от студента активного участия в учебном процессе, умения сопоставлять данные, аргументировать свои решения и видеть клиническую ситуацию в целом. Это особенно важно в неонатологии, где одно и то же проявление — желтуха — может быть как вариантом физиологической адаптации, так и первым симптомом тяжёлой гемолитической, инфекционной, метаболической или хирургической патологии.

Практическая ценность данной интерактивной игры заключается ещё и в том, что она позволяет формировать у студентов рациональный подход к обследованию новорождённого. В ходе обсуждения обучающиеся приходят к пониманию, что диагностическая тактика должна строиться поэтапно: от оценки анамнеза и клинических признаков — к минимально необходимым лабораторным исследованиям, далее — к уточняющим методам и, при наличии показаний, к специализированной диагностике. Такой подход соответствует современным принципам неонатологии, где особое значение придаётся безопасности, неинвазивности и высокой диагностической ценности исследований. Это особенно важно в отношении новорождённых, у которых любое вмешательство должно быть строго оправдано.

Тестовые задания:

1. Патологическая желтуха характеризуется:
 - A. Гепатоспленомегалия, билирубиновая энцефалопатия, признаки интоксикации
 - B. Анемия
 - C. Гепатоспленомегалия
 - D. Билирубиновая энцефалопатия
2. Характеристика, свойственная транзиторной желтухе:
 - A. Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции
 - B. Появление на 3-й день жизни
 - C. Неизмененное общее состояние
 - D. Исчезновение на 8-й день жизни
3. Характеристика, не свойственная транзиторной желтухе:
 - A. Гипербилирубинемия за счет прямой фракции
 - B. Неизмененное общее состояние
 - C. Появление на 3-й день жизни
 - D. Исчезновение на 8-й день жизни
4. Признаки ядерной желтухи:
 - A. Синдром «Заходящего солнца», опистотонус
 - B. Синдром «заходящего солнца»
 - C. Опистотонус
 - D. Отеки
5. Уровень гипербилирубинемии у доношенного новорожденного:
 - A. 256 мкмоль/л
 - B. 171 мкмоль/л
 - C. 68 мкмоль/л

D. 164 мкмоль/л

6. Клинический признак, характерный для конъюгационной гипербилирубинемии:

A. Нормальные размеры печени и селезенки, удовлетворительное общее состояние

B. Изменение цвета кала и мочи

C. Нормальное количество тромбоцитов

D. Ретикулоцитоз

7. При ограниченном прогрессирующем внутрипеченочном холестазах следует исключить:

A. Дефицит альфа-1-антитрипсина

B. Синдром Нимана-Пика типа C

C. Тирозинемия

D. Галактоземия

8. Уровень билирубина при пожелтении кожи ладоней и стоп:

A. 250–350 мкмоль/л

B. 171–250 мкмоль/л

C. 150–200 мкмоль/л

D. 36–80 мкмоль/л

9. Уровень связанного билирубина при холестатическом синдроме составляет:

A. Более 25% от общего билирубина

B. Более 10% от общего билирубина

C. Более 50% от общего билирубина

D. Более 80% от общего билирубина

10. По какой шкале определяется уровень билирубина:

- A. Крамера
- B. Сильвермана
- C. Апгар
- D. Балларда

Правильные ответы А

Ситуационные задачи

1. Новорождённый доношенный ребёнок, 3-и сутки жизни. Общее состояние удовлетворительное, активен, сосёт грудь. Кожа и склеры умеренно желтушные. Печень и селезёнка не увеличены. Уровень общего билирубина — 180 мкмоль/л. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A. Физиологическая желтуха
- B. Гемолитическая болезнь новорождённого
- C. Атрезия желчных путей
- D. Внутриутробная инфекция

2. Недоношенный ребёнок, 2-е сутки жизни. Желтуха появилась в первые 24 часа после рождения, быстро нарастает. Уровень билирубина — 240 мкмоль/л. Группа крови матери — O(I), ребёнка — A(II).

- A. Гемолитическая болезнь новорождённого по ABO-конфликту
- B. Конъюгационная желтуха
- C. Физиологическая желтуха
- D. Желтуха грудного молока

3. У новорождённого желтуха сохраняется более 3 недель. Кал ахоличный, моча тёмная. Печень увеличена. Уровень прямого билирубина повышен. Какой диагноз наиболее вероятен?

- A. Атрезия желчных путей
- B. Желтуха грудного молока
- C. Физиологическая желтуха
- D. Гемолитическая анемия

4. Новорождённый, 5-е сутки жизни. Желтуха умеренная. Уровень билирубина — 200 мкмоль/л. Ребёнок на грудном вскармливании, общее состояние хорошее. После временного прекращения грудного вскармливания билирубин снизился. Какой диагноз наиболее вероятен?

- A. Желтуха грудного молока
- B. Физиологическая желтуха
- C. Гемолитическая болезнь
- D. Инфекционная желтуха

5. Какой признак НЕ характерен для физиологической желтухи?

- A. Длительность более 1 месяца
- B. Уровень билирубина менее 220 мкмоль/л
- C. Появление после 24 часов жизни
- D. Хорошее общее состояние ребёнка

Использованная литература:

1. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н. Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах. 2-е изд., перераб. и доп./под ред. Москва: ООО «Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. 752 p.
2. Володин Н.Н. et al. Желтухи новорожденных. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 192 p. 3. Gleason C.A. D.S.U. Avery's Diseases of the Newborn. Elsevier, 2012.
3. Дементьева Г. М., Вельтищев Ю. Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных // Прил. к Российскому вестнику перинатологии и педиатрии. – Москва, 2000. – 74 с.
4. Детские болезни. Учебник. [под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной]. – М.: Издательство «Династия», 2011. Том 1. Неонатология / [под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой] – 2011. – 512 с.
5. Желтухи у новорожденных и детей раннего возраста: учеб. пособие / ЗАХАРОВА И.Н., ЗАПЛАТНИКОВ А.Л. и др. «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. – 224 с. ISBN
6. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
7. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Шерлок Ш., Дули Дж.; пер с англ. – М.: ГЭОТАР, 1999.– 860 с.
8. Aagenas O., Van der Hagen C. B. and Refsum S. Hereditary Recurrent Intrahepatic Cholestasis from Birth // Arch Dis Childh. –1968 Dec. № 43(232). – p. 646-657.
9. Gomella T.L., Eyal F.G. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. Education M.- H. Medical, 2020. 1474 p.

10. Duan L., Gan S., Hu H. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan // J. Matern. Neonatal Med. 2021. Vol. 34, № 3. P. 466–472.
11. Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria // *Pediatr. Int.* 2018. Vol. 60, № 8. P. 684–690.
12. Yu Z., Han S., Wu J. et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram for identifying neonatal hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants: a multicenter study // *J Pediatr (Rio J)*. – 2014. – № 90(3). – p. 273-278.
13. Чумакова, Г. Н., Иванов, Д. О., Бем, Е. В., Посмашная, С. Т., Кривонос, Н. А., Павлова, С. Е., ... & Шакалис, Д. В. (2025). Контроль проведения фототерапии при неонатальной желтухе. *Педиатр*, 16(4), 29-37.
14. Курбонова, М. У., & Бурхонова, Н. (2025). АНАТОМИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ И ИХ РОЛЬ ПРИ ЖЕЛТУХАХ У ДЕТЕЙ. *Бюллетень студентов нового Узбекистана*, 3(11), 59-63.
15. Горяйнова, А., Заплатников, А. Л., Дзядчик, А. В., Коренькова, О. В., Лаврова, Т. Р., Любанская, С. Ю., ... & Стоногин, С. В. (2025). Синдром гипербилирубинемии у детей раннего возраста. Разбор клинических случаев. *Педиатрия. Consilium Medicum*, (3), 214-221.
16. Хусаинова, Ш. (2025). ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕЛТУХ У НОВОРОЖДЕННЫХ. *Международный журнал научной педиатрии*, 4(2), 877-883.
17. Бобоева, Н. Т., & Панова, Л. Д. (2025). МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКУШЕРСКОГО АНАМНЕЗА И СТЕПЕНИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ. *Medical journal of Uzbekistan*, 1(6), 279-284.

18. Руднев, П. С., Николаева, Е. В., & Саблинский, А. И. РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ. *Современный мир, природа и человек. Технологии стран БРИКС для*, 900.

19. Руднев, П. С., Николаева, Е. В., & Саблинский, А. И. РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ. *Современный мир, природа и человек. Технологии стран БРИКС для*, 900.

20. ИГНАТКО, И., БОГОМАЗОВА, И., ТИМОХИНА, Е., БЕЛОУСОВА, В., ЗАВЬЯЛОВ, О., РОМАНОВА, Е., ... & МЭЛЭК, М. (2025). ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА. *Москва*, 21, 24.

21. Маханёк, А. А., Чистякова, Г. Н., Устюжанин, А. В., Ремизова, И. И., Бычкова, С. В., & Абакарова, Д. А. (2025). Клиническая характеристика новорожденных с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae*. *Доктор. Ру*, 24(7), 28-35.

22. Васильченко, Е. М., Рахатова, А. О., & Сагынбаева, Г. Б. (2025). Факторы риска и особенности течения неонатальных желтух. *Российский педиатрический журнал*, 28(15), 28-28.

23. Иванов, Д. О., Панченко, А. С., Балашова, Е. Н., Белоусова, Т. В., Бем, Е. В., Додров, Д. С., ... & Шестак, Е. В. (2025). Кровоизлияния в надпочечники у новорожденного (проект клинических рекомендаций). *Педиатр*, 16(2), 5-17.

24. Новичкова, М. А., & Миронова, В. А. (2026). Течение позднего неонатального стрептококкового сепсиса с менингитом и отдаленные последствия: клиническое наблюдение.

25. Лундина, Г. В., Корягин, В. С., Пестерев, Е. А., Ванюков, В. В., Загумённое, А. С., Нурисламова, А. А., ... & Иксанов, Д. А. (2025). Перинатальные особенности здоровья детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий. *Пермский медицинский журнал*, 42(1), 29-35.
26. Аксенов, Д. В. (2025). Фототерапия новорожденных: современные подходы на основе доказательств. *Медицинский оппонент*, (4), 45-47.
27. Гулямова, М. А., Турсунбаева, Ф. Ф., Ходжиметова, Ш. Х., & Темирова, М. Х. К. (2025). ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. *Международный журнал научной педиатрии*, 4(1), 831-836.
28. Мамаризаев, И. К. (2025). СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ЭНДОТОКСИКОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). *Research Focus*, 4(3), 211-225.

Оглавление

Введение.	3
МЕТАБОЛИЗМ БИЛИРУБИНА.....	5
ЭТАПЫ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА	6
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И У НОВОРОЖДЕННЫХ	10
КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТУХ	16
СПИСОК КОДОВ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА.....	30
ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЖЕЛТУХОЙ.....	31
МЕТОДИКА КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ	32
ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЖЕЛТУХЕ	37
НЕИНВАЗИВНЫЙ (ТРАНСКУТАННЫЙ) МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИЛИРУБИНА.....	39
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЖЕЛТУХОЙ	40
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА	41
ГЕПАТОСЦИНТИГРАФИЯ.....	44
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	45
ЛАПАРОСКОПИЯ.....	45
ХОЛАНГИОГРАФИЯ	46
БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ.....	46
ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ	47
ЗАМЕННОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ	47
ФОТОТЕРАПИЯ.....	48
ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ	50
ИНТЕРАКТИВНАЯ ИГРА «ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КОНСТРУКТОР».....	56
.....	56
Тестовые задания:	63
Использованная литература:	67

“ARTEX NASHR”

Mas’ul muharrir — Madina Mirzakarimova

Musahhih — Madina Mirzakarimova

Texnik muharrir — Raxmonov Shohimardon

Dizayner va sahifalovchi — Raxmonov Shahzod

“ARTEX NASHR” bosmaxonasida chop etildi.

Alisher Navoiy ko‘chasi 27-uy

Bichimi 60x84 1/16. “Ti New Roman” garniturasida. 6.57 bosma taboq.

Adadi: 20 nusxa. Buyurtma raqami: 236 / 26.06.2026

Tel: (97) 897-80-00