



## Кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства/гинекологии Санкт-Петербургского педиатрического медицинского Университета

Клинико-лабораторный скрининг неонатальной желтухи после выписки из роддома («поздние» и затяжные желтухи). Подход к терапии.

Чумакова Г.Н. д.м.н., профессор

## Заболеваемость новорожденных, родившихся массой тела «1000 г и более» в родовспомогательных учреждениях. 2020г

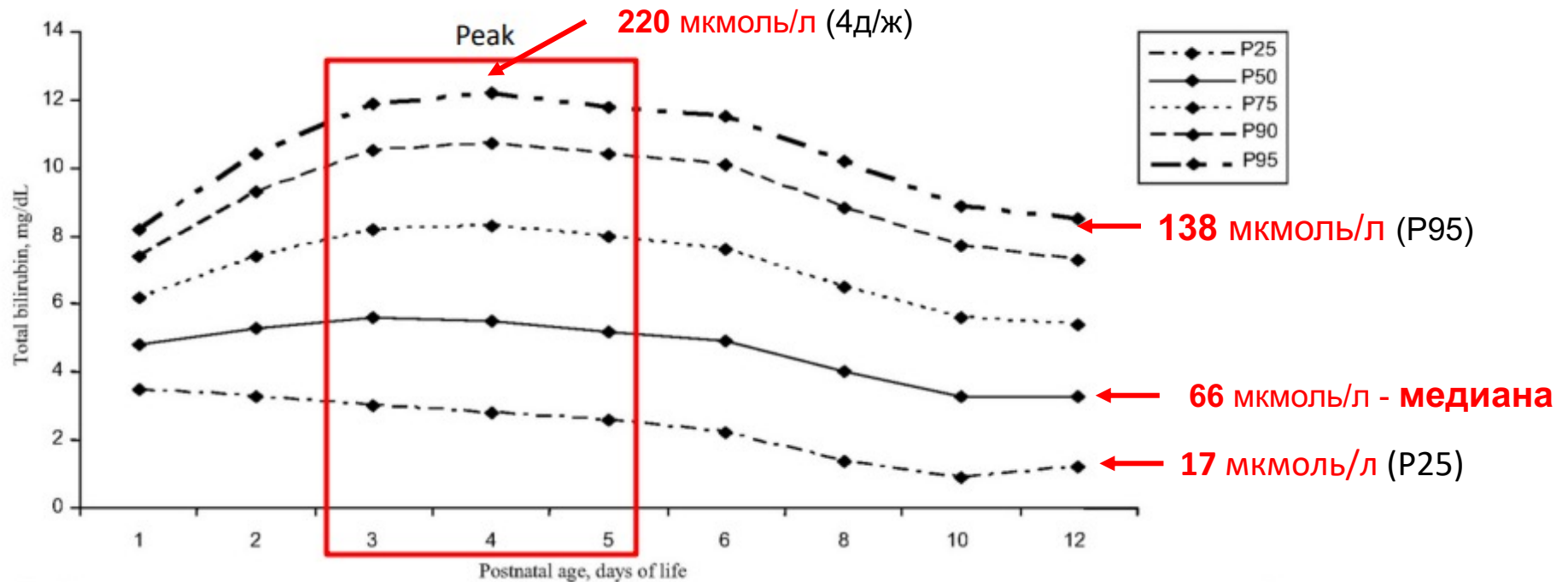
	На 1000 родившихся живыми	На 1000 родившихся живыми доношенных	На 1000 родившихся живыми недоношенных
<b>Число заболевших и родившихся больными с массой тела 1000 г и более, всего</b>	310,1	270,2	933,4
<b>Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью, ядерная желтуха</b>	11,2	10,7	17,8
<b>Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, другими и <i>неуточненными</i> причинами</b>	74,6	60,8	290,0
<b>Итого неонатальных желтух</b>	<b>85,8</b>	<b>71,5</b>	<b>307,8</b>

**Желтухи в структуре неонатальной заболеваемости:  
доношенных- 26,5%, недоношенных 33,5%**

## Диагностика гипербилирубинемий в периоде новорожденности:

1. Доклиническая диагностика при рождении
2. Клинико-лабораторный скрининг в первые 24 часа жизни
3. Клинико-лабораторный скрининг после 24 часов жизни
4. Клинико-лабораторный скрининг гипербилирубинемий после выписки из роддома («поздние» и затяжные желтухи)

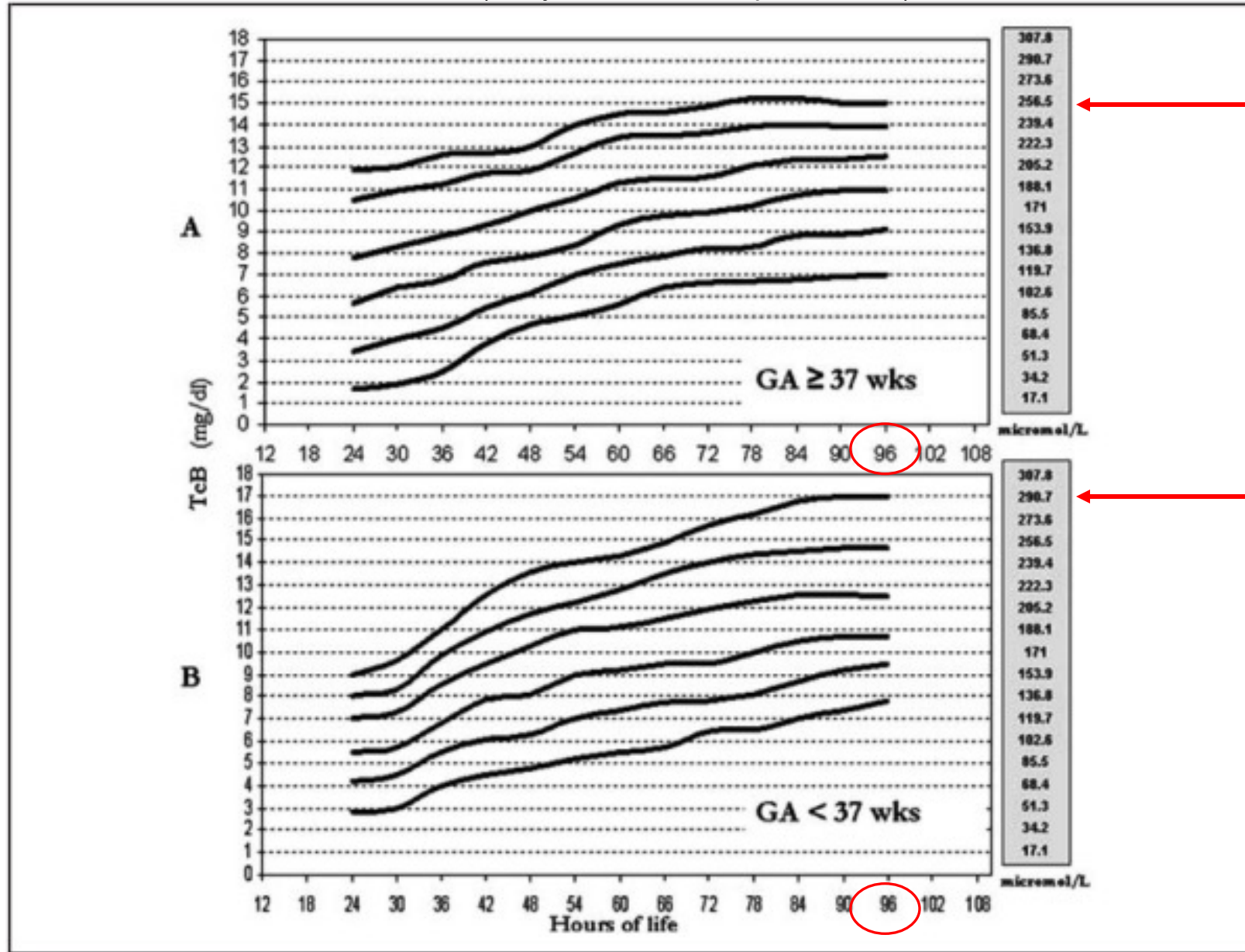
## Уровень ОБС у здоровых доношенных новорожденных (не учитывается вид вскармливания)



**Пик желтухи на 4 день жизни!**

# Пик ТсБ у здоровых новорожденных разного ГВ

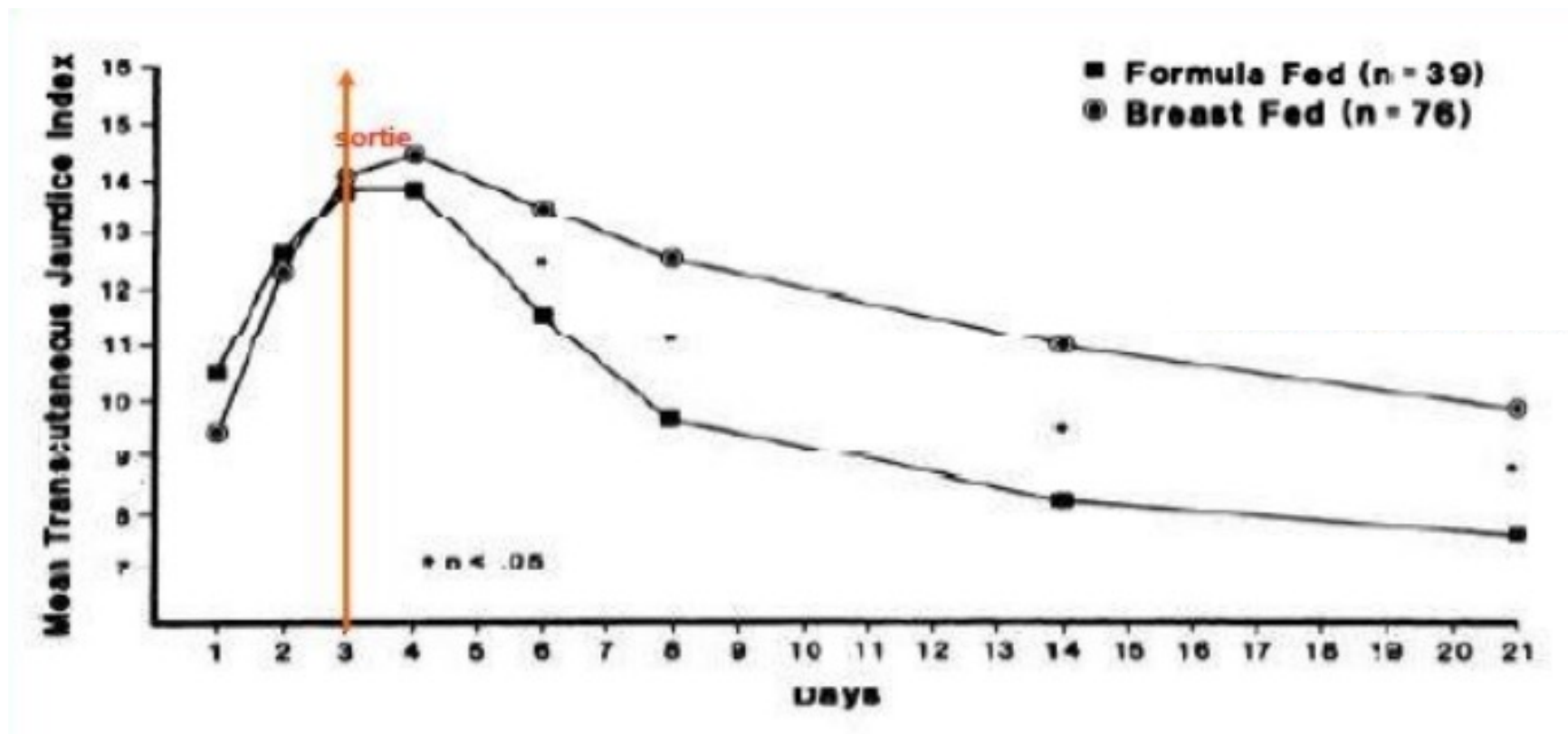
(без учета вида вскармливания)



256,5 мкмоль/л

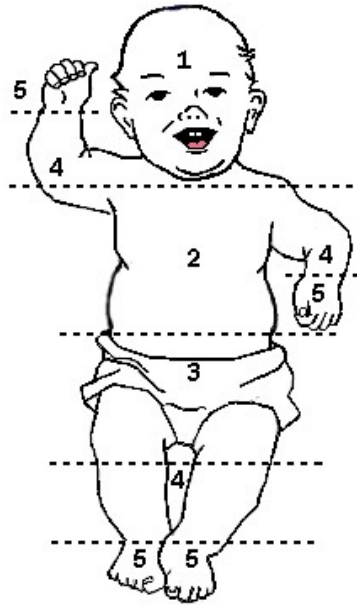
290,7 мкмоль/л

## Желтуха у здоровых новорожденных при естественном и искусственном вскармливании



Maud BELLAVARY, 2013

## Диагностика желтухи у здоровых новорожденных ГВ > 35 нед при ИГВ



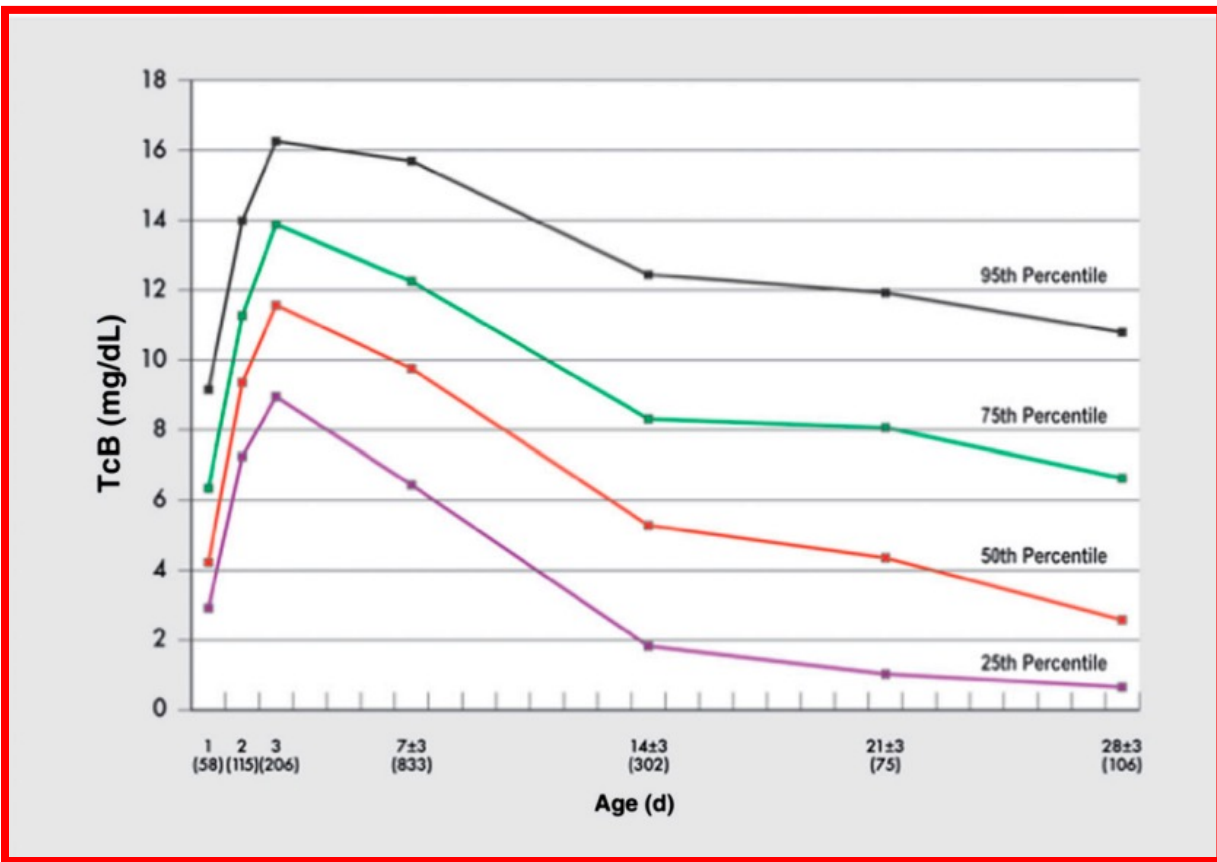
### Персистирующая желтуха и Тк определение билирубина

Measurement	Patients (%)	
	21 Days	28 Days
Jaundice zone score > 1	34%	21%
TcB > 85 $\mu\text{mol/L}$	44%	34%

!

**1044** детей **на грудном** вскармливании доношенные и поздние недоношенные, визуальная оценка и Тк билирубин определяли в 2, 14, 21 и 28 дней. **Выявлена сильная корреляция между ТсВ и JZS ( $p = 0.722$ ;  $P = .0000$ ), которая оставалась высокой на 14, 21 и 28 дней.**

# Уровень ТкБ у здоровых новорожденных ГВ ≥ 35 недель на ИГВ



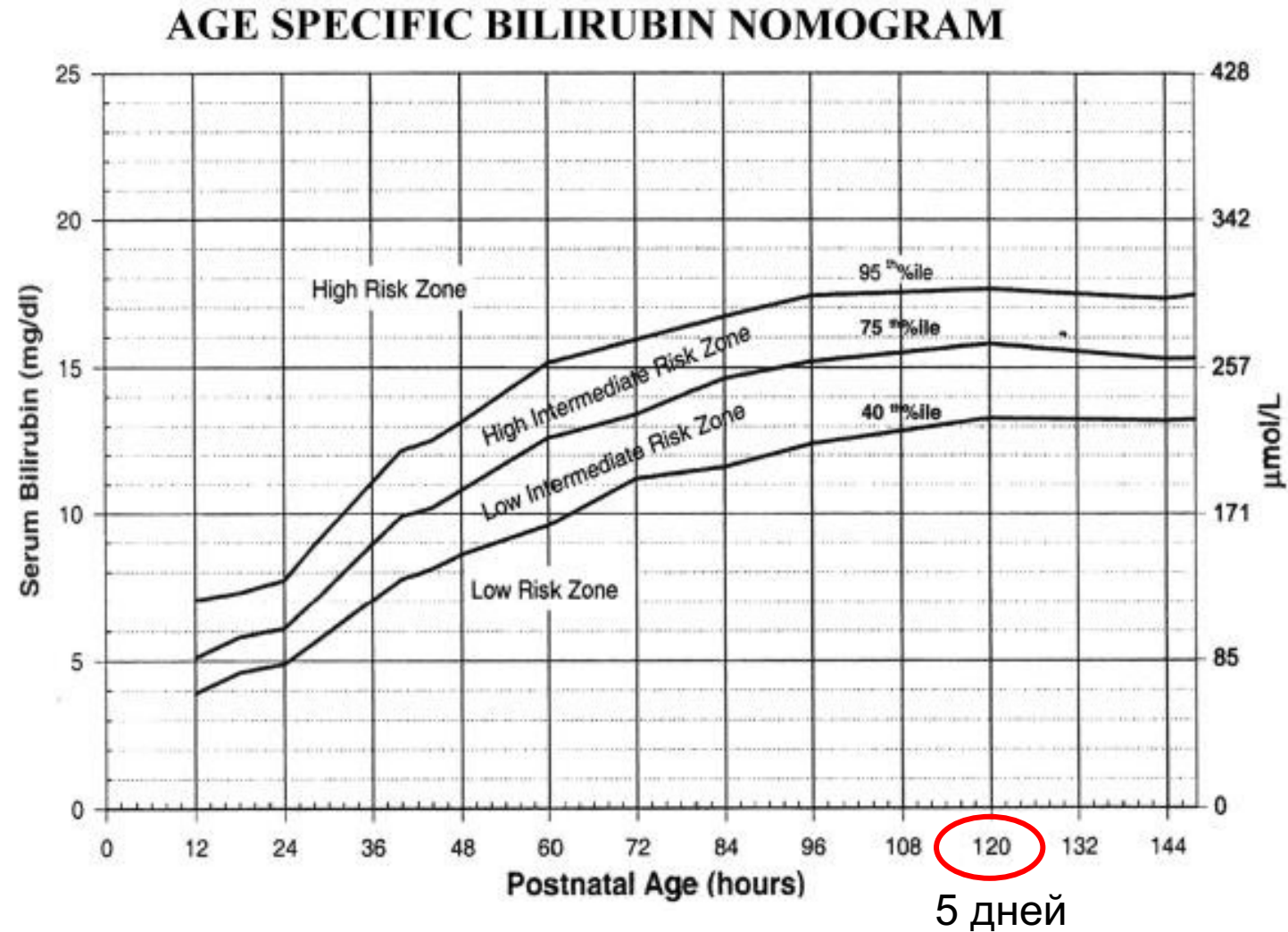
У 20 – 30% новорожденных на ИГВ диагностируется желтуха на 3 – 4 неделе жизни

**НОМОГРАММА ТкБ при ИГВ (ГВ ≥ 35 недель )**

Возраст (дни)	7 ± 3	14 ± 3	21 ± 3	28 ± 3
№	841	306	75	106
ТкБ мкмоль/л; m ± SD (min – max)	155 ± 75 (0 – 318)	92 ± 68 (0 – 282)	84 ± 72 (0 – 286)	65 ± 63 (0 – 224)



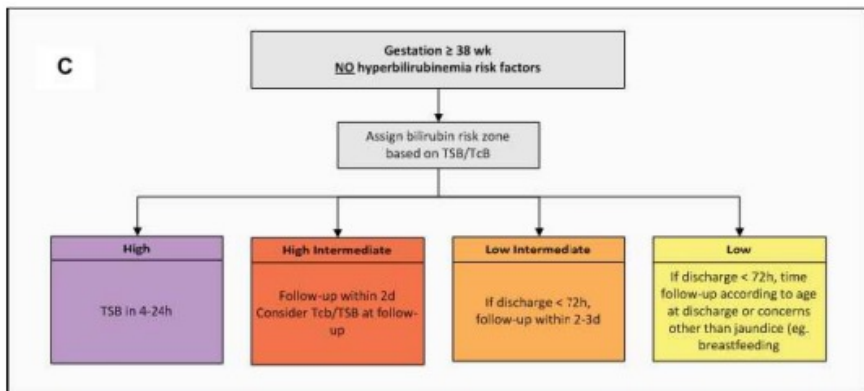
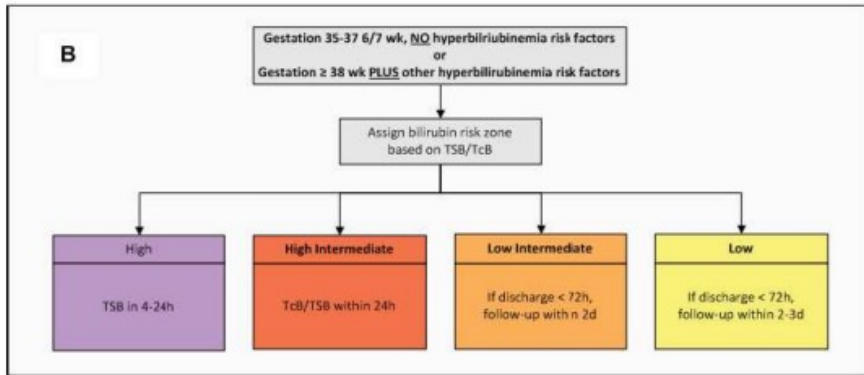
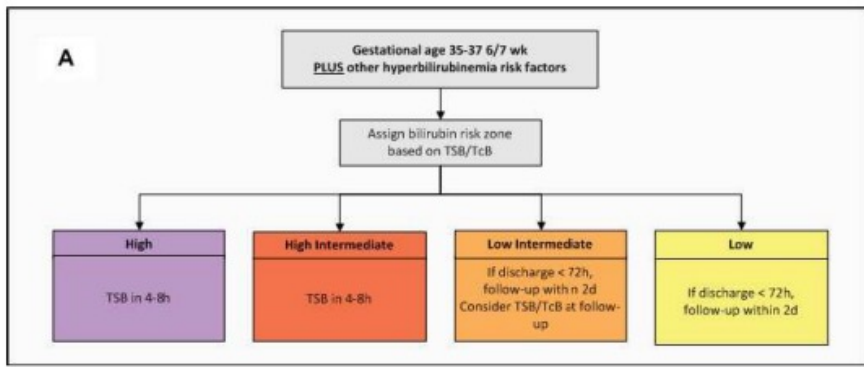
# Как наблюдать новорожденного с желтухой ГВ ≥ 35 недель после выписки?



ОБС до выписки	% н/р повышающих ОБС > 95‰ после выписки
Зона высокого риска > 95 ‰	39,5%
Высокий средний 75 - 95 ‰	12,9%
Низкий средний 40 – 75 ‰	2,3%
Зона низкого риска < 40 ‰	0%

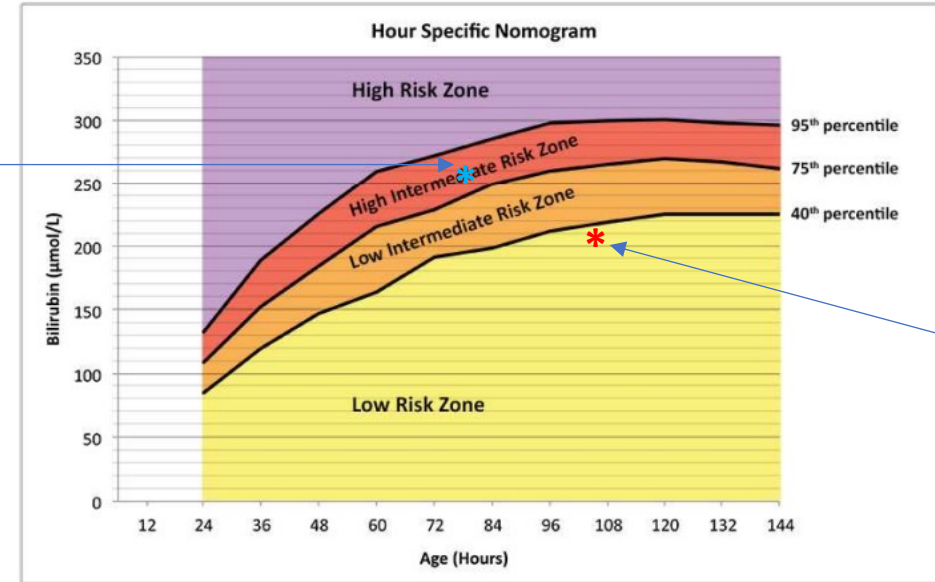
**Пик желтухи на 4 день жизни!**

**Перед выпиской из род дома измерять ТкБ всем новорожденным**



Modeled on Maisels Algorithm (Maisels, 2009), reflecting the findings of the Clinical Expert Advisory Group for the paediatric QBP on Hyperbilirubinemia in Term and Late Pre-Term Infants.

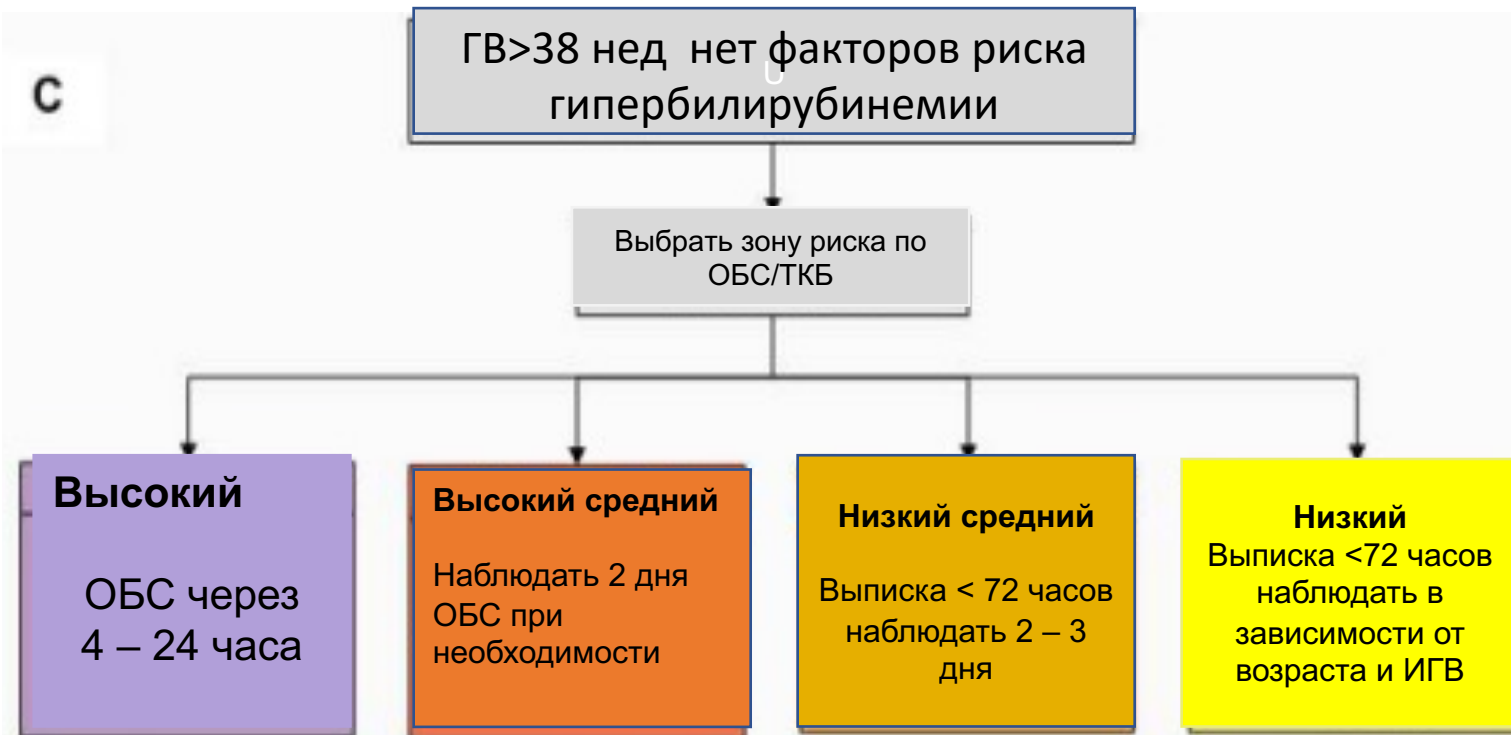
ИГВ  
78 часов  
ОБС –  
**250** мкмоль/л  
(P 75 – 95) –  
Номограмма  
билирубина на  
ИГВ



Based on data from Stevenson et al. (2001).

ИГВ  
4,5 дня  
ОБС –  
**210** мкмоль/л  
(P 50 – 75)  
Номограмма  
билирубина на  
ИГВ

**C**



# Поздние и затяжные желтухи



# Причины «поздней» и затяжной желтухи при непрямой гипербилирубинемии

1. При исключительно грудном вскармливании (ГВ)
  - 1) желтуха при неадекватном ГВ
  - 2) желтуха ГМ
2. При инфекциях
  - 1) при ВУИ с поздним манифестированием
  - 2) перинатальные инфекции
  - 3) постнатальные инфекции
3. Генетические причины желтух
4. Другие причины

# I. Желтухи, связанные с ИГВ

## 1. Желтуха при неадекватности ГВ.

Начинается в первую неделю жизни из-за дегидратации, недостатка калорий, усиленной энтерогепатической циркуляции и наблюдается у **10%** и более детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании.  
МУМТ > 9 – 11%

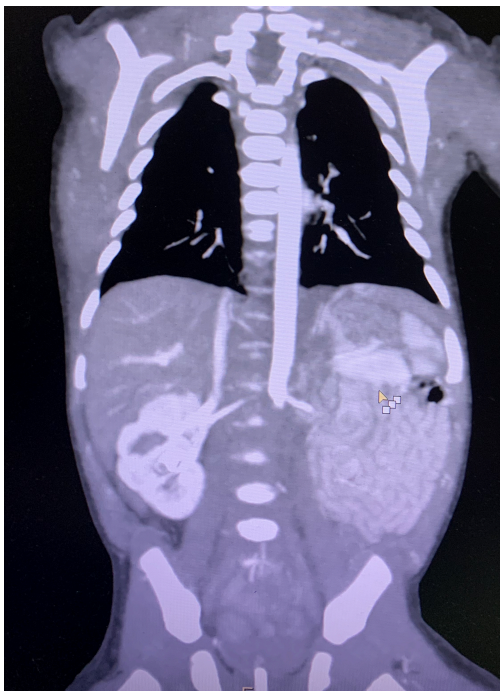
## Клинический случай неадекватного ИГВ

Мальчик 10-ти дней поступил в городскую детскую больницу по месту жительства с жалобами мамы на нарастающую вялость ребенка, плохое сосание.

Ребёнок от Б I, Р I, ГВ 40 нед, ФР соответствует ГВ, О/А 9/9 баллов, выписан домой на ИГВ в возрасте 48 часов.

При поступлении в ОРН: **Подкожный жировой слой резко истончён. Кожная складка расправляется замедленно. МУМТ 29%**. Бледность кожи на нижних конечностях; на бедренных артериях, артериях тыла стопы отмечается резкое снижение пульсации.

При обследовании: **билирубин общ- 250 мкмоль/л, прямой- 33 мкмоль/л, натрий- 182 ммоль/л**



На 13 д/ж: Мультиспиральная компьютерная томография:

Тромбоз брюшного отдела аорты. Артериальный тромбоз нижних конечностей на уровне верхней 1/3 бедра справа, на уровне нижней 1/3 слева. Тромбоз правой и левой почечной артерии.

## Диагноз учреждения по месту жительства:

**Заключительный клинический диагноз:** I74.0, Тромбоз брюшного отдела аорты.

Артериальный тромбоз нижних конечностей на уровне верхней 1/3 бедра справа, на уровне нижней 1/3 слева. Тромбоз правой и левой почечной артерии.

**Осложнение основного диагноза:** N28.0, Ишемия левой почки.

**Сопутствующий Диагноз:**

R74.9, Гипернатриемия у новорожденного не уточненная. ???

Гипергликемия у новорожденного не уточненная.; ???

R74.1 *Эксикоз у новорождённого. Недостаточность питания (дефицит массы тела 29%).*

**Неонатальная желтуха неуточнённая. ???**

R91.6, Перинатальное гипоксически- ишемическое поражение ЦНС II степени. Синдром мышечной гипотонии. Судорожный синдром.

### Необходимые изменения

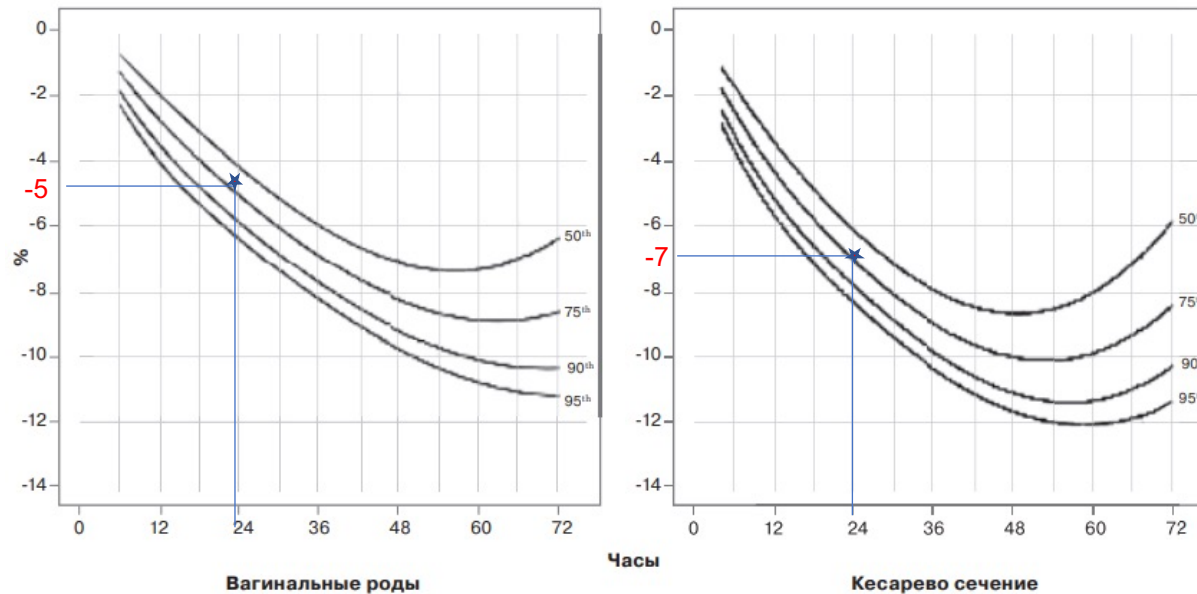
**Фоновый диагноз:**

R74.1 Дегидратация у новорожденного (**Гипернатриемическая дегидратация на фоне ИГВ**) – Гипернатриемия, Гипергликемия, **Желтуха при неадекватном ИГВ** (P59.8 — Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами)

# Профилактика дегидратации у новорожденных на ИГВ

1. Ежедневное взвешивание в первые 4-5 дней жизни - простой и экономически эффективный метод регистрации обезвоживания у новорожденных на ИГВ (Gabriel Konetzny et al. Eur J Pediatr (2009) 168:815–818)
2. Показания к назначению **докорма** - потеря массы тела ниже **75-го перцентиля** (начиная с рождения). **После 5 д/ж** более чем на 8–10%

## Почасовые номограммы потери массы тела для здоровых новорожденных в перцентилях



**«Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (Москва 2019 год).**



# Оптимальная формула для докорма

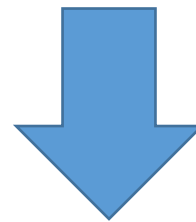


**NAN® Гипоаллергенный OPTIPRO**

## Стратегия профилактики аллергии

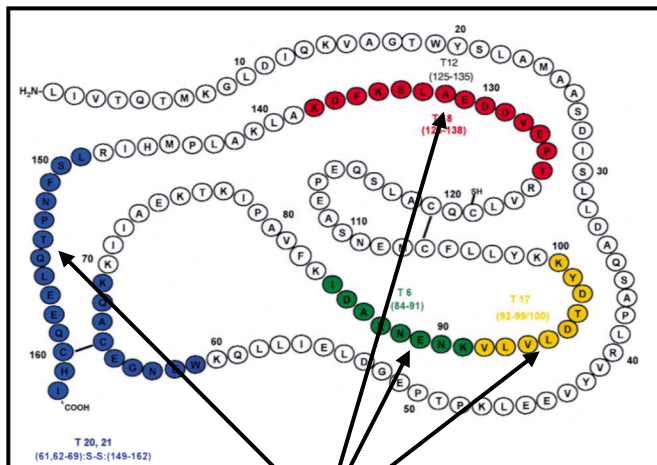
Предотвращение сенсibilизации и  
ранних проявлений аллергии

Смена тактики



Формирование толерантности

# В основе профилактического эффекта NAN® Гипоаллергенный лежит феномен формирования пищевой толерантности



толерогенные пептиды

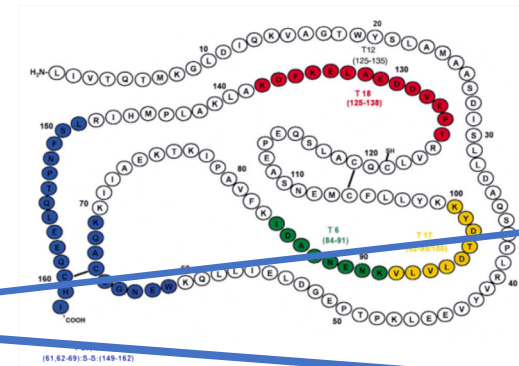
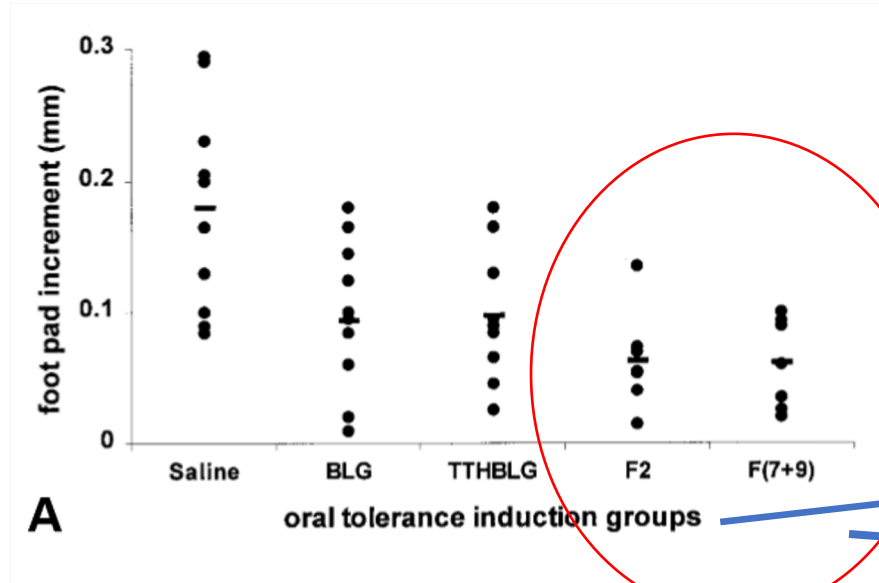
- В аминокислотной последовательности в-лактоглобулина выявлены участки, ответственные за формирование толерантности – «толерогенные пептиды»
- Гидролиз белка в профилактической детской молочной смеси должен быть подобран специальным образом, позволяющим сохранить достаточное количество толерогенных пептидов

Для формирования пищевой толерантности необходимо наличие олигопептидов с «толерогенным» размером белка (от 3 до 10 кДальтон)

Peptides obtained by tryptic hydrolysis of bovine  $\beta$ -lactoglobulin induce specific oral tolerance in mice

Sophie Prost, PhD<sup>1</sup>; Lionel Bovetto, PhD<sup>1</sup>; Françoise Meynard, PhD<sup>1</sup>; and Rodolphe Issanchou, PhD<sup>2</sup>

# Так создавался белок ОПТИПРО® НА



**F 2 =**  
**T6+T17+**  
**T18**

**F 7+9 =**  
**T20, 21**

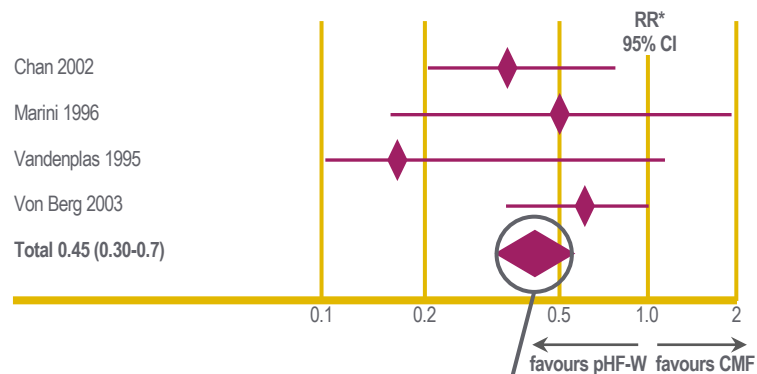
Найден процесс гидролиза, который позволяет получить пептидные фракции с минимальным аллергизирующим потенциалом, содержащие толерогенные фракции.

**Peptides obtained by tryptic hydrolysis of bovine  $\beta$ -lactoglobulin induce specific oral tolerance in mice**

Sophie Pecquet, PhD,<sup>a</sup> Lionel Bovetto, PhD,<sup>b</sup> Françoise Maynard, PhD,<sup>b</sup> and Rodolphe Fritsché, PhD<sup>a</sup> *Lausanne, Switzerland*

# 3 мета-анализа показывают: NAN<sup>®</sup> Гипоаллергенный OPTIPRO<sup>®</sup> HA снижает риск атопического дерматита на первом году жизни<sup>1,2,3</sup>

NAN<sup>®</sup> Гипоаллергенный OPTIPRO<sup>®</sup> HA снижает риск АД на 55% на первом году жизни<sup>2</sup>



Alexander DD et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:422-30.

-55%

- ❖ Частично-гидролизованная сывороточная (pHF-W)  
NAN<sup>®</sup> Гипоаллергенный OPTIPRO<sup>®</sup> HA 1 Nestle
- ❖ Высоко-гидролизованная сывороточная (eHF-W)
- ❖ Высоко-гидролизованная казеиновая (eHF-C)
- ❖ Стандартная смесь (CMF)

<sup>1</sup> Szajewska H, Horvath A. *Curr Med Res Opin* 2009;7:1-15

<sup>2</sup> Alexander, Cabana (2010).

<sup>3</sup> Vandenplas Y et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2014) 58(5):549-52

### 3. Работа с матерями, кормящими грудью

#### Образовательная брошюра для матерей при ИГВ.

Признаки того, что ваш ребенок получает достаточно молока:

1. Меняете 4-6 значимо влажных подгузников за 24 часа, и ребенок выглядит хорошо
2. Стул объемом более чайной ложки не менее 2-3 раз за 24 часа
3. Кормите грудью не менее 8 раз за 24 часа
4. Ребенок доволен после кормления
5. Вы слышите как ваш ребенок глотает во время грудного вскармливания
6. Грудь полна до кормления и мягкая после кормления
7. Ваш ребенок получает только грудное молоко

Если хотя бы один из вышеперечисленных признаков отсутствует, то мать должна немедленно обратиться за консультацией к педиатру.

2. Желтуха грудного молока (ЖГМ). У 30% детей на исключительно грудном вскармливании (ГВ) развивается желтуха с накоплением непрямого билирубина длительностью более 3-4 месяцев. Обсуждается генетический генез, связанный с полиморфизмом гена UGT1A1. У некоторых младенцев с длительной желтухой ГМ был обнаружен синдром Жильбера. Высокий уровень  $\beta$ -глюкуронидазы в ГМ обнаруживается у 20-40% женщин, что способствует энтерогепатической циркуляции.

# Алгоритм диагностики и лечения ЖГМ

1. Хорошо ли идет грудное вскармливание, хорошие ли прибавки веса?
2. Нормальная ли температура тела?
3. Адекватные ли мочеиспускание и дефекация?
4. Стул желтый?
5. Наследственный анамнез не отягощен?
6. Клинический осмотр нормальный?
7. Скрининг в норме?

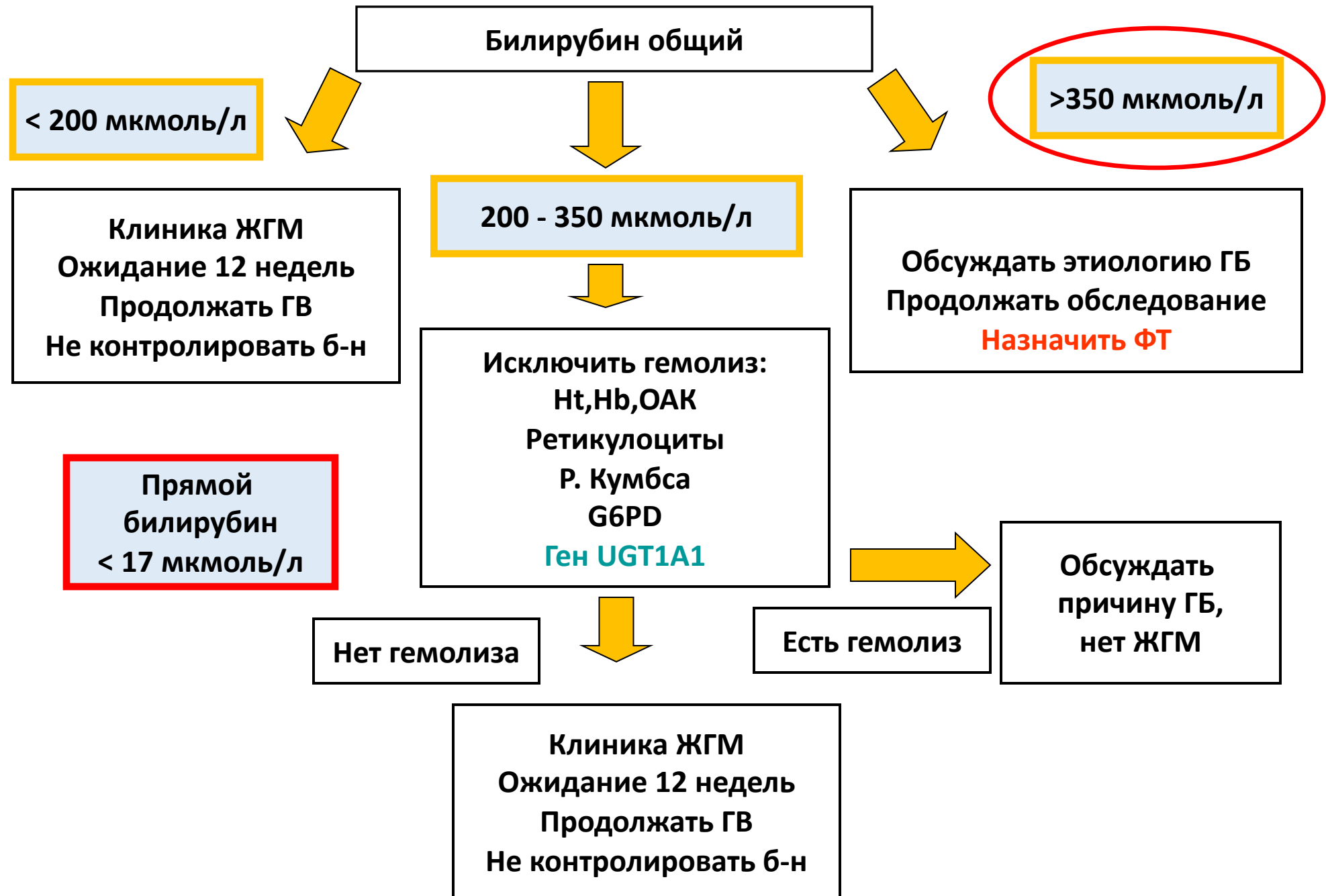
нет

**Нет  
ЖГМ**

да

**Билирубин непрямой и прямой**

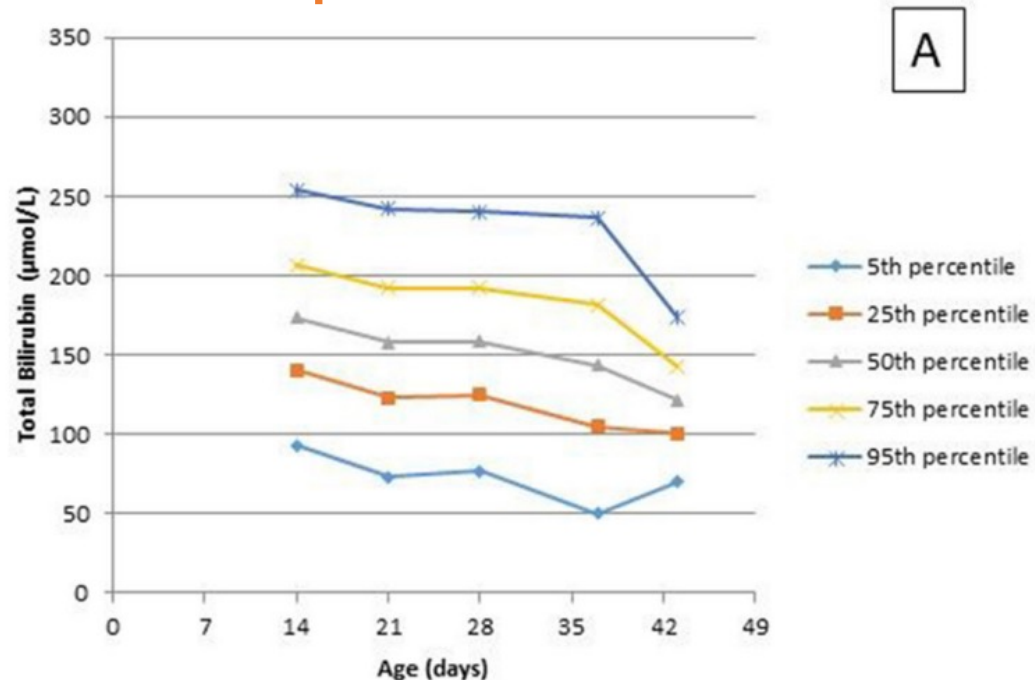




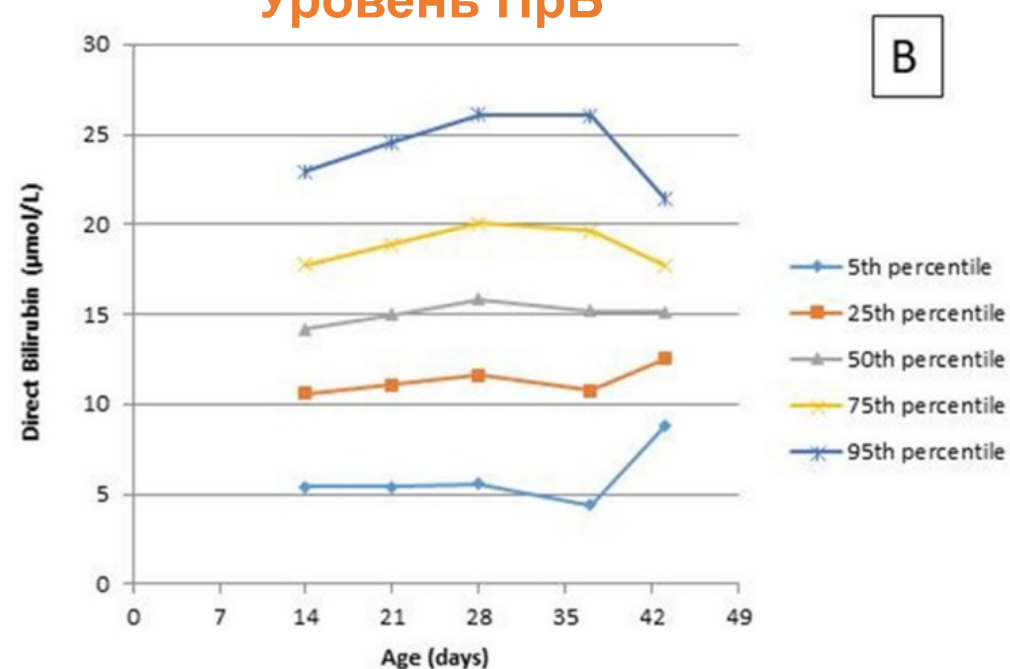


# Динамика уровня билирубина у новорожденных с желтухой ≥ 14-го дня жизни

## Уровень ОБС



## Уровень ПрБ



Обследовано 460 здоровых новорожденных, обратившихся по поводу затяжной желтухи с 14 дней жизни в Королевскую бесплатную больницу (Лондон), 8% детей, рожденных в р/о больницы. При обследовании (УЗИ, печеночные пробы), поражений печени не выявлено.

### Прямая гипербилирубинемия:

- если уровень ОБС < 85 мкмоль/л, прямой билирубин ≥ 17 мкмоль/л
- если ОБС > 85 мкмоль/л – прямой билирубин >20%

У 5% здоровых новорожденных с длительной желтухой уровень ПрБ превышает 25 мкмоль/л в возрасте 2 – 6 недель и быстро снижается 6,4 % в день.

## II. Желтухи, связанные с инфекцией

**Гипербилирубинемия и неонатальные инфекции** (Gholamali Maamouri et al, International Journal of Pediatrics, Vol.1, Serial No.1, Aug 2013)

Характеристика	Контрольная группа	Группа инфекций	Значение P
	N=358	N=132	
Возраст при поступлении (день)	8.7±6.0	12.6±7.5	0.000
Время появления желтухи (сутки)	2.5± 1.7	3.7± 1.9	0.000

### Сравнение клинических и лабораторных показателей в исследуемых подгруппах.

Характеристика	Группа ИМП	Группа сепсиса	Группа пневмонии	Значение P
	(N=102)	(N=22)	(N=7)	
Возраст при поступлении (день)	13.9±7.3	6.6±3.6	9.0±5.2	0.000
Время появления желтухи (сутки)	4.0± 1.9	3.0± 1.5	7.1± 2.1	0.000
Значение <b>непрямого</b> билирубина в сыворотке крови (мкмоль/л)	<b>287,3 ± 84</b>	<b>406,6 ±102</b>	<b>280,4 ±107</b>	0.000
Значение <b>прямого</b> билирубина в сыворотке крови (мкмоль/л)	<b>15,39±9.06</b>	<b>37,62 ±17.0</b>	<b>20,52 ±18.1</b>	0.01
Срок госпитализации (сутки)	5.6±1.9	12±2.6	10.1±2	0.000

Желтуха может проявляться как первый признак инфекции. Частота желтухи, вызванной инфекцией, составила 10 % (ИМП 8%, сепсис 1,7% и пневмония

## Неонатальная инфекция обнаружена у 10% новорожденных с желтухой:

ИМП (77,9%), сепсис (16,8%) и пневмония (5,3%).

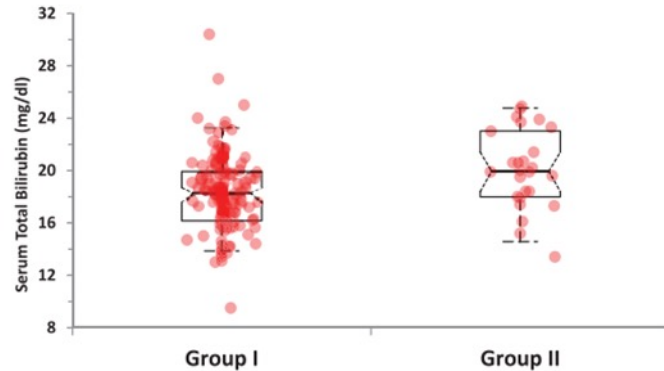
**Патогены при ИМП:** *Klebsiella pneumonia* (48 младенцев), *Escherichia coli* (38), *proteus* (6), *Staphylococcus epidermidis* (5), *Staphylococcus aureus* (3) и *Acinetobacter* (2).

**Патогены при сепсисе:** *Staphylococcus aureus* (9), *Staphylococcus epidermidis* (5), *proteus* (3), *entrobacter* (2), *Klebsiella pneumoniae* (2) и *Escherichia coli* (2)

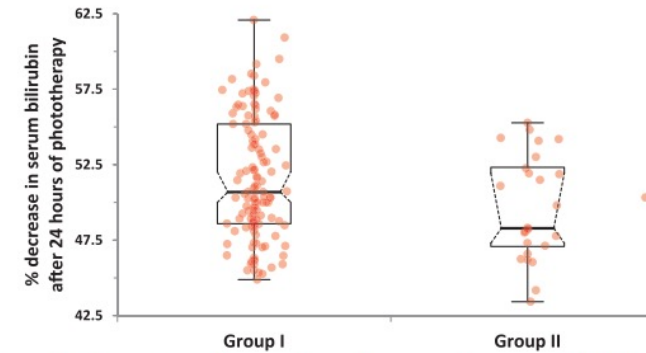
Не обнаружили ИМП у желтушных новорожденных в возрасте 5 дней и младше. ИМП выявлена у 24 новорожденных с желтухой в возрасте 5-7 дней. У пациентов с желтухой после 7-дневного возраста частота ИМП выше (78 случаев), что означает **необходимость скрининга новорожденных с желтухой на ИМП после первой недели**. При ИМП желтуха возникает до появления других симптомов инфекции !

# Связь между идиопатической неонатальной желтухой и инфекцией мочевых путей

(Murat Özcan et al; Clinical Medicine Insights: Pediatrics; 2017Volume 11: 1–7)



Уровни общего билирубина крови : I гр (без ИМП)  $312 \pm 34.94$  мкмоль/л; II гр (с ИМП)  $343 \pm 51$  мкмоль/л ;  $p .005$



Сравнение процентного снижения ОБС на 24-й час ФТ: I гр  $51.55\% \pm 4.01$ , II гр  $49.61\% \pm 3.43$ ;  $p .022$

ИМП следует исключить при затяжной желтухе (~10 дней), при которой исключены все другие этиологические факторы неонатальной гипербилирубинемии. Обследование на ИМП следует проводить в случае плохого ответа на ФТ у пациентов, получающих ФТ.

### 3. Генетические причины желтух

#### 1). Врожденные нарушения обмена билирубина

Дефицит - уридин дифосфат глюкоронилтрансферазы 1A1 (UGT 1A1)

1.1. С-м Жильбера умеренный дефицит UGT 1A1 – частота 6-9%

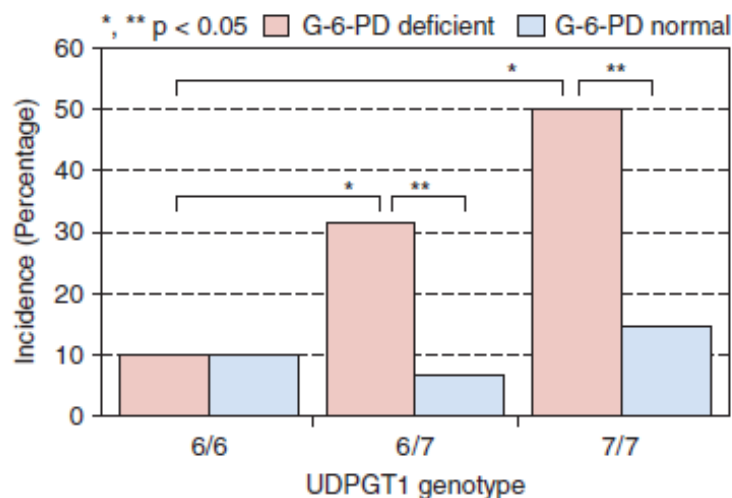
1.2. С-м Криглера-Наджара полный дефицит UGT 1A1 – частота 0,6: 1 млн.

С-м Жильбера утяжеляет течение неонатальных желтух

#### 2). Наследственные гемолитические заболевания

2. 1. Дефицит глюкозо-6- фосфат дегидрогеназы (Г6ФД)

Гипербилирубинемия (> 257 мкмоль/л) у н/р с генетической дисфункцией UGT 1A1 и G6PD



UGT 1A1 генотип (с-м Жильбера):

**6/6** – нормальный генотип;

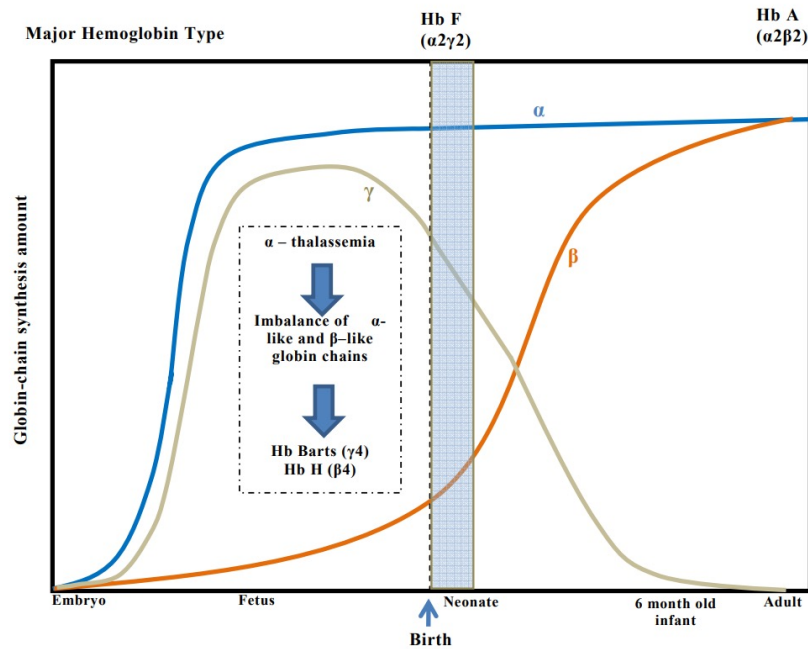
**6/7** – динуклеотидная вставка в гетерозиготной форме;

**7/7** – динуклеотидная вставка в гомозиготной форме

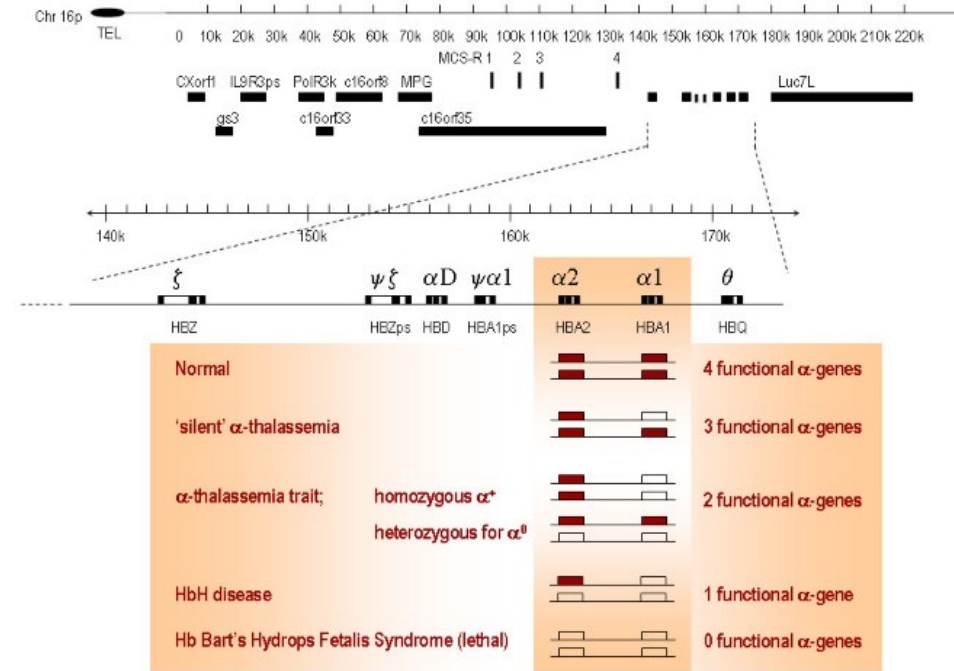
### 3. Генетические причины желтух (продолжение)

#### 2.2. Гемоглинопатии: $\alpha$ -талассемия

При делеции 3 генов  $\alpha$ -глобина (гемоглобина H) - микроцитарная гипохромная гемолитическая анемия и тяжелая гипербилирубинемия. При делеции 4 генов  $\alpha$ -глобина Hb Барта ( $\gamma_4$ )



**Смена гемоглобина.** В течение неонатального периода основной гемоглобин плода ( $\alpha_2\gamma_2$ ), который в конце первого года жизни переходит во взрослый гемоглобин ( $\alpha_2\beta_2$ )



**Структура кластера гена  $\alpha$ -глобина на хромосоме 16.** Представлена классификация дефектов генов и фенотипическая экспрессия.

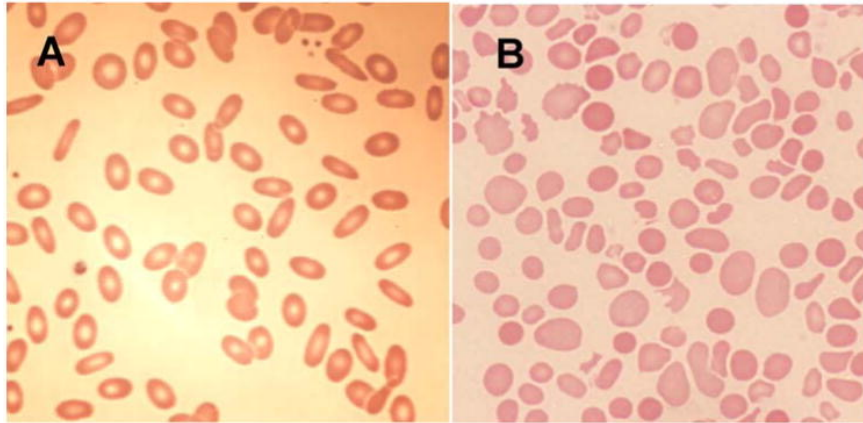
### 3. Генетические причины желтух (продолжение)

#### 2.3. Мембранопатии

Мазки периферической крови при наследственных мембранопатиях:

#### Эллиптоцитоз

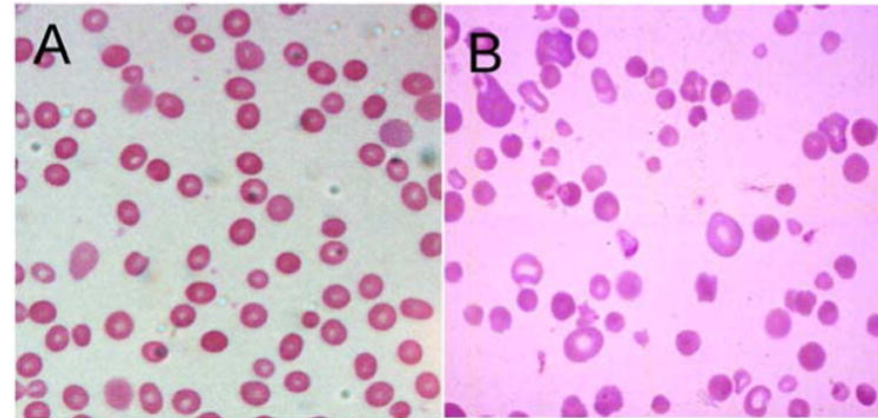
#### Пиропойкилоцитоз



А. Наследственный эллиптоцитоз. Видны гладкие, сигарообразные эллиптоциты.

Б. Наследственный пиропойкилоцитоз. Выраженный микроцитоз, пойкилоцитоз, фрагментация эритроцитов и эллиптоцитов.

#### Микросфероцитоз



А. Наследственный сфероцитоз. Наблюдаются характерные сфероциты, лишенные центральной бледности.

Б. Тяжелый, рецессивно унаследованный сфероцитоз. Многочисленные мелкие плотные сфероциты, анизоцитоз и пойкилоцитоз, связанными с тяжелым гемолизом.

### 3. Генетические причины желтух (продолжение)

#### 2.4 Геморрагические нарушения наследственные и неуточненные

#### Неонатальная желтуха, обусловленная кровоподтеками (P58.0)

Кровоизлияние в надпочечник, проявилось поздней неонатальной желтухой



**КТ с контрастным усилением**

**Д-з поставлен благодаря визуальному скринингу на неонатальные желтухи !**

Поступил в ОПН ребенок 16 дней на ГВ, с 14 дня желтуха. **ОБС 238 ммоль/л, ПБ 17 мкмоль/л**, Нв 90 г/л ретикулоциты 5%. Уровень ГбФДГ в норме. Септический профиль, анализ мочи, функциональные пробы печени, почек в N. Ребенок и мать с группой крови В+, реакция Кумбса отрицательная. В правом надпочечнике объемное образование 4x5см (гематома). Коагулограмма в N.

В анамнезе: Роды в ягодичном предлежании. ОА 5/10. Переведен в ОРН с тахипноэ. В газах артериальной крови гипоксемия, С-реактивный белок отрицательный, гемограмма в пределах нормы. На 12-м часу жизни появились судороги, назначен фенobarбитал. Газы крови в 24 часа жизни нормализовались, дыхательная недостаточность прекратилась. Посев крови стерильный. Выписали домой на 4-е сутки без желтухи.

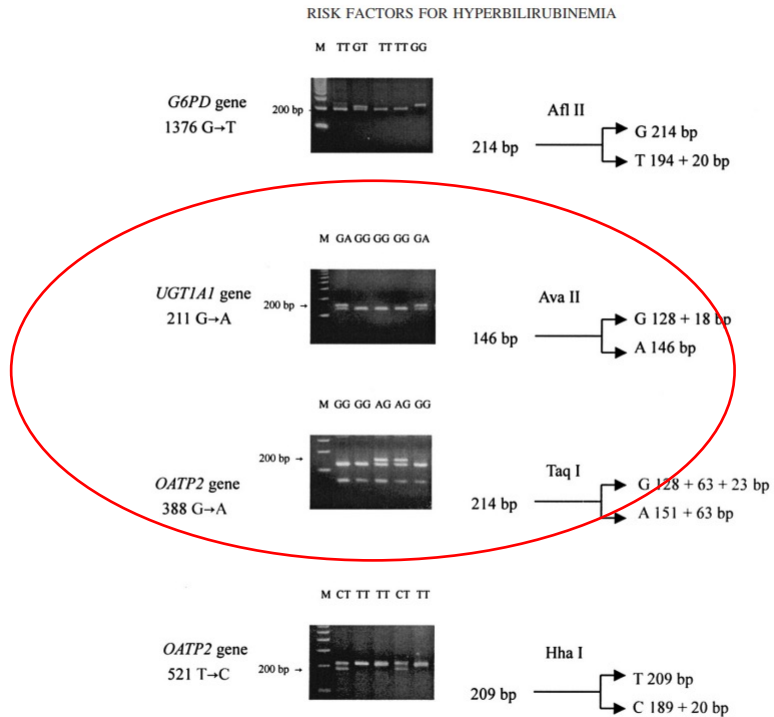
В динамике: До 6 недель сохранялась желтушности кожи. При УЗИ анэхогенная киста правого надпочечника размером 3x2 см.



### 3. Генетические причины желтух (продолжение)

3). Нарушения транспорта билирубина в печеночные клетки

3. 1. Нарушение переносчиков органических анионов



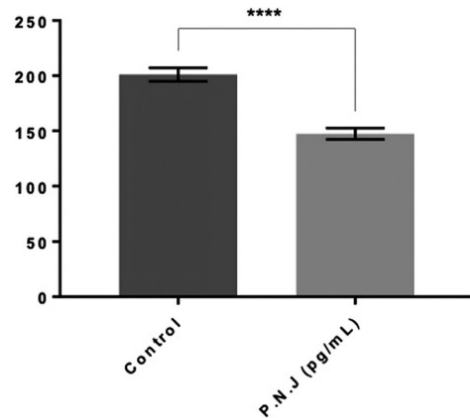
Транспортеры органических анионов (OATP2) опосредуют клеточное поглощение билирубина.

Huang et al. Обследовали 72 нр ОБС > или =342 мкмоль/л и 100 нр с ОБС < 256,5 мкмоль/л , несущие 211 и 388 варианты генов UGT1A1 и OATP2 соответственно и на ГВ, подвергаются высокому риску развития тяжелой гипербилирубинемии OR = 88,0 (95% ДИ: 12,50-642,50; p < 0,001).

Определение статуса генов UGT1A1 и OATP2 настоятельно рекомендуется при любом исследовании неконъюгированной гипербилирубинемии.

## 4. Другие причины

Возможная причина длительной неонатальной желтухи: Дефицит витамина В12



Установлено, что дефицит витамина В12 связан с длительной желтухой, а отсроченный диагноз может вызвать серьезные проблемы с развитием нервной системы у младенцев. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причинно-следственных механизмов, лежащих в основе дефицита витамина В12 и длительной желтухи

### Характеристика групп пролонгированной желтухи и контроля

Показатели	Пролонгированная желтуха	Контроль
Возраст (дни)	22,7 ± 8,5	24 ± 7,8
Гестационный возраст (нед)	38,4 ± 1,8	38,6 ± 1,9
Билирубин (мкмоль/л)	134 ± 72	
Вит В 12 (ng/l min - max)	170 (86 – 617)	286 (148 – 585)



## Ступени лабораторного обследования при «поздней» и затянувшейся желтухе с накоплением НБ (ПБ < 17 мкмоль/л)

### I. **Исключить гемолиз**

ОАК + ретикулоциты (РТ)

группа крови матери и ребенка , проба Кумбса

мазок крови (овалоциты, микросфероциты)

дефицит Г6ФДГ, пируваткиназы

структура кластера гена  $\alpha$ -глобина

СРБ

ОАМ, посев мочи

ПЦР, ИФА на ВУИ

### II **Исключить гематомы внутренних органов**

УЗИ внутренних органов, КТ с контрастированием

При диагностике гематом – коагулограмма, Pr C, Pr S, Ат III, ФАТ

### III **Исключить нарушения конъюгации**

генотип UGT1A1



Лечение

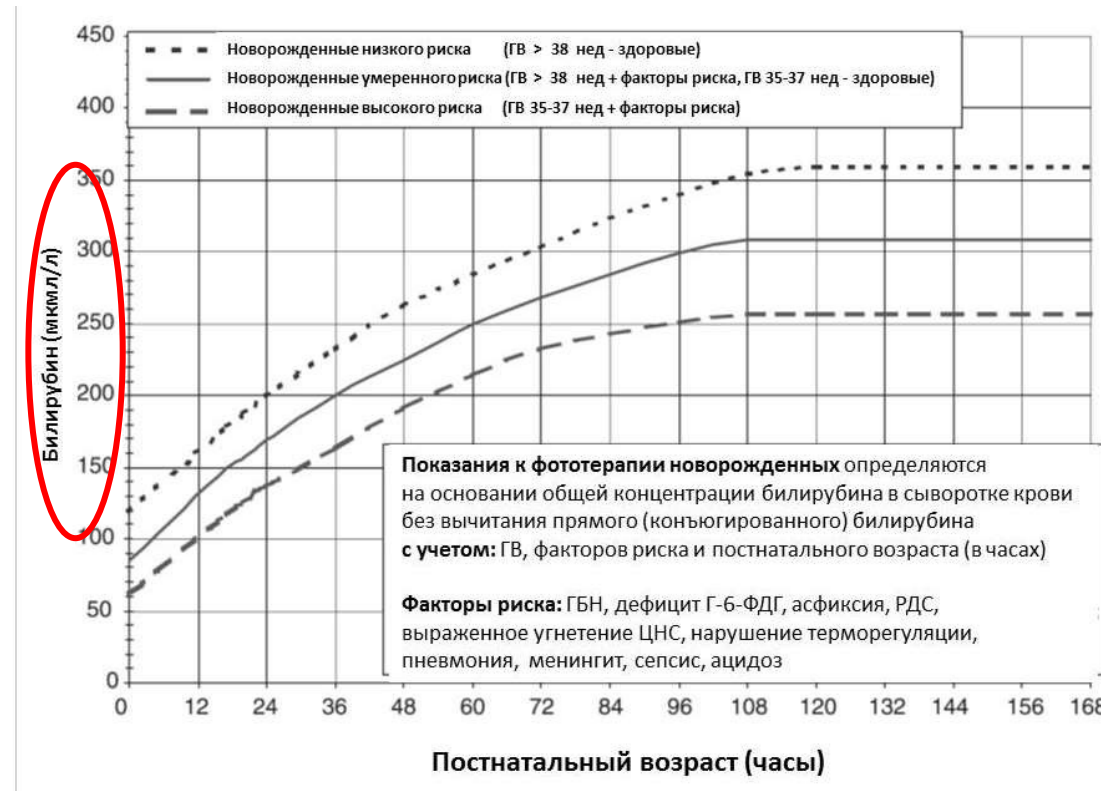
*«Необходимо уделять повышенное внимание фототерапии (ФТ) как “**лекарству**”, с соблюдением дозировки, осторожно и надлежащим образом, как любому другому препарату, назначаемому новорожденным.»*

*«Мы должны применять ту же терапевтическую строгость к использованию фототерапии, что и к использованию фармакологического агента у новорожденного, что означает использование **минимальной** эффективной дозы в течение как можно более **короткого времени**.»*

Thor Willy Ruud Hansen, M. J. Maisels

# 1. Четкие показания для ФТ

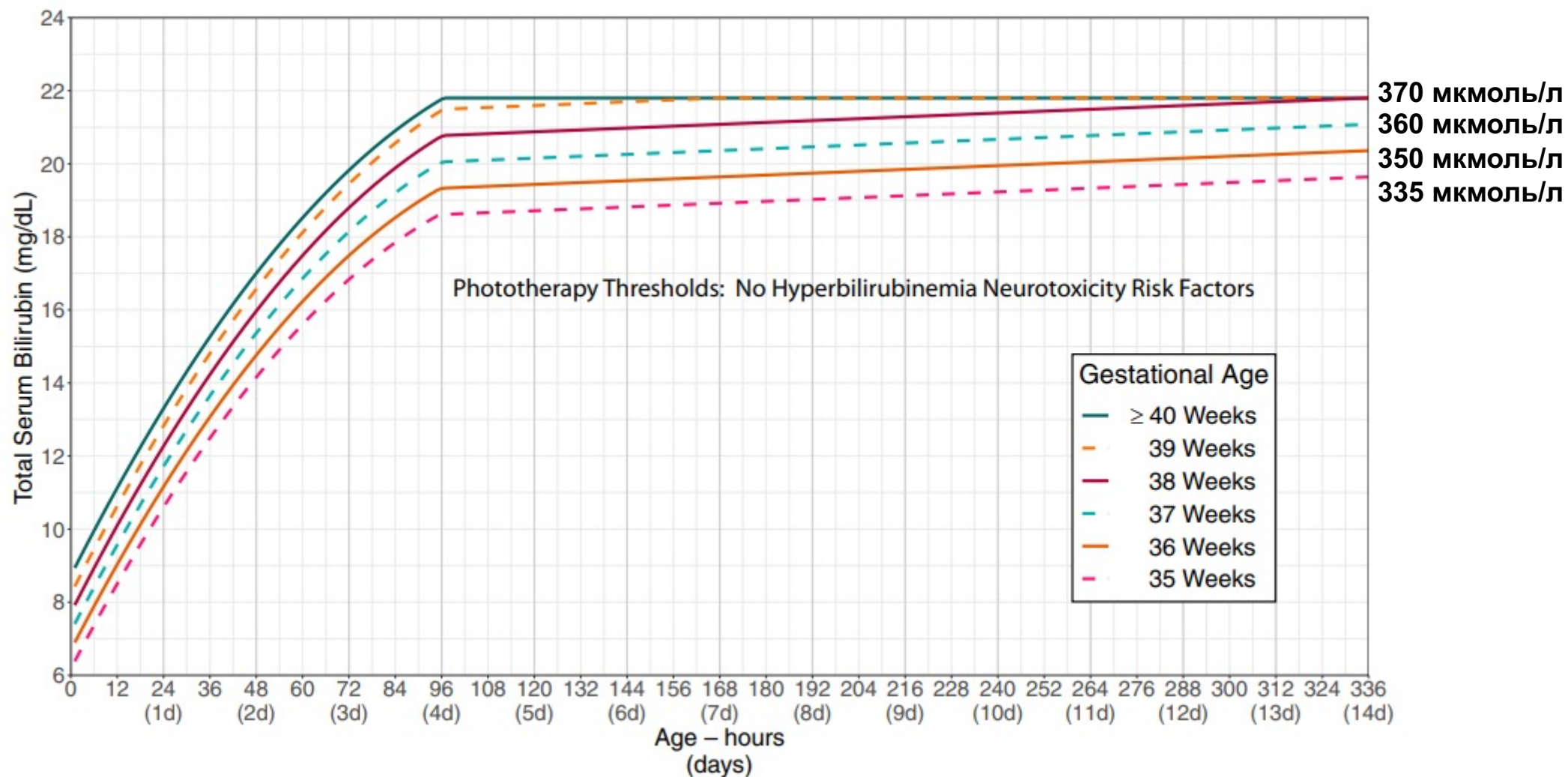
- 1) Показания по уровню **ОБЩЕГО** билирубина **сыворотки**
- 2) Учет **ГВ**, ХВ, факторов риска
- 3) Учет нейротоксичности и оценка шкалы БИНД



← ГВ >38 нед 360 мкмоль/л

← ГВ 35 – 37 нед 310 мкмоль/л

## Пороговые значения Фототерапии: Отсутствие факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии (AAP, 2022)

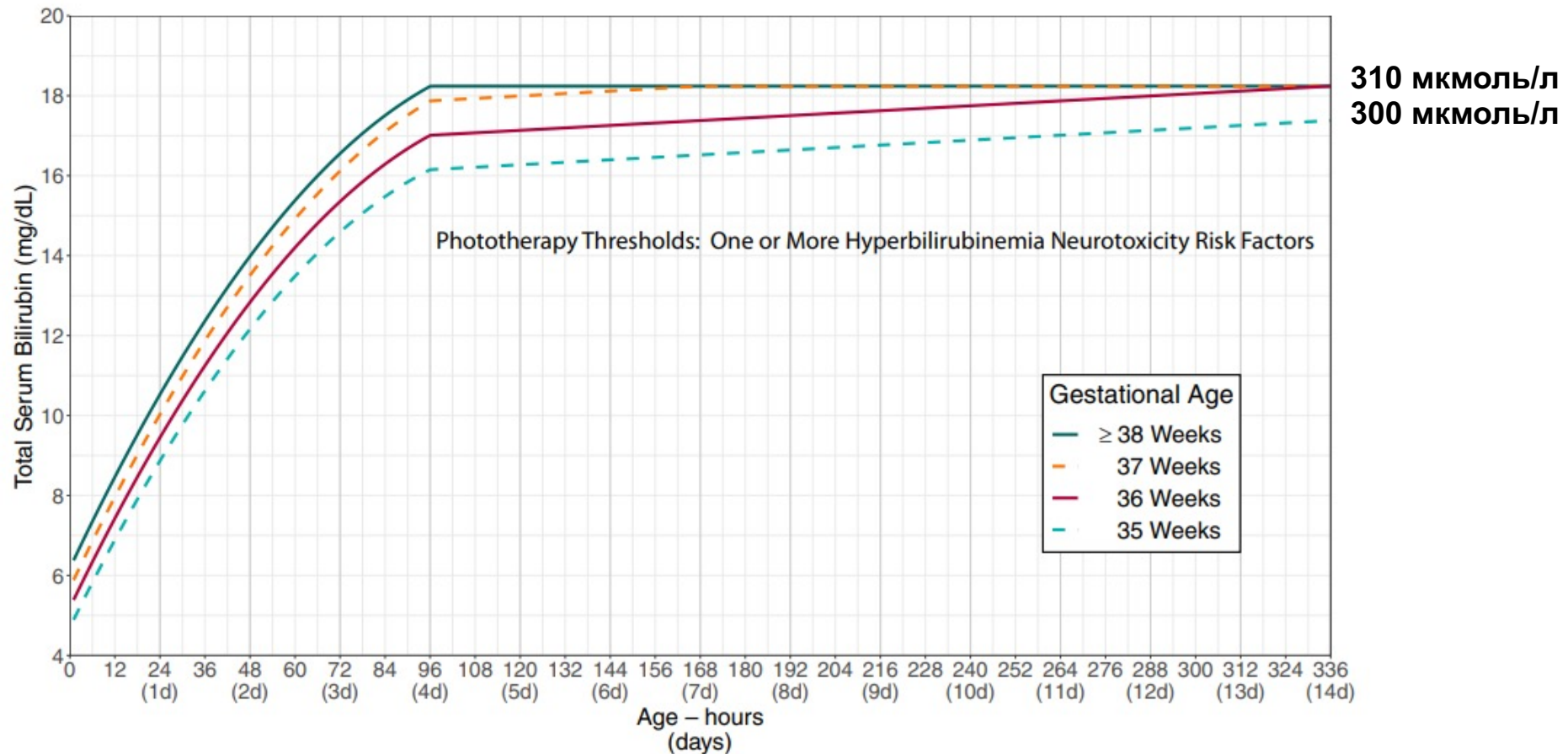


Эти пороговые значения основаны на мнении экспертов, а не на убедительных доказательствах того, что потенциальная польза фототерапии превышает ее **потенциальный вред**



## Пороговые значения фототерапии: Один или несколько факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии (AAP, 2022)

(Эти пороговые значения основаны на мнении экспертов, а не на убедительных доказательствах)



Факторы риска нейротоксичности: ГВ <38 недель; уровень альбумина <3,0 г/дл; изоиммунная гемолитическая болезнь, дефицит G6PD или другие **гемолитические состояния**; сепсис; или любая значительная клиническая нестабильность в течение предыдущих 24 часов.



## 2. Доза ФТ

### Типы источников ФТ

1. Галогенные лампы
2. Люминесцентные лампы
3. Волоконно-оптические одеяла
4. Синие светодиоды

### Средние показатели освещенности (доза ФТ)

- Стандартная фототерапия: 30 мкВт/см<sup>2</sup>/нм
  - Интенсивная фототерапия: 30 мкВт/см<sup>2</sup>/нм
- (две лампы или круговая лампа) !

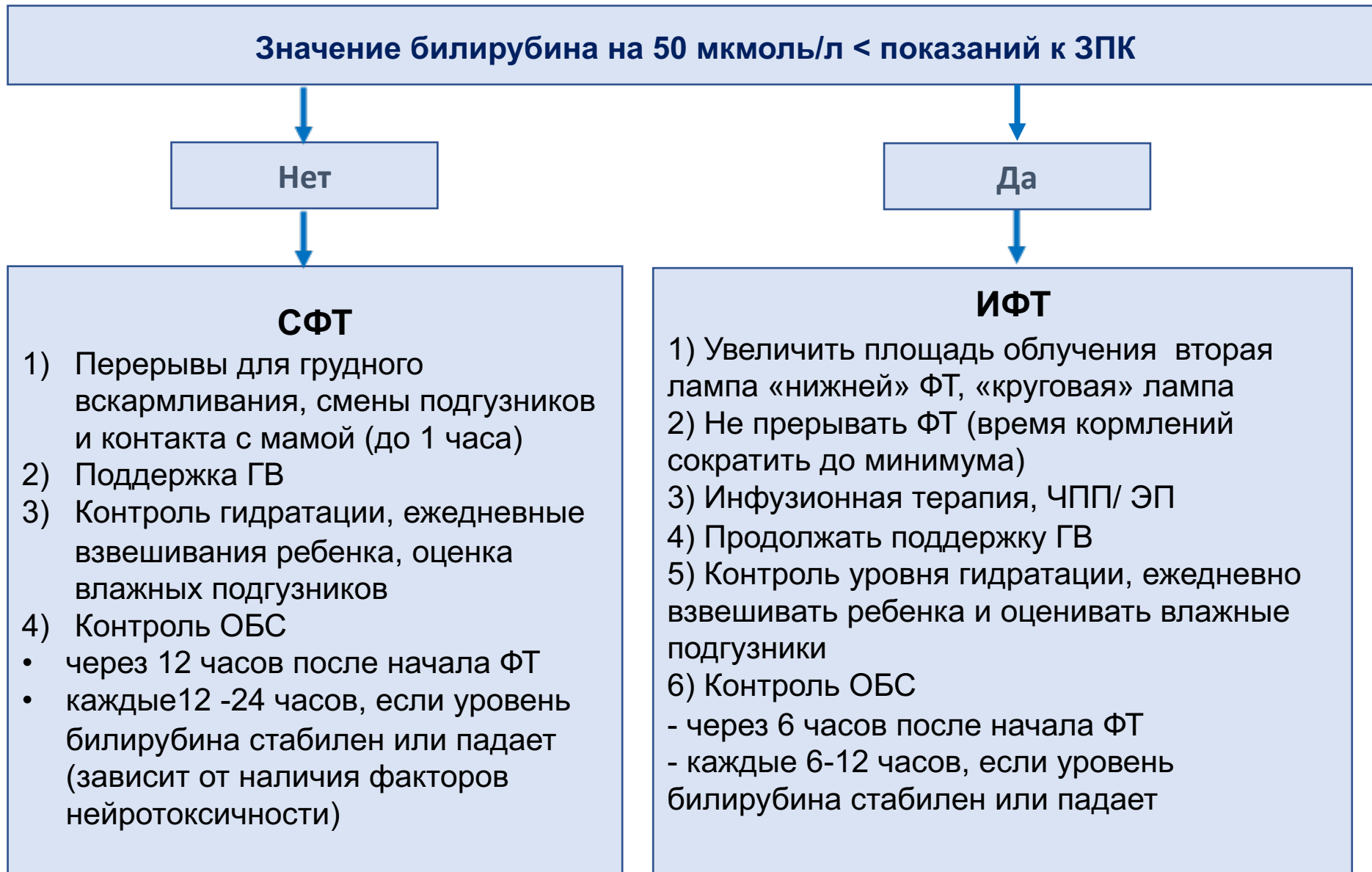
Необходим **контроль качества источников** ФТ (измерение освещенности) и контроль за использованием (по инструкции к лампе)

American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011;128(4):763-5.

Ramachandran A. Paediatrics and Child Health 2015;26(4):162-8

# 3. Контроль ФТ

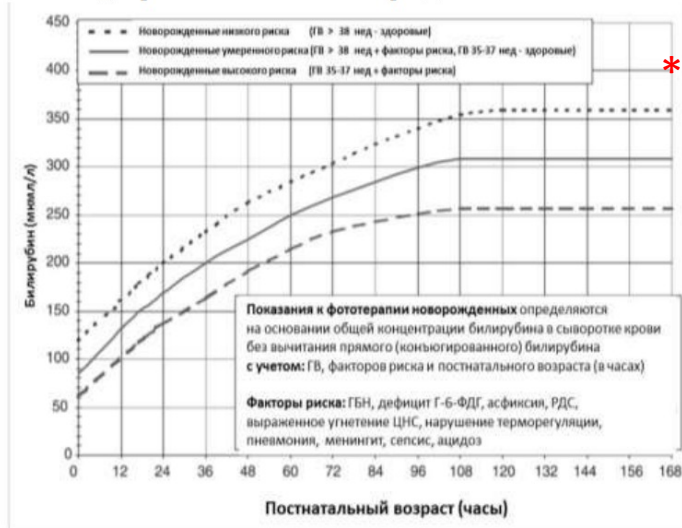
## Показания к назначению стандартной ФТ (СФТ) и интенсивной ФТ (ИФТ)



# Показания для СФТ и ИФТ

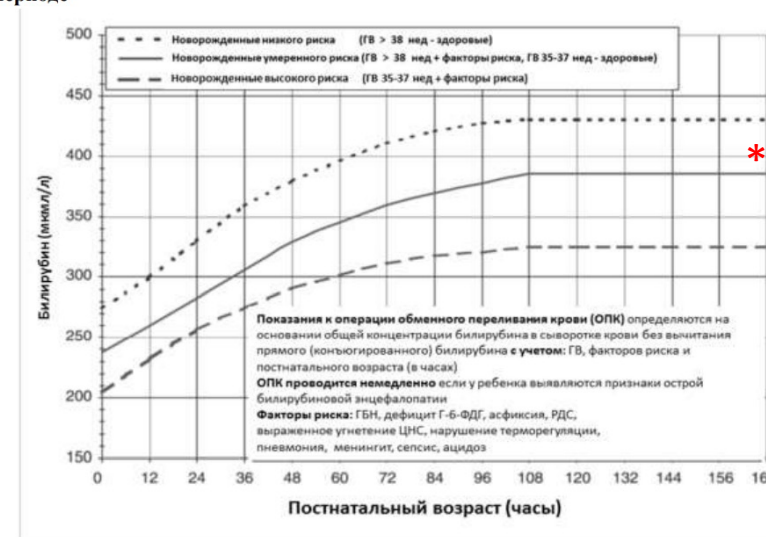
## Показания для ФТ с учетом факторов риска

Показания к проведению фототерапии доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ 35-37 нед) в раннем неонатальном периоде



## Показания для ЗПК с учетом факторов риска

Показания к проведению операции обменного переливания крови у доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ 35-37 нед) в раннем неонатальном периоде



Ребенок N без факторов риска. Билирубин в возрасте 14 дней жизни 400 мкмоль/л – показания для ИФТ.



## 4. Режим СФТ

1. **Постоянный режим** с перерывами на кормление, смену памперса и общение с мамой, перерыв на 1 час не влияет на эффективность СФТ.
2. **Прерывистый режим:**
  - 1 час через 1 час;
  - 12 часов через 12 часов;
  - 1 час ФТ, 3 часа перерыв
  - 4 часа через 4 часа
  - ФТ в течение 18 часов, перерыв 8 часов (с 22:00 до 6:00) – для сохранения циркадного ритма
  - 15 мин ФТ 60 мин перерыв (для детей ЭНМТ)

Roya Taheritafti and Moj Taheritafti Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (BJSTR). January 06, 2020 Volume 24- Issue 2.p 18065-18070

Thor Willy Ruud Hansen et al, Journal of Perinatology (2020) 40:180–193

## 5. Продолжительность и отмена ФТ (AAR, 2022)

### Продолжительность ФТ:

ФТ прекращается, когда уровень ОБС снизился на 50 мкмоль/л ниже часового порога фототерапии.

### Наблюдение после ФТ:

- ОБС исследуется чем через 24 часа
- Возможно измерять ТкБ вместо ОБС, если с момента прекращения ФТ прошло не менее 24 часов



## Длительность ФТ при ранней и поздней манифестации гипербилирубинемии

Birthweight (g)	Start PT (hours)	N (%)	Average duration in hours (SD)	p*
All patients	0-72	1111 (77.7)	30.4 (24.5)	<0.001
	>72	318 (22.3)	20.1 (12.9)	
<1000	0-72	148 (93.7)	40.0 (32.5)	0.025
	>72	10 (6.3)	20.9 (14.5)	
1000-1499	0-72	176 (91.2)	34.1 (21.8)	0.003
	>72	17 (8.8)	18.8 (6.3)	
1500-1999	0-72	190 (77.6)	28.7 (24.4)	0.001
	>72	55 (22.4)	19.2 (11.4)	
2000-2499	0-72	235 (76.8)	30.8 (21.6)	<0.001
	>72	71 (23.2)	21.9 (14.9)	
≥2500	0-72	362 (68.7)	25.3 (22.4)	0.010
	>72	165 (31.3)	19.8 (12.9)	

PT = Phototherapy; h = Hours; BW = Birthweight.  
 \*Calculated from a linear mixed model (SAS MIXED procedure) adjusting for cluster effects due to hospitals.

## 6. Когда можно выписать ребенка на амбулаторное наблюдение?

Рекомендации по выписке ребенка (AAP, 2022)

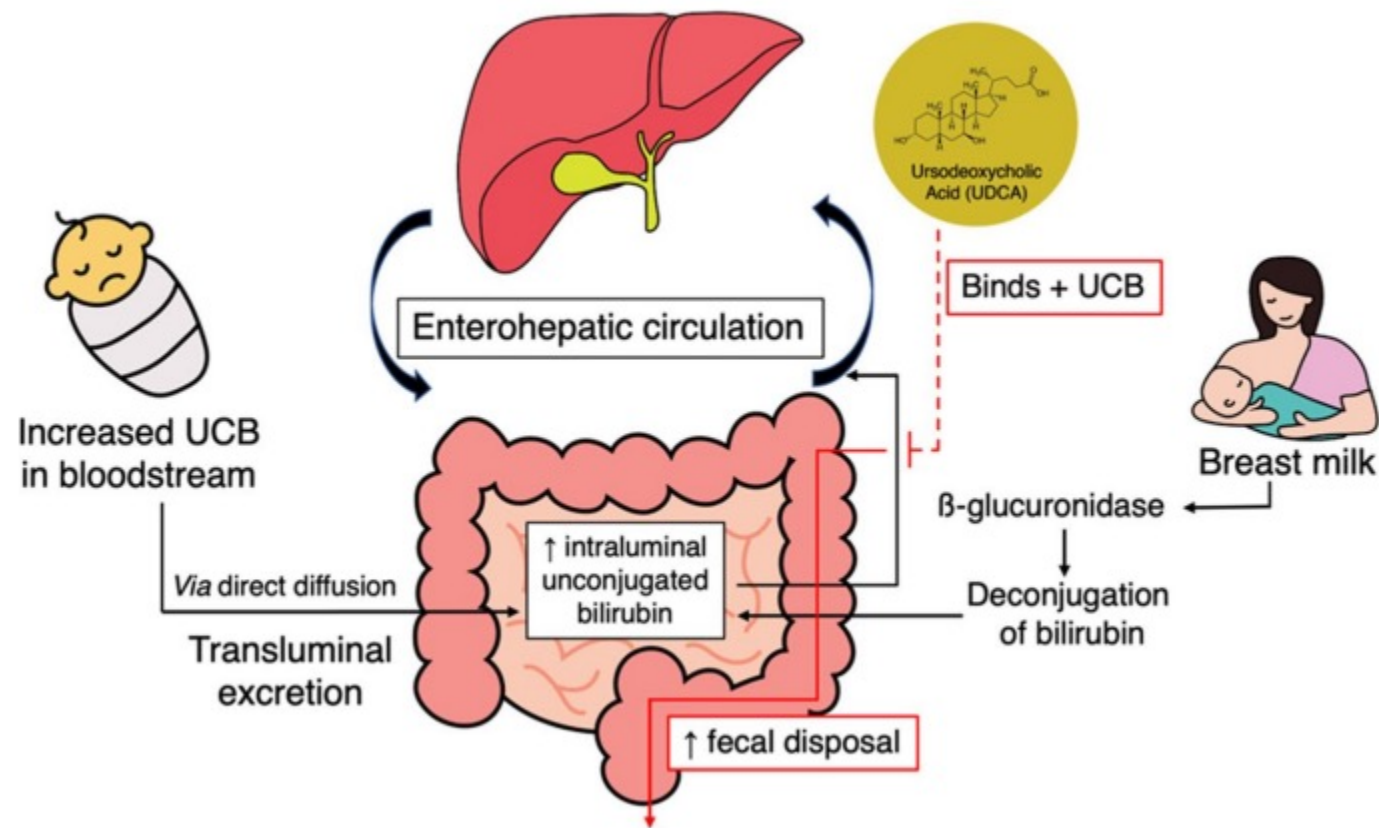
Значения ТкБ или ОБС ниже порога ФТ через 24 часа окончания ФТ		Рекомендации
34 – 58 мкмоль/л	независимо от возраста или времени выписки	ОБС или ТкБ через 4-24 часа
60 – 92 мкмоль/л	независимо от возраста или времени выписки	ОБС или ТкБ через 1-2 дня
92 – 120 мкмоль/л	Выписка $\geq$ 72 часа	Клиническое наблюдение

Сокращение времени ФТ –  
снижает риск **побочных** действий ФТ!

Как снизить длительность ФТ?

1. Вести чек-лист ФТ и строго выполнять протокол.
2. Применение урсодеоксихолевой кислоты

# Роль урсодезоксихолевой кислоты при непрямой гипербилирубинемии новорожденных: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (Lazarus et al. Italian Journal of Pediatrics (2022) 48:179)



## Роль урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при непрямой гипербилирубинемии новорожденных:

систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (Lazarus et al. Italian Journal of Pediatrics (2022) 48:179)

При сравнении двух групп детей с непрямой гипербилирубинемией - получавших в терапии **только ФТ (1гр)** или **ФТ + УДХК (2 гр)** выявлено:

А. Более короткая продолжительность ФТ во 2 гр - средняя разница MD = -17,82; 95% ДИ= от -20,17 до -15,47; p= <0,001

Б. Более низкий средний уровень ОБС крови через 48 ч после лечения MD =-0,43; 95% ДИ = от -0,64 до -0,22; p = <0,0001

Выводы: УДХК можно рассматривать в качестве новой **вспомогательной терапии** при непрямой гипербилирубинемии новорожденных для **сокращения продолжительности фототерапии** и снижения среднего уровня общего билирубина в сыворотке крови.

# Риски чрезмерной и недостаточной терапии при неонатальных желтухах (AAP, 2022)

Врачи и семьи могут выбрать лечение на более низких уровнях ОБС, исходя из индивидуальных обстоятельств и предпочтений.

Фототерапия может привести к увеличению риска последующей детской эпилепсии (1-2 : 10 000).



ААР считает, что польза от фототерапии превышает потенциальный риск эпилепсии, когда ОБС находится **на уровне или выше** порога фототерапии.

Благодарю за внимание!

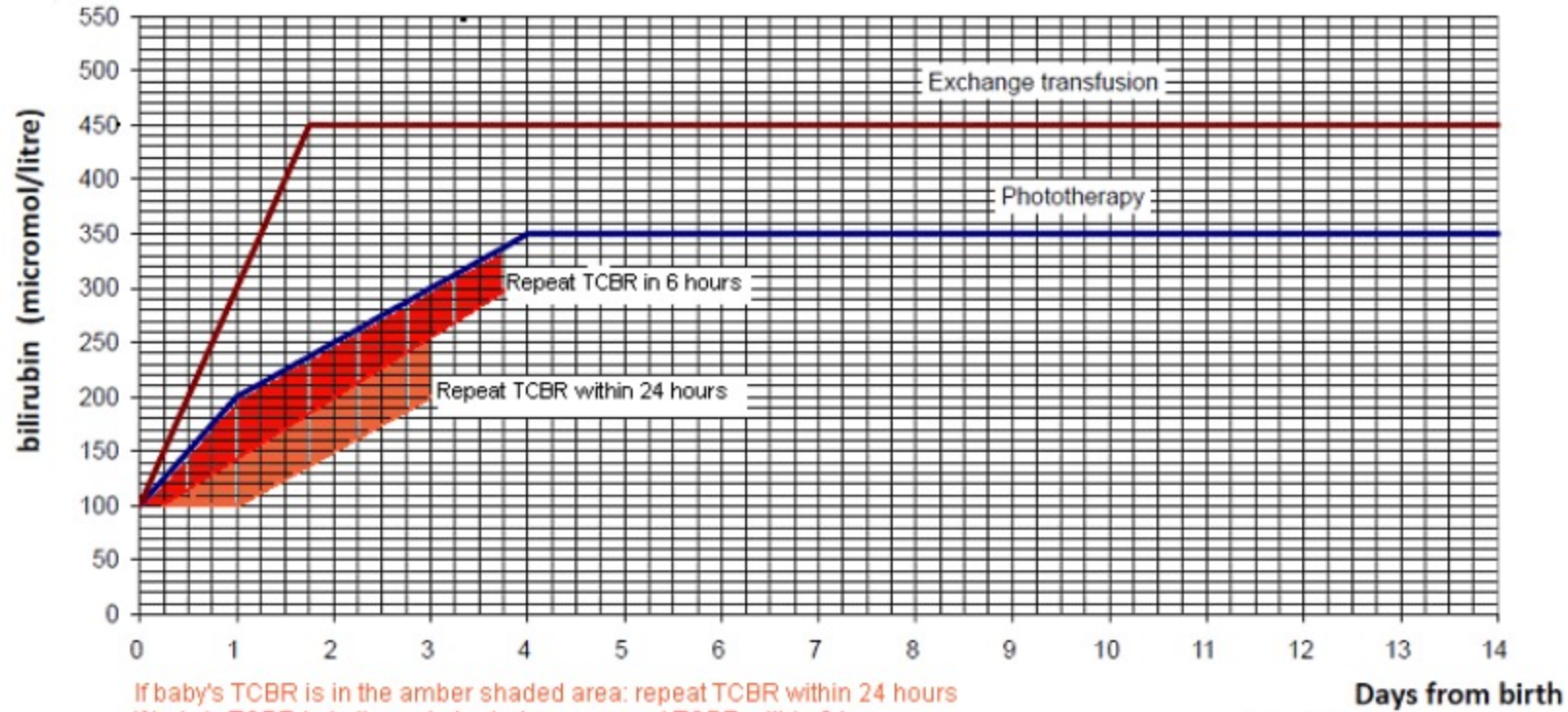


Лечение



# Transcutaneous Bilirubin Measurement (TCBR) in the Community

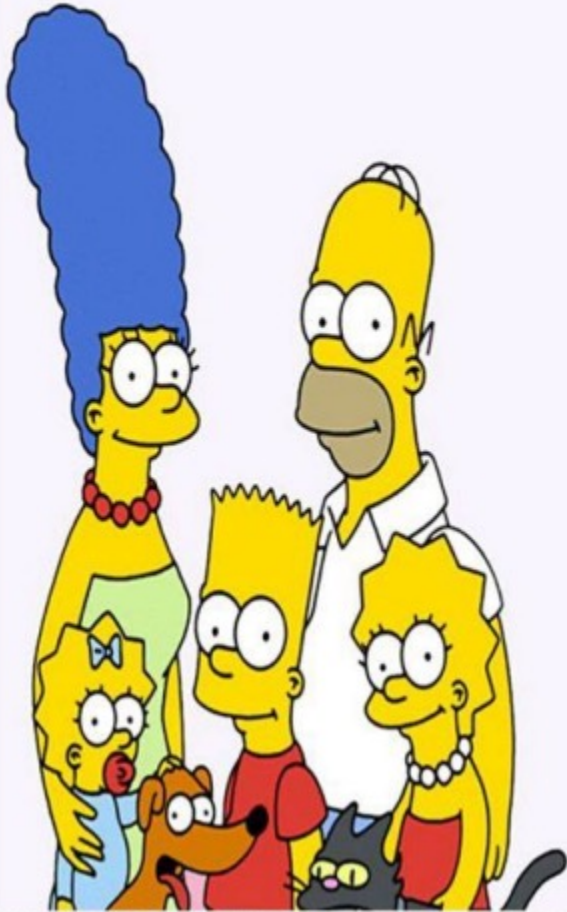
Gestation:  **$\geq 38$  weeks**



If baby's TCBR is in the amber shaded area: repeat TCBR within 24 hours  
If baby's TCBR is in the red shaded area: repeat TCBR within 6 hours  
If baby's TCBR is above the blue line: refer to paediatrics for phototherapy

Adapted from:  
  
National Institute for  
Health and Clinical Excellence

# Neonatal Jaundice



## In 1<sup>st</sup> 24 Hours :

- 1-Hemolytic disorders ( G6PD – Spherocytosis )
- 2-TORCH ( congenital infection )

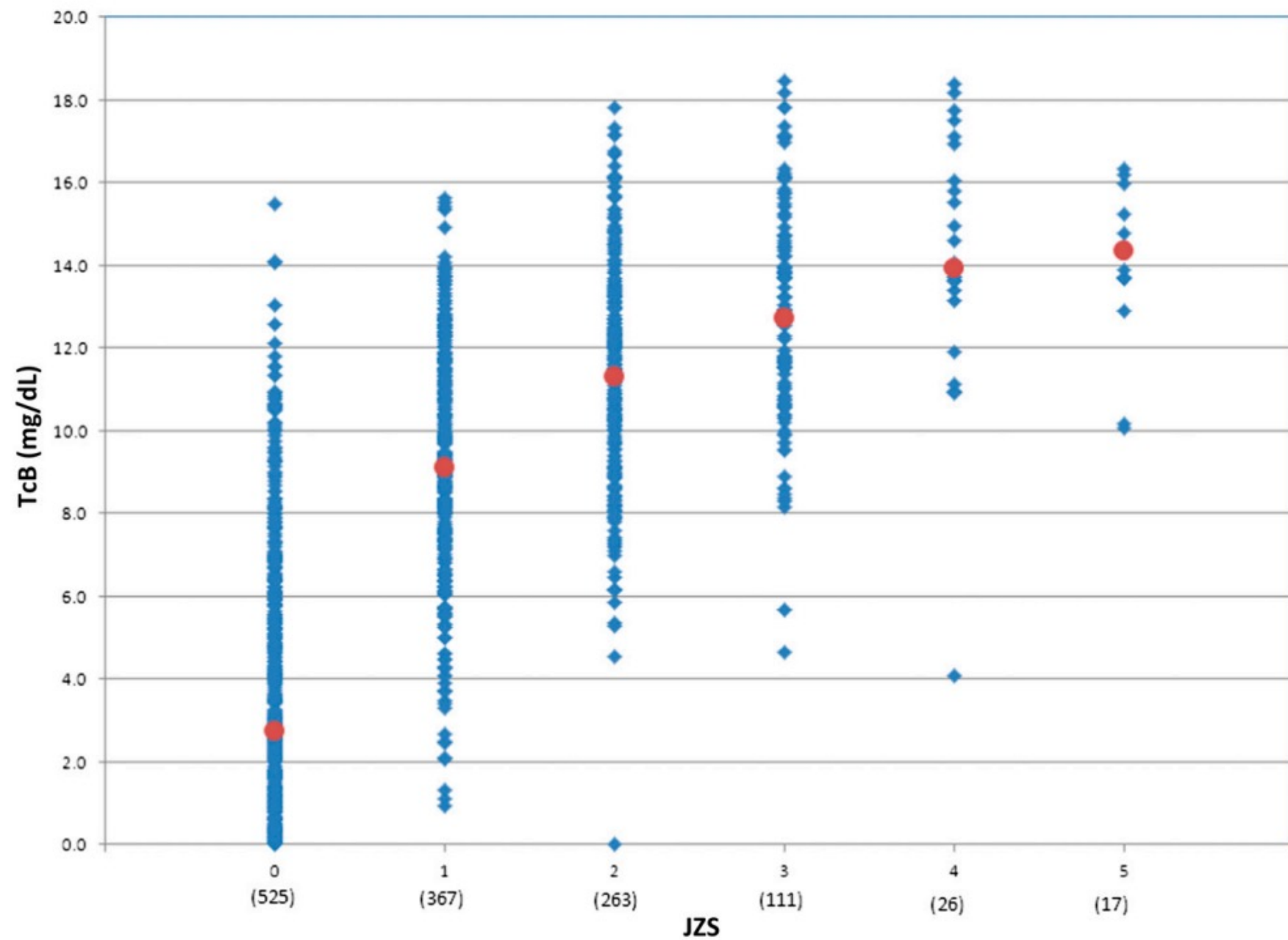
## 2<sup>nd</sup> day – 3<sup>rd</sup> week :

- 1-Physiological ( disappear after the 1<sup>st</sup> week )
- 2-Breast milk
- 3-Sepsis
- 4-Polycythemia
- 5-Cephalhematoma
- 6-Crigler-Najjar Syndrome
- 7-Hemolytic disorders

## Appearance or Persistence after 3<sup>rd</sup> week :

- 1-Breast milk
- 2-Hypothyroidism
- 3-Pyloric stenosis
- 4-Cholestasis





**FIGURE 3**

TcB levels corresponding to each JZS. Bold dots are median values. Numbers in parentheses are the number of infants in each zone. There is a strong correlation between the JZSs and the TcB measurements (linear regression  $y = 2.9398x + 4.6778$ ,  $r = 0.722$ ,  $P = .0000$ ).

Уровень ТсВ составлял  $\geq 5$  мг / дл у 43% детей в возрасте  $21 \pm 3$  дня, и у 34% была клиническая желтуха. Через  $28 \pm 3$  дня ТсВ составлял  $\geq 5$  мг / дл у 34%, и у 21% была желтуха. Существовала сильная корреляция между уровнем ТсВ и оценкой зоны желтухи, но существовал широкий диапазон уровней ТсВ, связанных с каждой оценкой.

**Выводы:** Практикующие врачи могут быть уверены, что от 20% до 30% новорожденных, находящихся преимущественно на грудном вскармливании, страдают желтухой в возрасте 3-4 недель и от 30% до 40% этих детей имеют уровень билирубина  $\geq 5$  мг / дл. Оценка зоны желтухи не дает точной оценки уровня билирубина, но нулевой балл (полное отсутствие желтухи) предполагает, что уровень вряд ли будет  $> 12,9$  мг / дл, тогда как оценка  $\geq 4$  обычно предсказывает уровень  $\geq 10$  мг / дл.

Перед выпиской из род дома измерять ТкБ !!!