



# "ШКОЛА НЕОНАТОЛОГА"



## Номограммы при гипербилирубинемии: практическое предложение

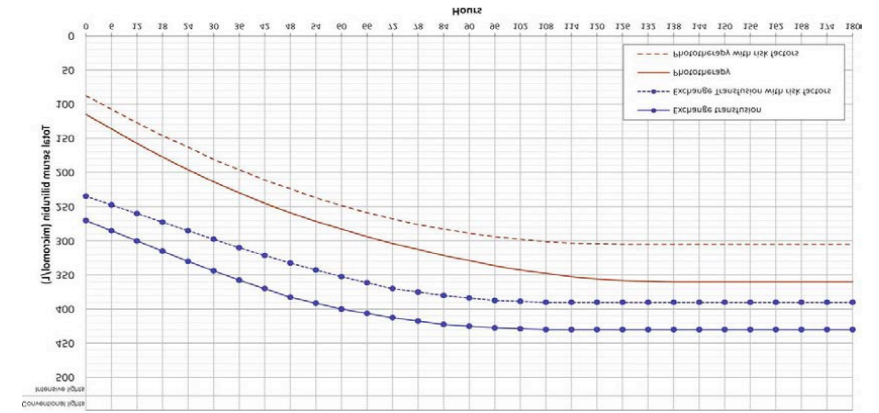
**Л.Н.Софронова**



Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет

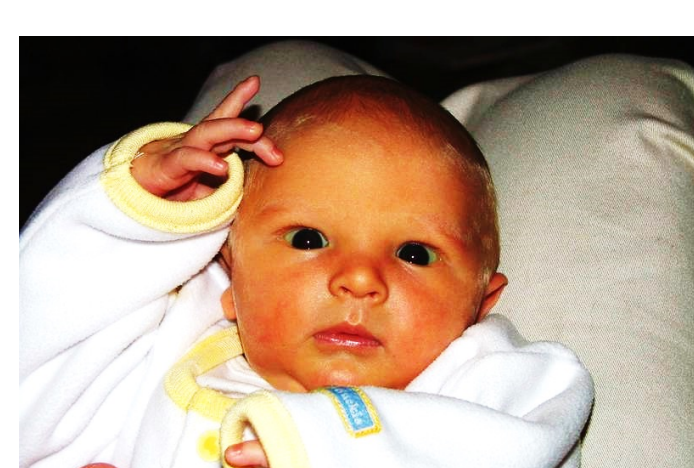
Кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДП



**Номогрámма** (от др.-греч. νόμος — закон и γράμμα — письмо) — графическое представление функции от нескольких переменных, позволяющее с помощью простых геометрических операций (например, прикладывания линейки) исследовать функциональные зависимости без вычислений

Или?

**ГРАФИК** (от греч. graphikos - начертанный) - чертеж, применяемый для наглядного изображения зависимости какой-либо величины от другой, т. е. линия, дающая наглядное представление о характере изменения функции.



Около 60% доношенных и 80% недоношенных детей развивают желтуху на первой неделе жизни.

Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. Iranian Journal of Public Health 2016;45(5):558-568

По данным 2015. 2017 гг в Queensland (Умный штат в Австралии) **3.2% от всех родившихся** имели желтуху, которая потребовала **фототерапию**



Department of Health (Queensland) Health Statistics Branch. Perinatal Statistics 2011-2015. 2017.

# Наши размышления и предложения

**Уменьшить частоту диагноза «Желтуха не уточненная»:**

**недообследованная.....**

Изменить отношение:

1. к повышенному уровню Билирубина
2. к правилам назначения ФТ

Проводить Постоянный анализ изменений уровня билирубина  
с учетом реакции на ФТ

при измерении уровня билирубина и **лечении ФТ**

соотносить с **Номограммами**

# Как выбрать Номограммы ?

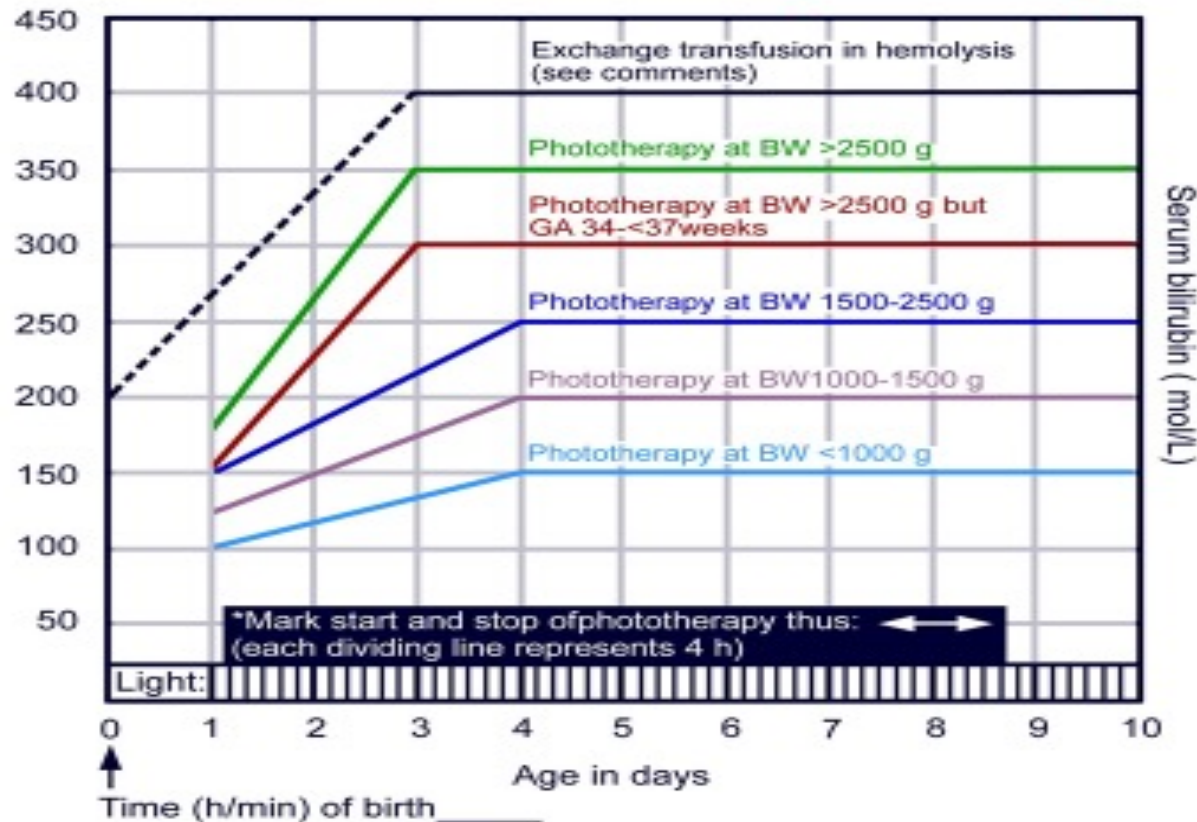


# Ориентир – только по массе тела? НЕТ!

## Norwegian guidelines for management of neonatal jaundice

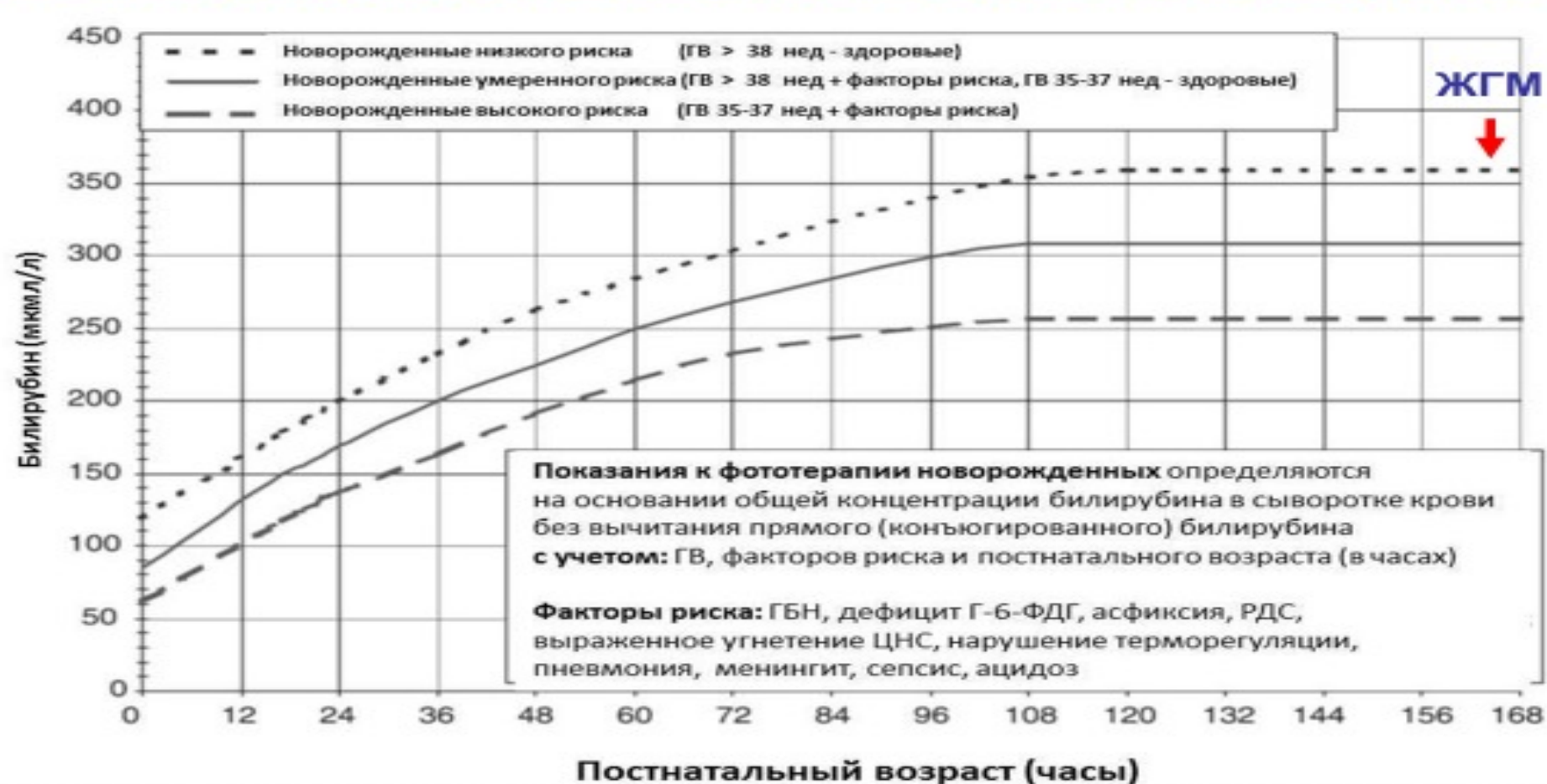
Date and time (h/min) of birth \_\_\_\_ / \_\_\_\_ - \_\_\_\_ h \_\_\_\_ min \_\_\_\_  
Birthweight \_\_\_\_ g Maternal blood group \_\_\_\_  
Infant's blood group \_\_\_\_ DAT (Coombs) \_\_\_\_  
Gestational age (weeks) \_\_\_\_

### Exchange transfusion in term infants without risk factors



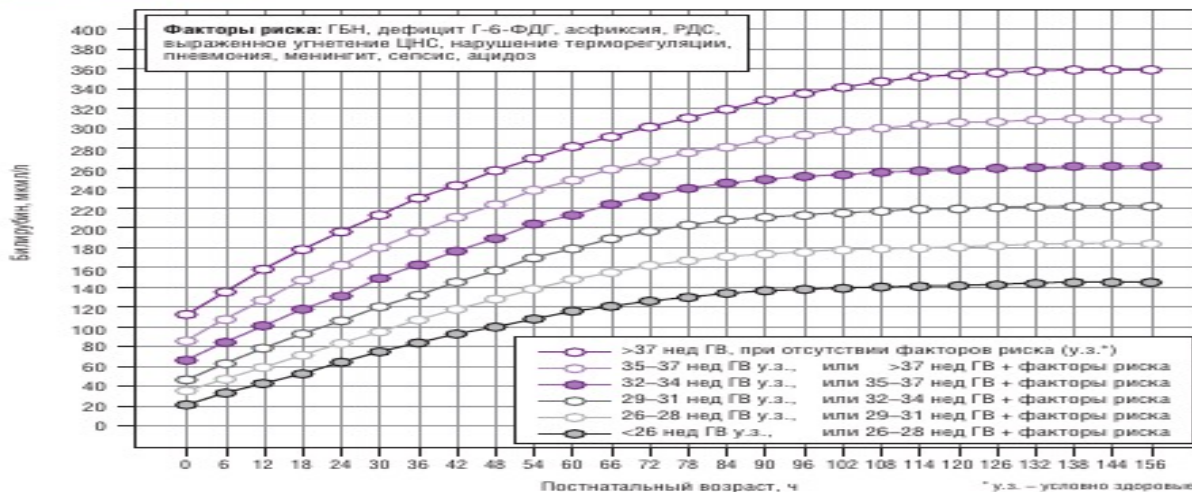
# Ориентир – только для доношенных и поздних недоношенных? 2004г? Клинические рекомендации 2017г

## Показания к фототерапии доношенных и поздних недоношенных новорожденных

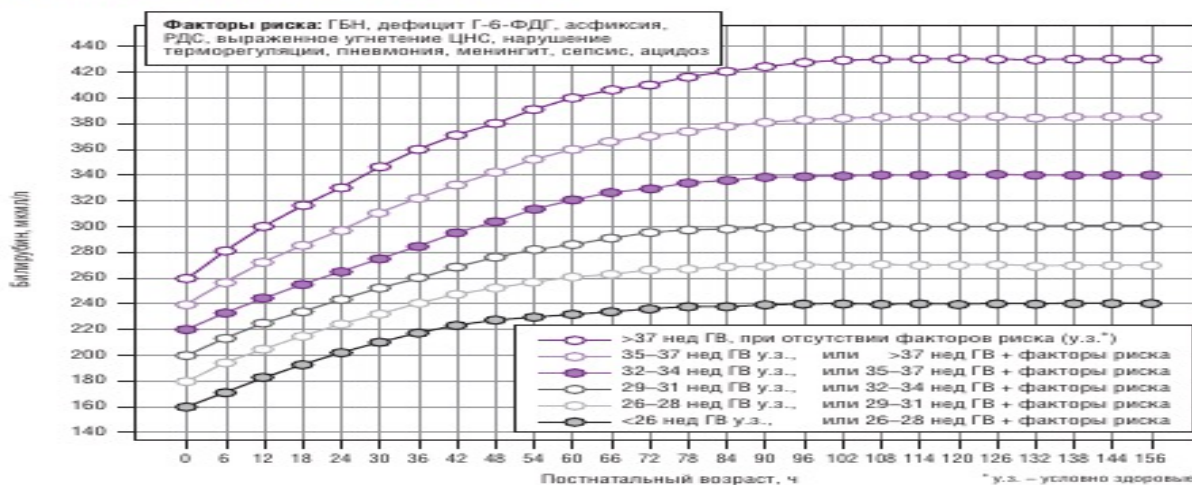


Clinical Practice Guideline: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant > 35 weeks of Gestation (Pediatrics 2004 (July);114:297).

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



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



Клинические  
рекомендации  
2017г

Недостатки:

Отдельно 2 таблицы  
для ЗПК и ФТ

перегружена обилием  
инфо на одной  
таблице,  
мелко.....



# Мы предлагаем более удобные и современные 2019г

## Номограммы при гипербилирубинемии

Queensland Clinical Guideline, Neonatal jaundice (Австралия)

- **ГВ 38 и более недель**
- **ГВ 35 0/7– 37 6/7 недель**
  
- **ГВ менее 35 недель, масса тела более 1999 г**
- **ГВ менее 35 недель, масса тела от 1500г до 1999г**
  
- **ГВ менее 35 недель, масса тела менее 1000г**

- Adapted from: American Academy Pediatrics American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114:297–316; Maisels M, Bhutani V, Bogen D, Newman T, Stark A, Watchko J. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks' gestation: An update with clarifications. *Pediatrics*. 2009; 124(4):1193–1198; Horn A, Kirsten G, Kroon S, Henning P, Moller G, Pieper C, et al. Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia: neonatal academic hospitals' consensus guidelines for South African hospitals and primary care facilities. *South African Medical Journal*. 2006; 96(9):819–24; Morris BH, Oh W, Tyson JE, Stevenson DK, Phelps DL, O'Shea T et al. Aggressive vs conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *New England Journal of Medicine*. 2003;359(18):1885–96.

# Номограммы (Австралия) при измерении уровня билирубина

## Преимущество № 1:

Динамика гипербилирубинемии ребенка и лечения  
в едином формате, наглядно, собрано на одном листе  
(Способствует выявлению причины желтухи)

## Преимущество № 2:

На едином листе – показания для **ЗПК** и **ФТ**

# Номограммы (Австралия) при измерении уровня билирубина

## Преимущество №3:

Удобно проводить анализ гипербилирубинемии –  
**длительность ФТ,**

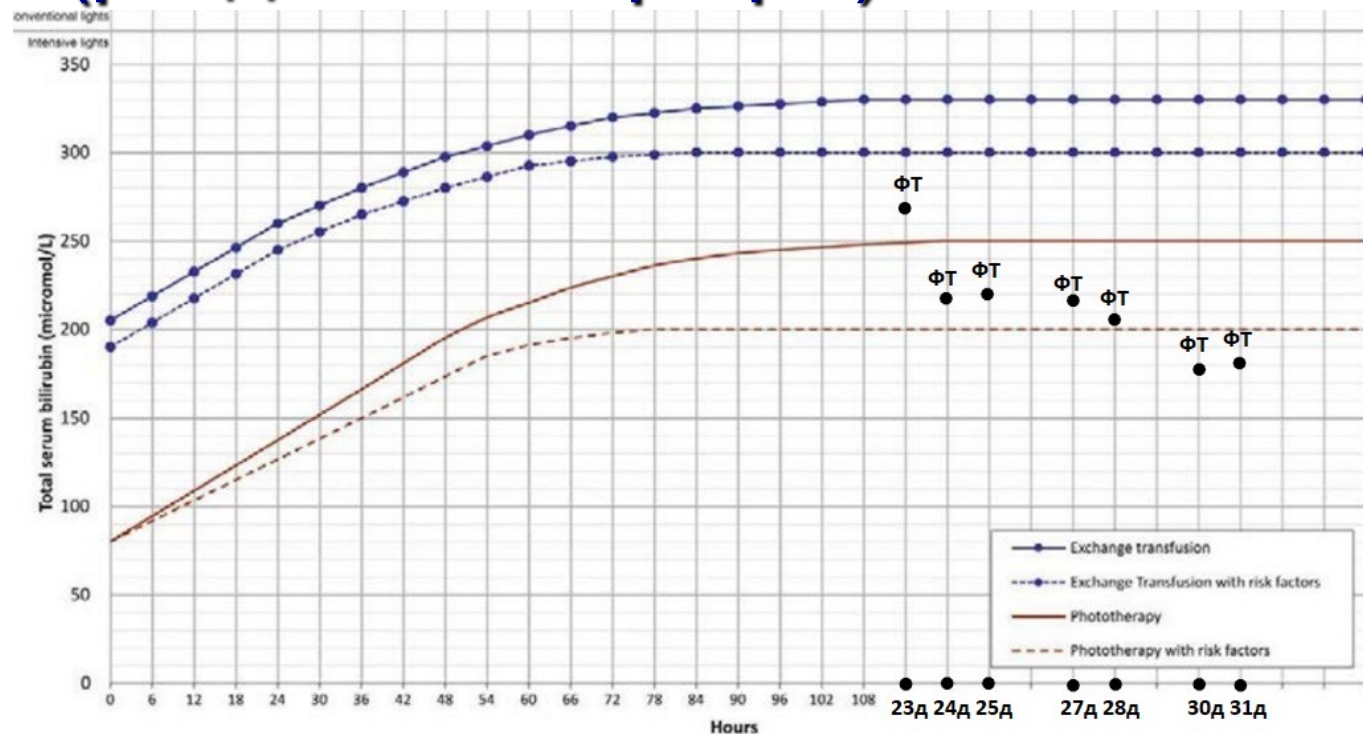
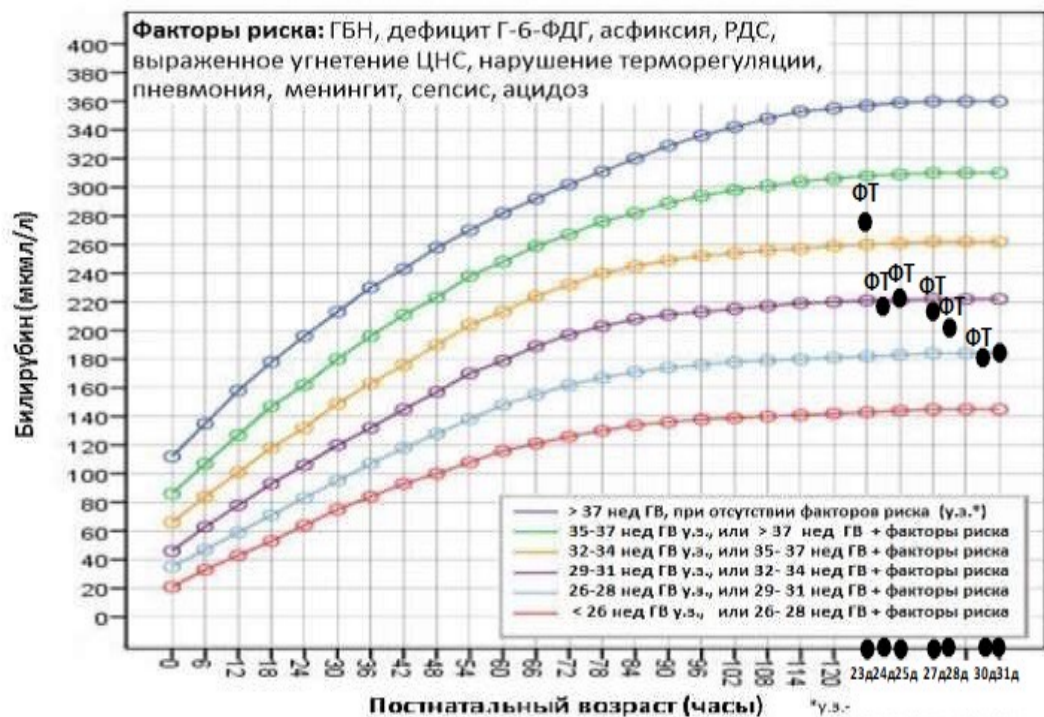
**показания к Стандартной ФТ и Интенсивной ФТ,**

**показания к отмене ФТ**

# Номограммы (Австралия) при измерении уровня билирубина

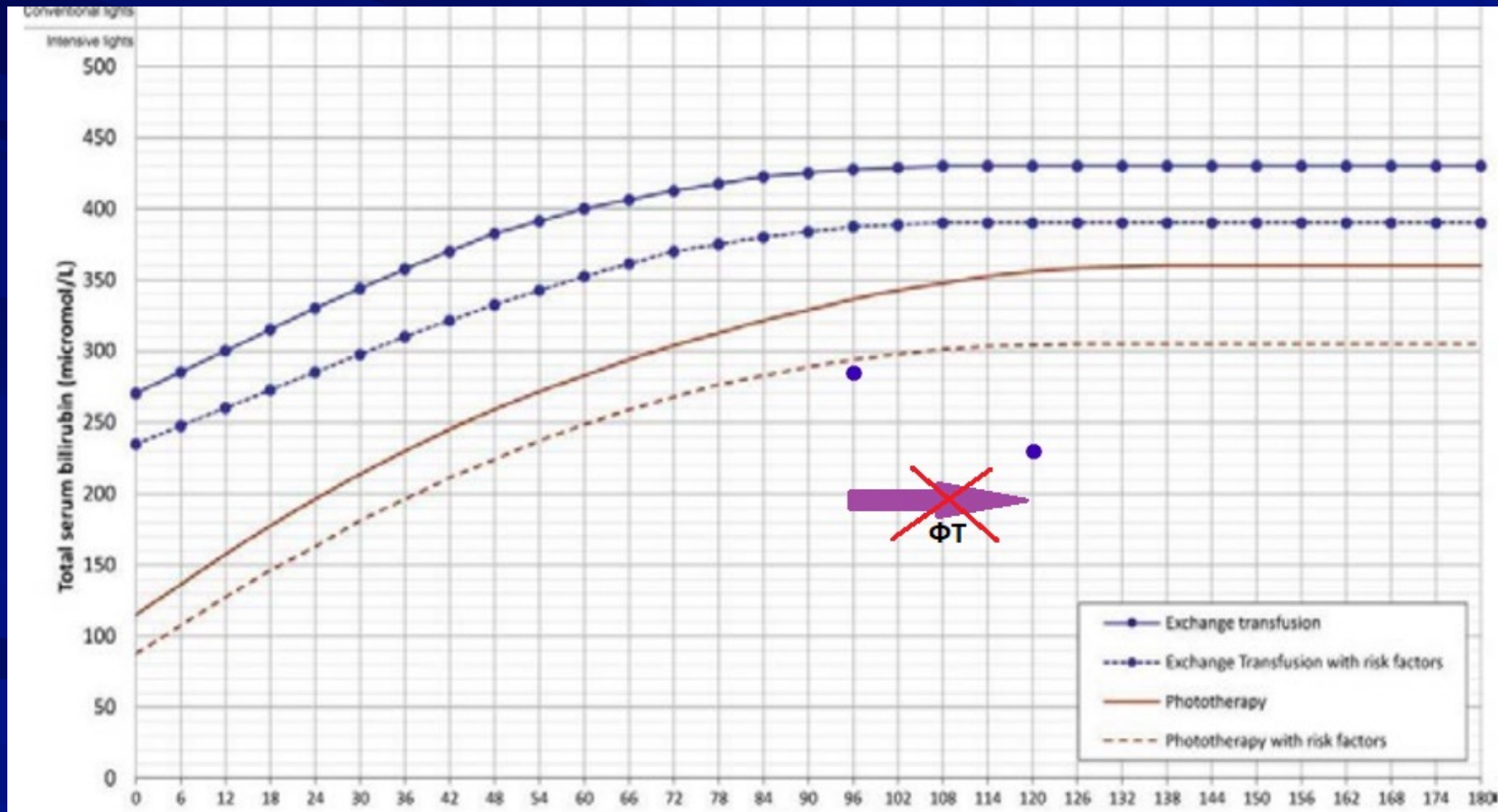
## Преимущество №4:

## Удобство нанесения данных (раздельные графы)



# На едином листе – показания для ЗПК и ФТ

## 1. Не используйте ФТ, если билирубин не превышает порогового уровня

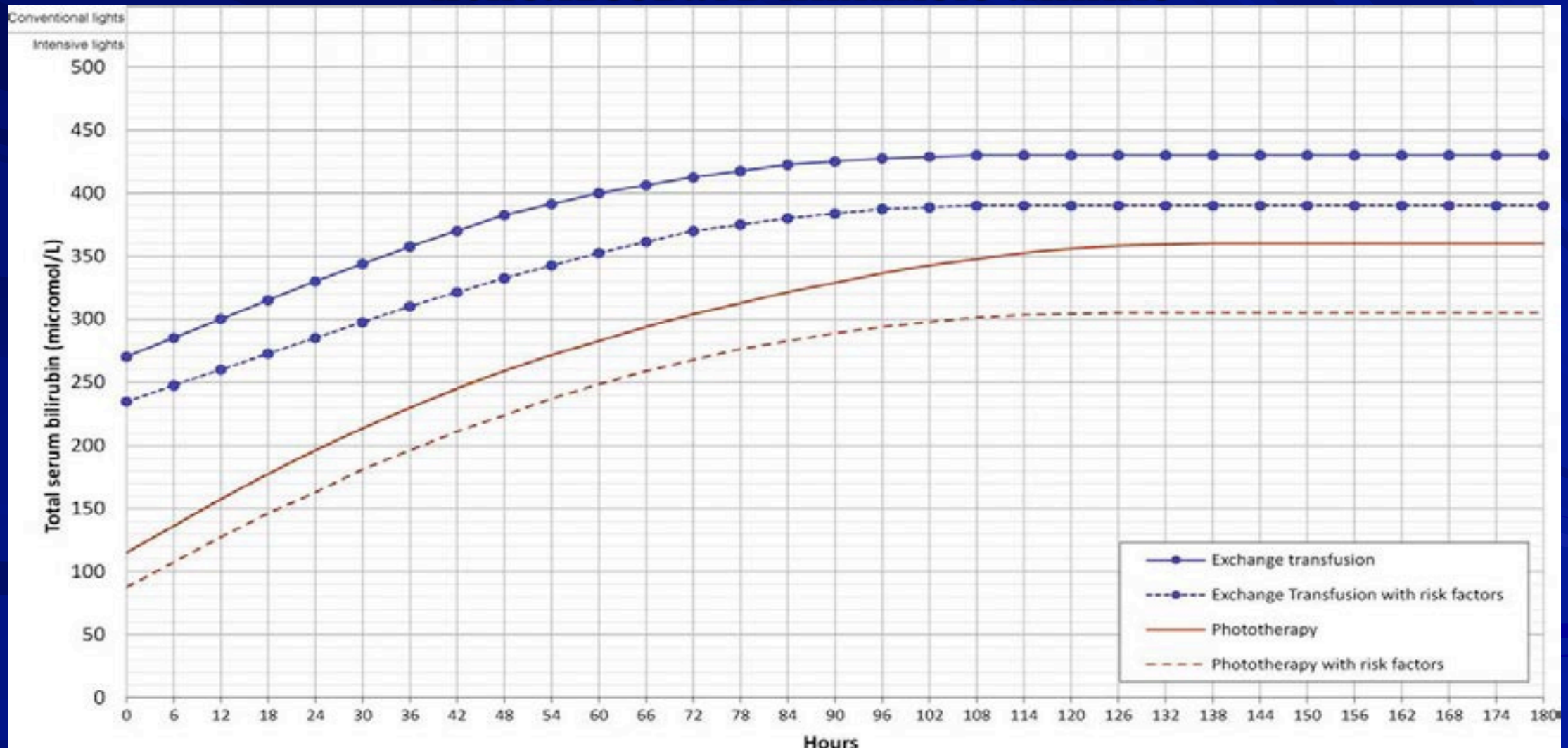


Динамика билирубина		
Дата, время	ОБС	ФТ
2сут	1ст	-
3сут	2ст	-
4сут	284	+
5сут	230	+

# ФТ и ЗПК

2. При наличии **факторов риска** (сепсис, гемолиз, ацидоз, асфиксия...)

**ИСПОЛЬЗОВАТЬ НИЖНЮЮ ЛИНИЮ**



### 3. «Контрольный интервал» поможет в сомнительных случаях

- В диапазоне от 1 – до 50 ммоль/л ниже пороговой линии показаний для ФТ
- на 50 ммоль/л ниже пороговой линии показаний для ФТ  
на 50 ммоль/л ниже пороговой линии для ЗПК

# Правила, для диапазона прочности риска повреждающей гипербилирубинемии

- Если уровень билирубина в сыворотке падает во время непрерывной многократной (интенсивной) фототерапии до уровня **на 50 микромоль/л ниже порога**, при котором показано обменное переливание:

перейти на однократную (стандартную) фототерапию и повторить измерение билирубина через 6 часов независимо от того, была ли впоследствии начата фототерапия

- Прекратить фототерапию, как только уровень билирубина в сыворотке крови упадет **как минимум на 50 микромоль/л ниже нормы порога** фототерапии по номограмме









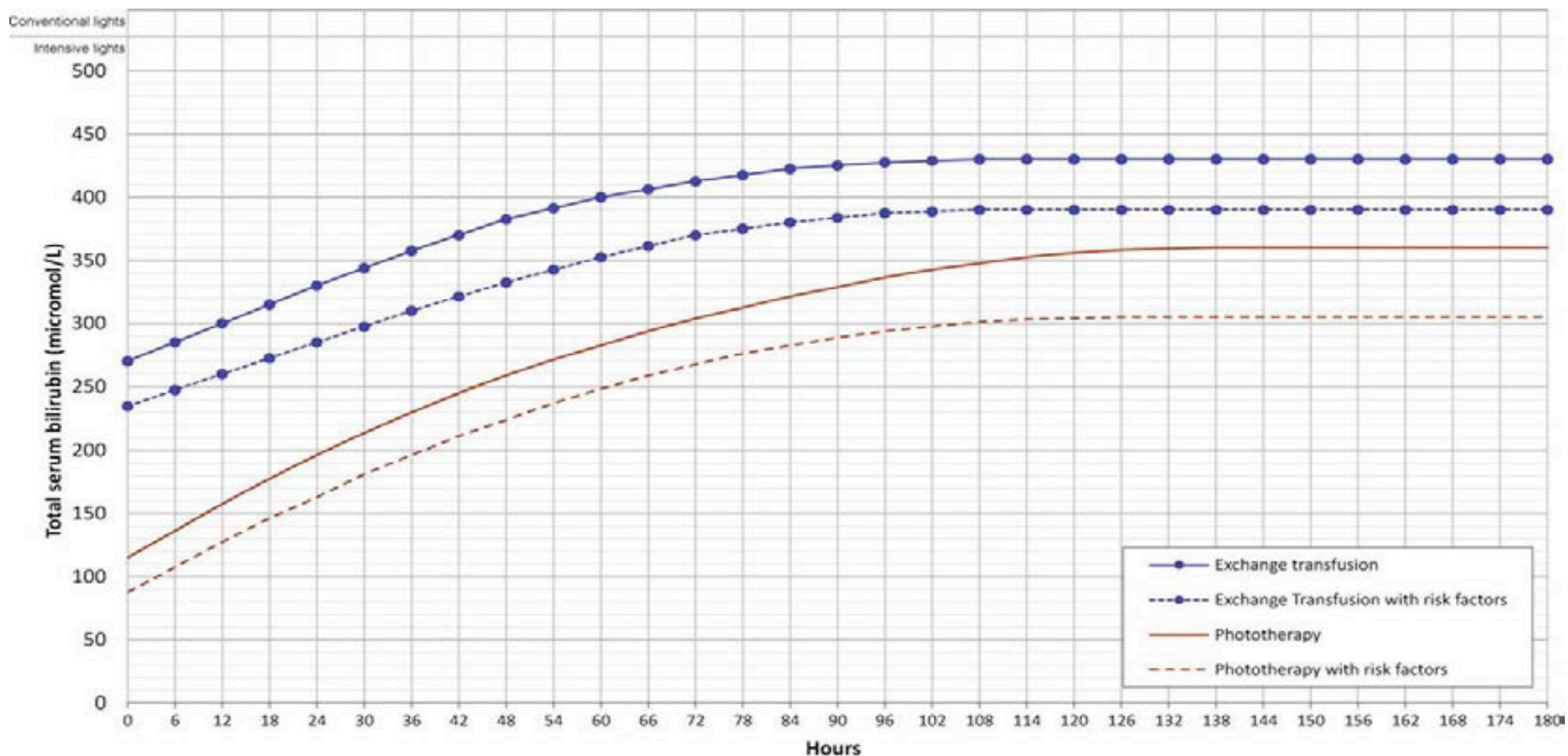








1. Если у ребенка ОБС выше порогового значения для ФТ и ожидается, что ОБС не будет ниже порогового значения после 6 часов интенсивной фототерапии, показано ЗПК  
**Баланс «польза-вред»:** Длительная интенсивная ФТ или ЗПК ???
2. Признаки билирубиновой энцефалопатии – показание для ЗПК



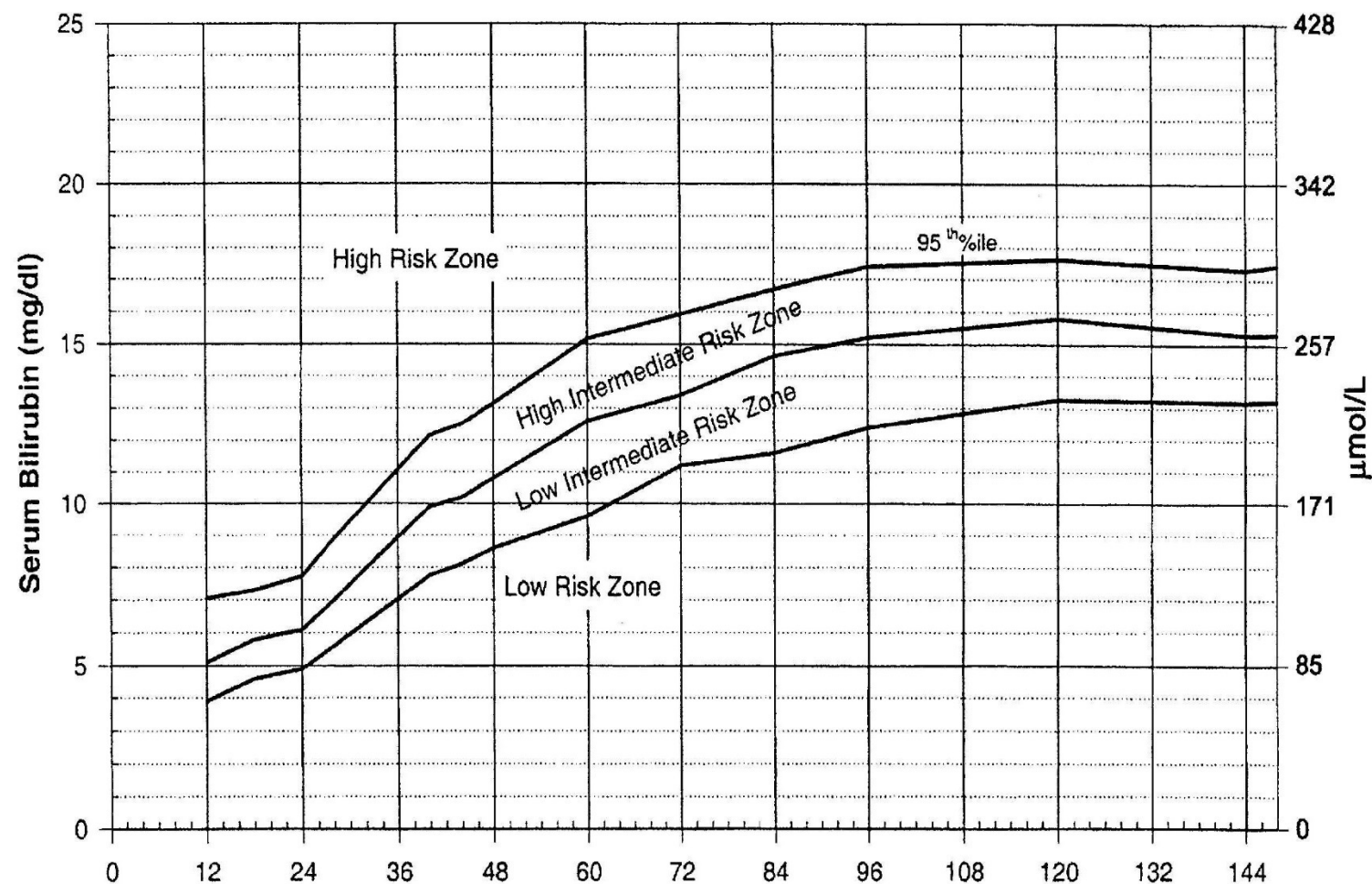


# Шкала прогноза гипербилирубинемий у новорожденных

## Риск развития гипербилирубинемии

Применяется:

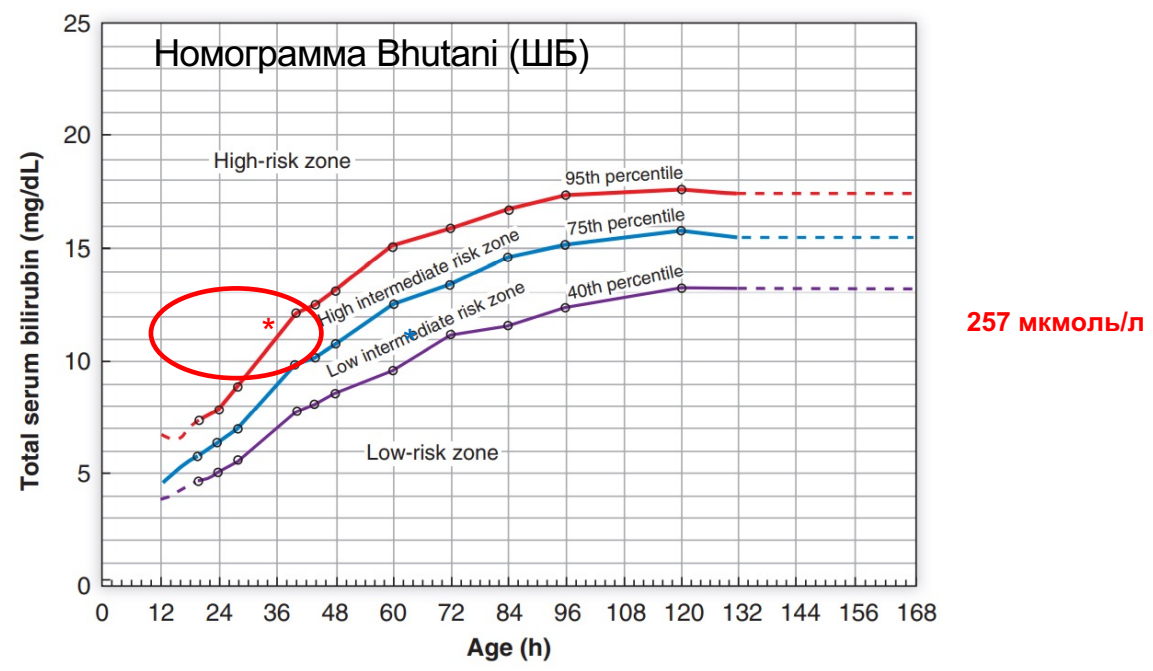
- Оценка риска при проведении фототерапии (через 24 часа после ее завершения).
- Оценка риска перед выпиской ребенка, не получающего фототерапию.



Алгоритм определения необходимости проведения фототерапии и сроки повторного лабораторного исследования и клинического наблюдения

<b>A</b>	<b>Гестационный возраст 35<sup>0/7</sup> – 37<sup>6/7</sup> недель и любой фактор риска гипербилирубинемии</b>			
<b>Зона риска гипербилирубинемии</b>				
<b>Высокий уровень</b>		<b>Высокий средний</b>	<b>Низкий средний</b>	<b>Низкий уровень</b>
Оценить показания для фототерапии Оценить сывороточный билирубин через 4-8 ч	Оценить показания для фототерапии Оценить сывороточный билирубин через 4-24 ч	Если выписка из стационара ранее 72ч жизни, наблюдение в течение 2-х дней Исследование сывороточного билирубина при необходимости	Если выписка из стационара ранее 72ч жизни ребенка, наблюдение в течение 2-х дней	
<b>B</b>	<b>Гестационный возраст 35<sup>0/7</sup> – 37<sup>6/7</sup> недель и отсутствие факторов риска гипербилирубинемии* ИЛИ гестационный возраст 38<sup>0/7</sup> и более недель и любой фактор риска гипербилирубинемии</b>			
<b>Зона риска гипербилирубинемии</b>				
<b>Высокий уровень</b>		<b>Высокий средний</b>	<b>Низкий средний</b>	<b>Низкий уровень</b>
Оценить показания для фототерапии Оценить сывороточный билирубин через 4-8 ч	Оценить показания для фототерапии Оценить сывороточный билирубин через 4-24 ч	Если выписка из стационара ранее 72ч жизни, наблюдение в течение 2-х дней	Если выписка из стационара ранее 72ч жизни ребенка, наблюдение в течение 2-3-х дней	
<b>C</b>	<b>Гестационный возраст 38<sup>0/7</sup> и более недель и отсутствие факторов риска гипербилирубинемии</b>			
<b>Зона риска гипербилирубинемии</b>				
<b>Высокий уровень</b>		<b>Высокий средний</b>	<b>Низкий средний</b>	<b>Низкий уровень</b>
Оценить показания для фототерапии Оценить сывороточный билирубин через 4-24 ч	<b>Наблюдение в течение 2-х дней</b> Исследование сывороточного билирубина при необходимости	Если выписка из стационара ранее 72ч жизни ребенка, наблюдение в течение 2-3-х дней	Если выписка из стационара ранее 72ч жизни, время наблюдения в зависимости от возраста на момент выписки	

Какие дать клинические рекомендации (Прогнозировать?) детям ГВ 38 нед, здоровые без факторов риска, билирубин 257 мкмоль/л - \*возраст 36ч., \* возраст 58 часов?



По номограмме определяется возможность ранней выписки и клинического наблюдения после выписки.

Champlain Maternal Newborn Regional Program. (2012). Hyperbilirubinemia Toolkit. Retrieved from [http://www.cmnrp.ca/en/cmnrp/Hyperbilirubinemia\\_Toolkit\\_p3951.html](http://www.cmnrp.ca/en/cmnrp/Hyperbilirubinemia_Toolkit_p3951.html)

# Клинические примеры

Цели:

Как ведение Номограмм определяет показания к **назначению и отмене ФТ**

Значение анализа показаний в определении **ЭТИОЛОГИИ желтухи**



лечения

## **Пример1**

**Лечение *этиологического фактора желтухи* – избыточную потерю массы тела, *ФТ* – не показана**

**Диагноз:** Роды II срочные в 39 4/7 недель. Гестационный сахарный диабет, на диете. Ожирение I степени. Угрожающий разрыв промежности по старому рубцу. Перинеотомия

Мальчик

- **Масса тела:** 3470 грамм/51см, соответствует гестационному возрасту
- **Оценка по шкале Апгар:** 8/9 баллов
- **Состояние при рождении:** удовлетворительное

# Динамика веса

ВОЗРАСТ	МАССА ТЕЛА	ПРОЦЕНТ потери массы тела
При рождении	3470 грамм	-
2 с/ж	3316 грамм	- 4,4%
3 с/ж утро	3156 грамм	-9,0%
3 с/ж вечер	3102 грамма	<b>-10,6%</b>
4 с/ж	3132 грамма (+30 грамм)	-9,7%
5 с/ж утро	3076 грамм	<b>-11,3%</b>
5 с/ж вечер	3106 грамм (+30 грамм)	<b>-10,4%</b>
6 с/ж	3176 грамм (+70 грамм)	-8,4%

# Динамика желтухи

ВОЗРАСТ	ИНТЕНСИВНОСТЬ ЖЕЛТУХИ	УРОВЕНЬ общего БИЛИРУБИНА
1 с/ж	-	-
2 с/ж	I степень по Крамеру	-
3 с/ж	II степень по Крамеру	-
4 с/ж	III степень по Крамеру	<b>283,9 мкмоль/л</b>
5 с/ж	I степень по Крамеру	<b>230,3 мкмоль/л</b>
6 с/ж	-	-

# Динамика состояния

Состояние новорожденного удовлетворительное.

**Желтуха I степени по Крамеру со 2-х суток. М. т. 3316 грамм (-4,4%).**

У матери молозиво крупными каплями, отмечается беспокойство матери по поводу невозможности грудного вскармливания

На **3 с/ж** состояние удовлетворительное.

**Желтуха II степени по Крамеру. М. т. 3156 грамм (-9%).**

У матери молозиво, даны рекомендации по частому прикладыванию ребенка к груди для стимуляции лактации, обильное питье.

Контроль веса на 21:00. Назначен докорм на ночь при необходимости по 30 мл каждые 3 часа. Масса тела в 21:00 3102 грамм **(-10,6%)**

Сахар крови, биохимический анализ крови не провести так как была выполнена прививка БЦЖ-М, анализы на 4-ый день.

## Динамика состояния

**На 4 с/ж** состояние удовлетворительное. **Желтуха** выросла до **III степени**.

М. т. 3132 г (-9,7%). У матери лактация настраивается. Назначен докорм по 40 мл \* 8 раз.

**Назначена стандартная фототерапия постоянно нижней лампой.**

**На 5 с/ж** состояние удовлетворительное. Желтуха снизилась до **I степени**.  
Масса тела 3076 грамм (-11,3%).

Билирубин снизился до физиологической нормы. Проведена беседа с матерью, выяснилось, что **она не давала смесь ребенку так как боялась, что он откажется от груди**, пила недостаточное количество жидкости.

Назначен докорм по 30 мл\*8раз в присутствии медицинской сестры. Контроль веса в 21:00.


Масса тела в 21:00 3106 (+30 грамм)





Комментарий:

**Депривация энергии, питательных веществ и жидкости** при недостаточном объеме питания – **причина** гипербилирубинемии, которую необходимо **устранить**



В истории данных **о времени прекращения** ФТ – нет

При заполнении Номограмм **отмечать по часам жизни** (не сутки жизни)

Диагноз при выписке:

**R59.8**

Неонатальная желтуха, обусловленная **другими уточненными причинами.**

Желтуха грудного вскармливания (недостатка)

# Клинический пример Ребенок К. Диагноз и лечение

- БЛД, «новая» форма, средне-тяжелое течение, ДН 1.

Бронхообструктивный с-м, улучшение. Вторичная легочная гипертензия

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС

Ранняя анемия недоношенных

Остеопения недоношенных

Ретинопатия недоношенных активная фаза, I стадия, III зона на обоих глазах

лазикс 7.-9.09., 16.-23.09. и 26.09.-2.10.,

верошпирон с 27.09

дексаметазон 16.-23.09,

амикацин 17-27.09.,

азитромицин 27.09.-3.10. и 5-7.10.,

силденафил с 13.09,

дицинон, викасол, Вит Д, Е, А, рела лайф, линекс, Calcio20, мальтофер, фолиевая кислота,

ингаляции с будесонидом и атровентом 26.09-11.10 и с 20.10.,

ингаляции с будесонидом 11-20.10.,

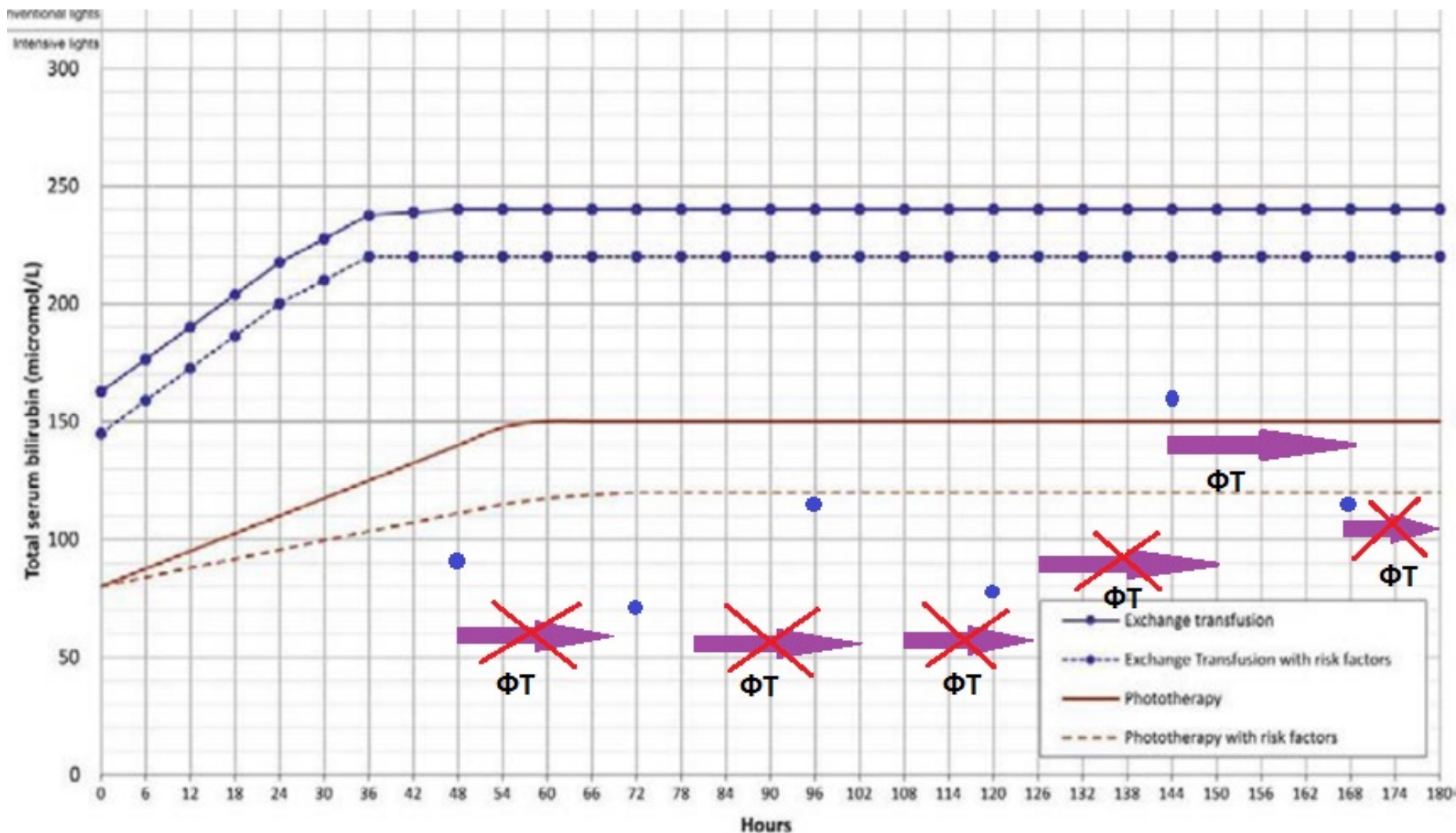
ИТ и парэнтеральное питание,

**фототерапия 26.08-03.09 и 07.09-08.09.**

ГВ < 35 недель, м.т. 1000 - 1499 г

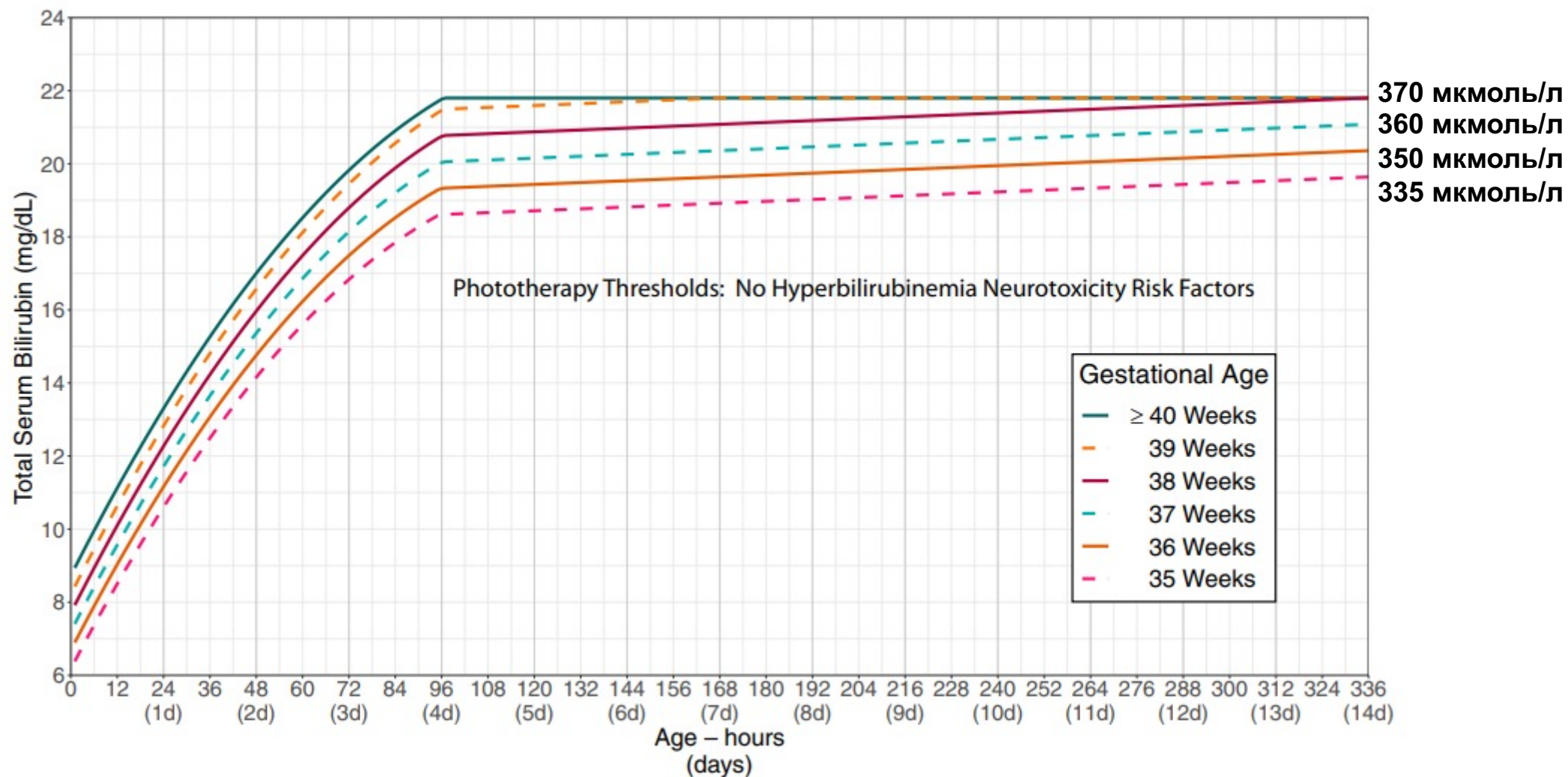
28/29 нед. М.т. 1119г, асфиксия – фактор риска.

Этому ребенку ФТ была показана **только на 6-ой день**



Динамика билирубина	
Дата, время	ОБС
2-ой	91
3-ий	69
4-ый	118
5-ый	77
<b>6-ой</b>	<b>164</b>
7-ой	118
8-ой	90
9-ый	14

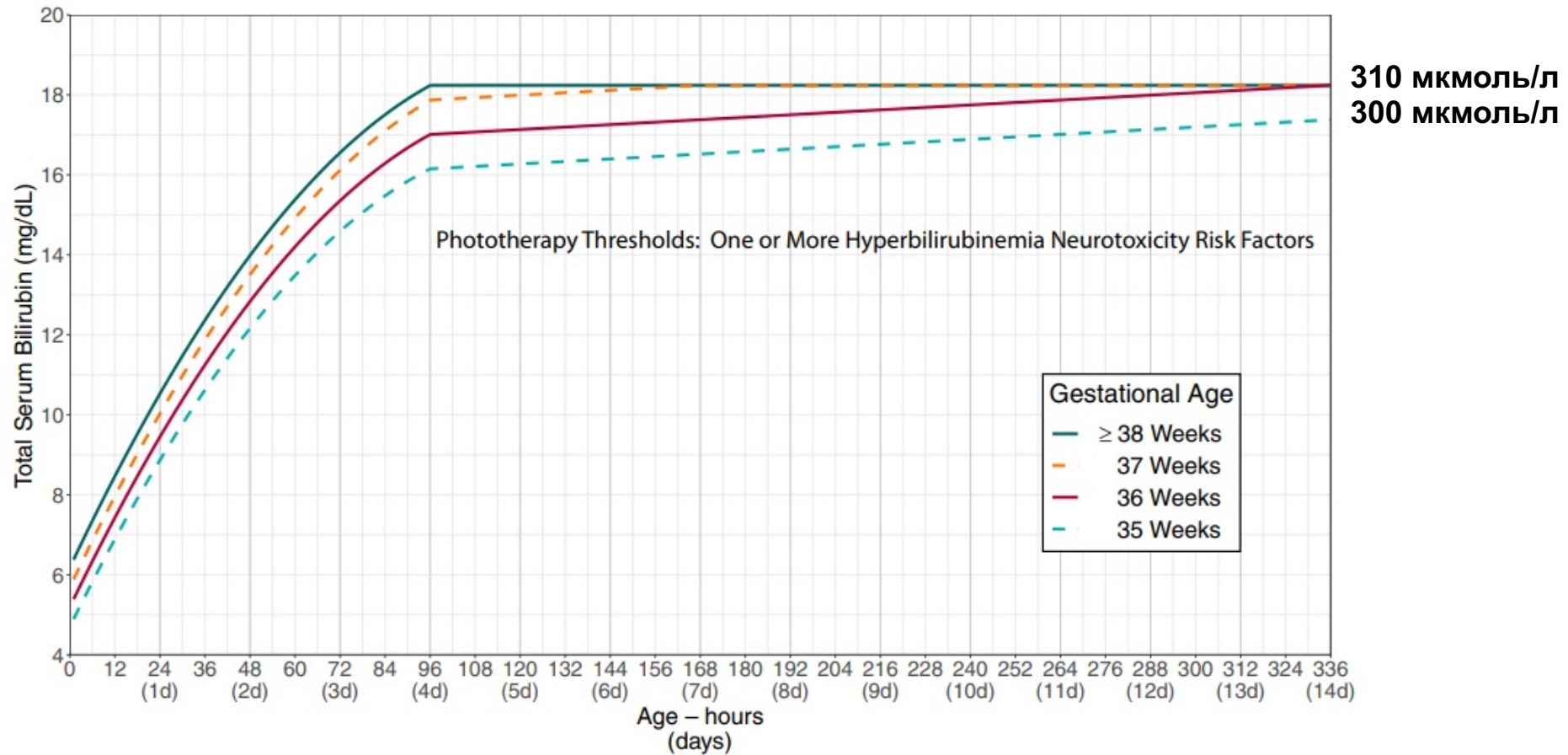
## Пороговые значения Фототерапии: Отсутствие факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии (AAP, 2022)



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.

# Комментарий и выводы:



- Редко указана Шкала Крамера
- Целесообразно использование номограммы (вариант «Австралия»),  
что  
позволит давать четкие показания для назначения и отмены ФТ  
(дозировать!)

Соблюдать **временной промежуток** после прекращения ФТ и забора крови для определения уровня  $V_i$

Помнить о **побочных действиях ФТ:**  
ранних и отдаленных





Благодарю за  
внимание  
и  
понимание...





# "ШКОЛА НЕОНАТОЛОГА"



Анализ данных опыта использования номограмм при гипербилирубинемии. Выводы.

Л.Н.Софронова,                      ординаторы Э.А. Гуляйкина , Д.А.Сидора



Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет

Кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДП

# ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

**Ретроспективное клиническое исследование:** назначение фототерапии (ФТ) (61 история развития или заболевания новорожденных)

**Сравнение использования номограмм из Клинических рекомендаций и «Австралийских»**

**Сравнение использования номограмм по гестационному возрасту**

**Как проводить ФТ на дому?**

**Не забыть! – исключить желтуху с повышением прямого билирубина**

# У всех детей уровни билирубина и назначенная ФТ были помещены на Номограммы

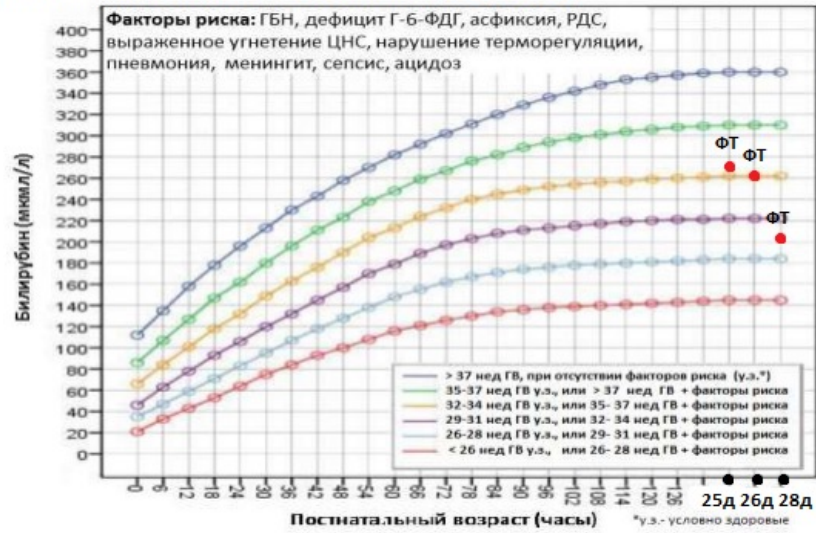
Даты	Истории новорожденных	Правильное назначение ФТ	<u>Неправильное</u> назначение ФТ	
Декабрь 2022 Январь 2023 Февраль 2023	ПЦ Неонатальный стационар		До 7-10 дня жизни	После 15-20 дня жизни
	Лечение на дому			
Всего – 61 история		11 историй <b>(18%)</b>	36 историй <b>(59%)</b>	14 историй <b>(23%)</b>
			<b>Итого – 82% детей получали ФТ без показаний</b>	

Э. Мальчик и/б№63  
 ГВ 38 6/7 вес 4110г  
 поступил 25 с.ж. вес 5298 (+1188г)  
 гр.кр.матери A(II)Rh+  
 гр.кр.ребенка A(II)Rh+

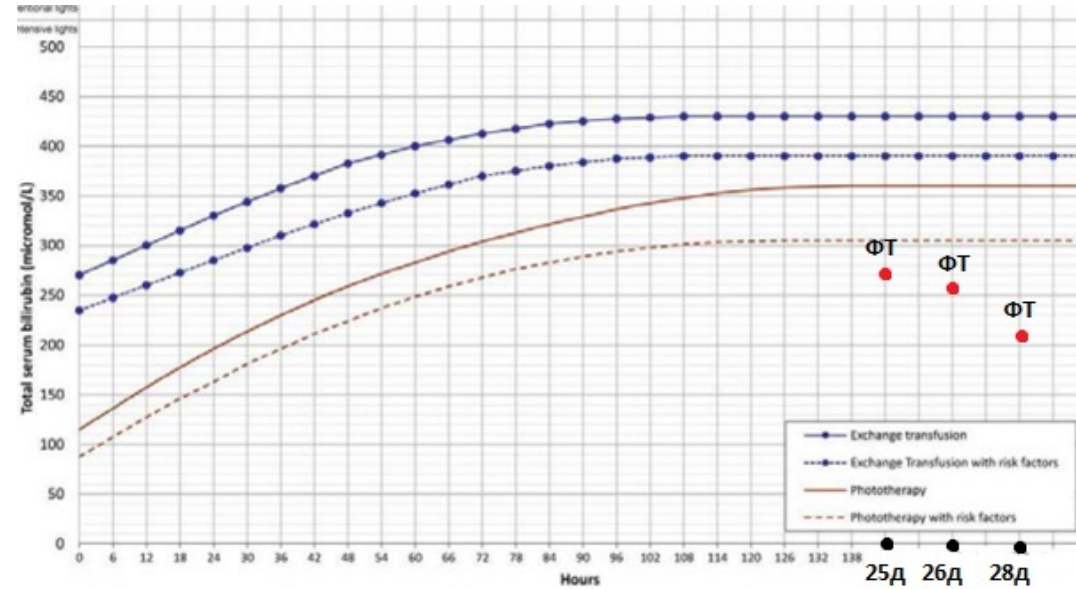
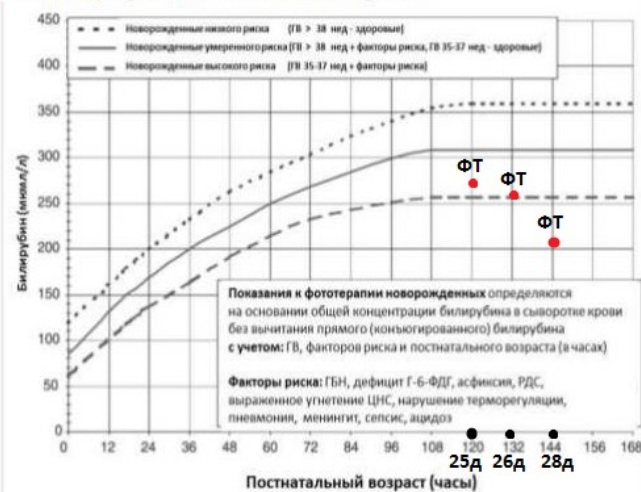
Ds: Желтуха грудного молока

возраст	Ві	ФТ
25 д.ж.	272/14,1	+
26 д.ж.	263/14,5	+
28д.ж.	209/11,9	+

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

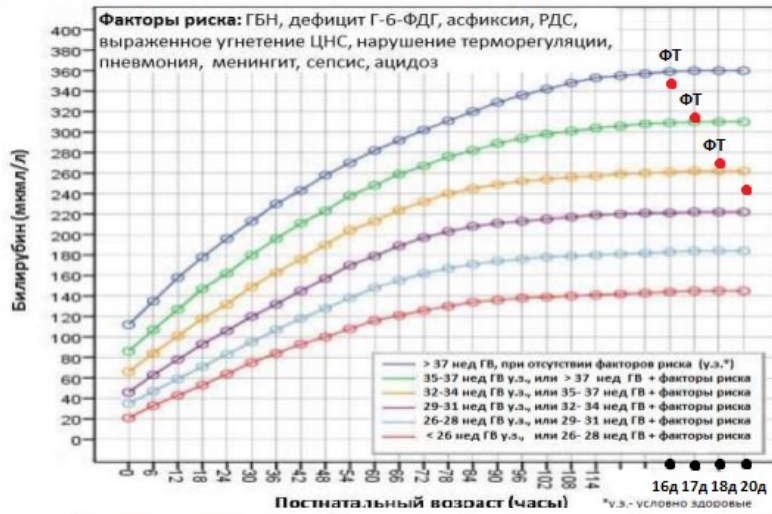


Показания к проведению фототерапии доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ 35-37 нед) в раннем неонатальном периоде

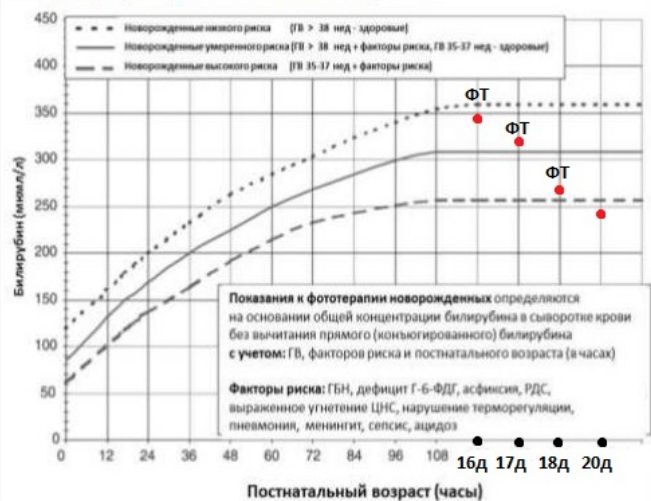


Э. Мальчик и/б№152  
 ГВ 40 6/7 вес 4240  
 поступил 16 с.ж. вес 4900 (+660г)  
 гр.кр.матери A(II)Rh+  
 гр.кр.ребенка O(I)Rh+

Показания к проведению фототерапии в раннем неонатальном периоде у доношенных детей разного гестационного возраста

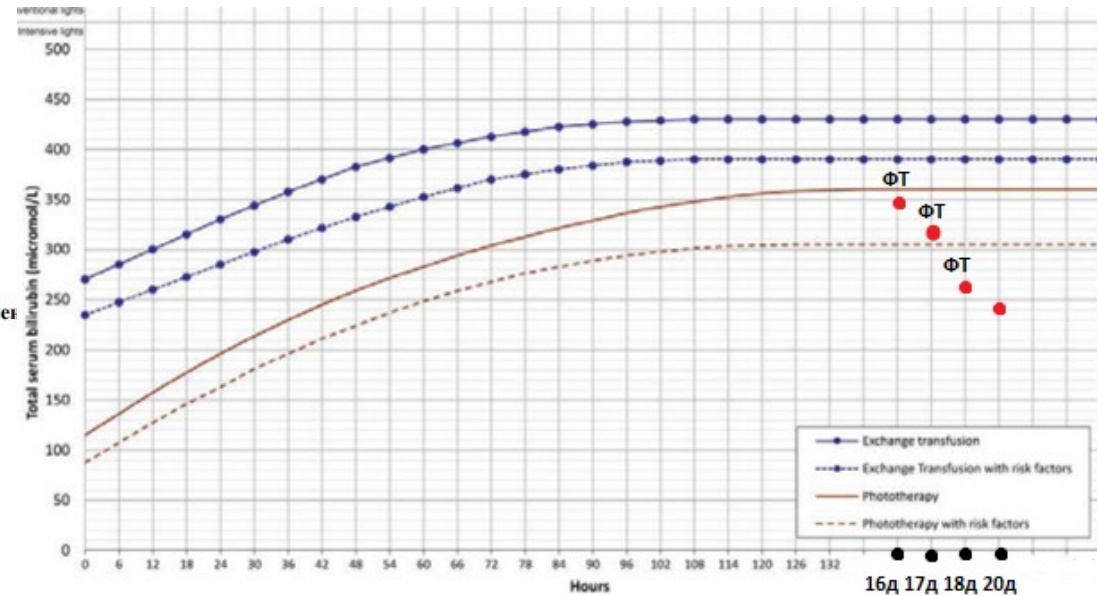


Показания к проведению фототерапии доношенных и поздних недоношен детей (ГВ 35-37 нед) в раннем неонатальном периоде



Ds: Желтуха грудного молока

Возраст	Вi	ФТ
16 д.ж.	349/15,5	+
17 д.ж.	319/20,3	+
18 д.ж.	268/17	+
20 д.ж.	245/17,2	-



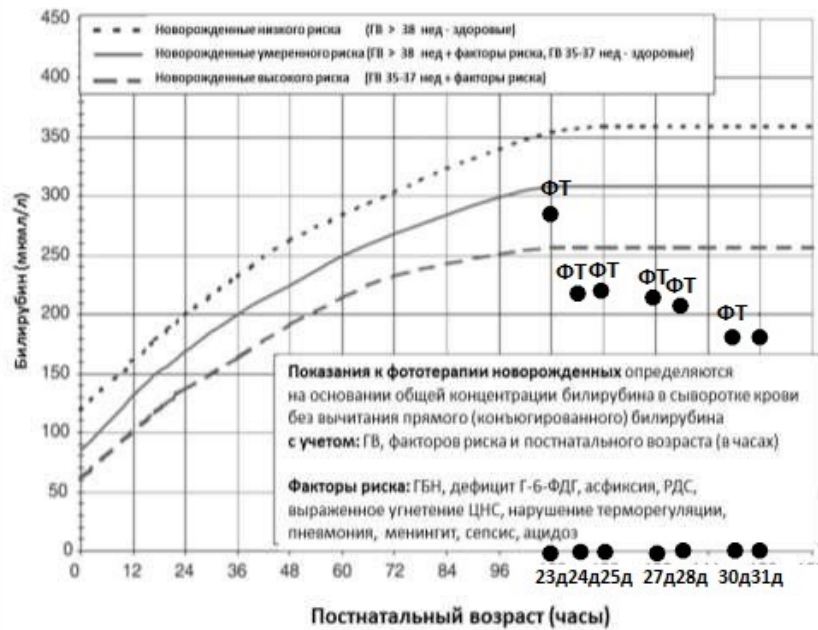
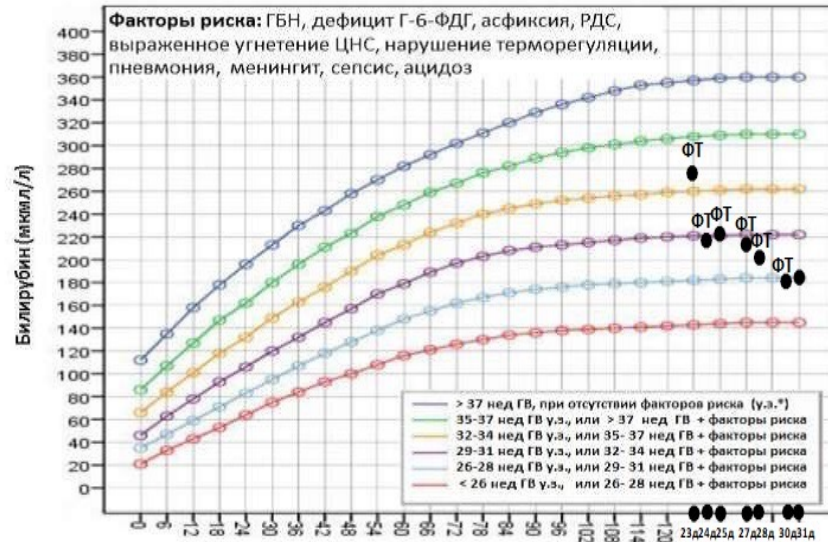
Д. Мальчик и/б№189

ГВ 37 3/7 нед вес 2450

поступил 23 с.ж. вес 2974 (+524г)

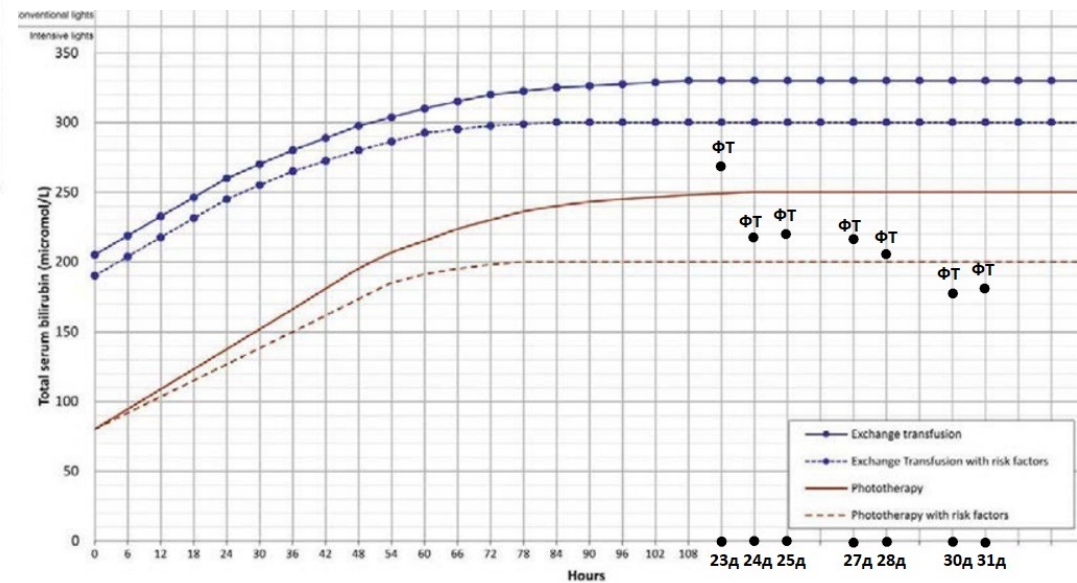
гр.кр.матери В(III)Rh-

гр.кр.ребенка В(III)Rh+ Р.Кумбса отрицательная



Ds: Гипербилирубинемия на фоне полицитемии

Возраст	Вi	ФТ
23 д.ж.	279/12,7	+
24 д.ж.	219/11,5	+
25 д.ж.	220/13,4	+
27 д.ж.	217/13,0	+
28 д.ж.	206/10,4	+
30 д.ж.	178/13	+
31 д.ж.	181/14	-





Э. Девочка

ГВ 37 4/7 Вес 2980

Поступила **14 с.ж.** Вес 2910 (-70г)

Гр.крови матери B(III)Rh(+)

Гр.крови ребенка O(I)Rh(+)

DS: Неонатальная желтуха на фоне постнатальной убыли веса

Возраст	Вi	ФТ
14 с.ж.	346/12	+
15 с.ж. (через 6 часов)	310/11,3	+
17 с.ж.	206/13,4	+
19 с.ж.	158/9	-

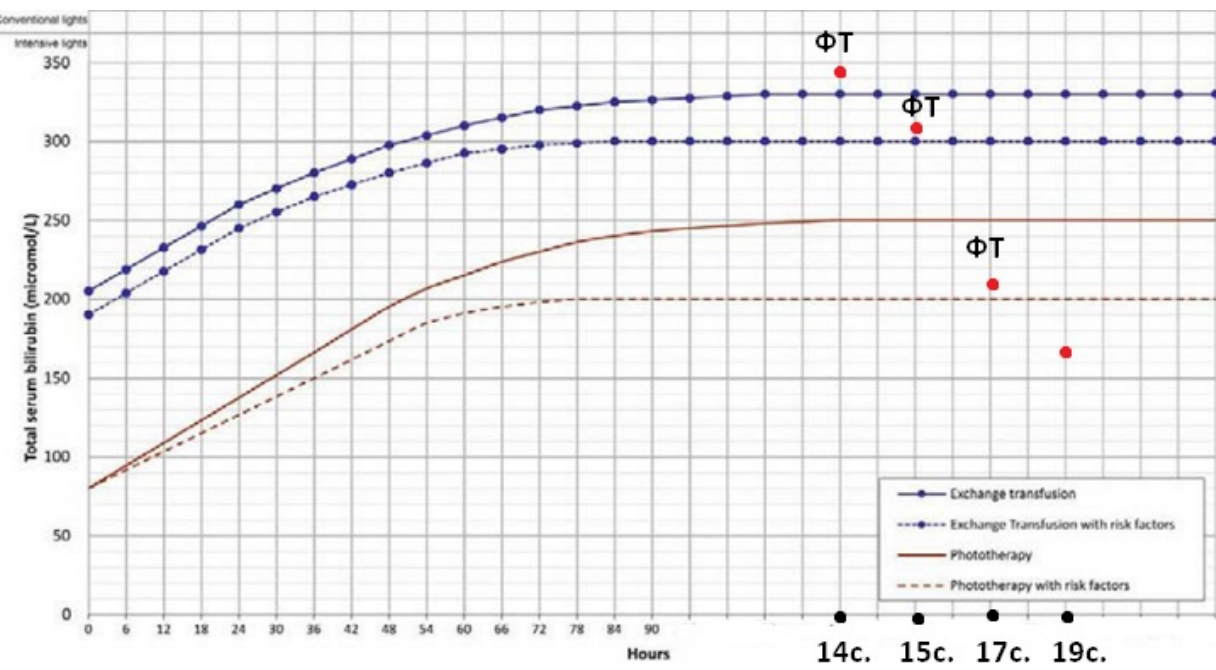


Таблица для ГВ 35 0/7 – 37 6/7

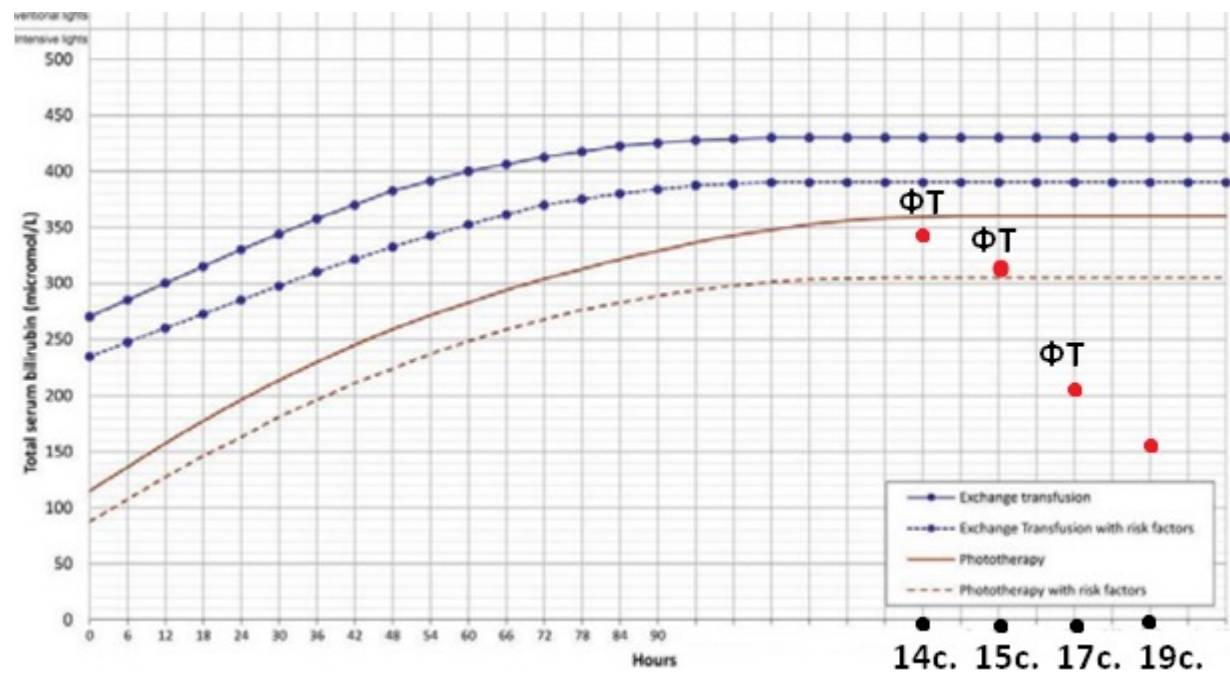


Таблица для ГВ 38 0/7 и более



Нет!

проведению ФТ при затяжной желтухе на дому  
без диагноза

Слишком просто: «желтенький – посветим» + опасность коммерческих структур!!

Аналогия: у ребенка боль в животе --→ обезболивающее???

## Какая цель ФТ:

предотвратить ядерную желтуху?

она встречается редко, при высоких показателях

Ребенок просто **не должен быть желтым после 1 мес. жизни???**

Тем не менее, терапевтические пороги важны!

Основная цель состояла в том, чтобы выбрать порог с большим запасом прочности.

**Порог для фототерапии значительно ниже, чем для обменного переливания крови.**

Группа по составлению методических рекомендаций (ГСМР) сочла, что следует учитывать текущую общепринятую практику – составлены номограммы на опыте работы с детьми.

# Пороговые уровни фототерапии

для детей 38 недель и более

Разумный **порог** для начала фототерапии составлял **350 микромоль/л** для младенцев в возрасте **96 часов и старше**

ГСМР считает, что это согласуется с текущими взглядами на **низкий риск**, связанный с **умеренной гипербилирубинемией у доношенных детей**.

Эта публикация не сделала выводов относительно «наилучшего уровня», но проинформировала группу о диапазоне используемых подходов.

Clinical Guideline National Collaborating Centre for Women's and Children's Health© 2010 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London

Rennie JM, Seghal A, De A *et al.* Range of UK practice regarding thresholds for phototherapy and exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2009; 94: F323-F327.

Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia.[Erratum appears in Pediatrics 1995 Mar;95(3):458-61]. *Pediatrics* 1994; 94:(4 Pt 1)558-65.

Burke BL, Robbins JM, Bird TM *et al.* Trends in Hospitalizations for Neonatal Jaundice and Kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009; 123:(2)524-32

# Клинический пример

Э. Д.....Беременность – 1 (ЭКО, т.к. поликистоз яичников), течение без особенностей

Роды – 1 , плановое кесарево сечение

**ГВ 39 0/7, мальчик, вес 4156г , Апгар 8/9**

Период новорожденности – без особенностей, выписан на 5 с.ж. (К.с.)

Жалобы на затяжную желтуху

**Консультирован на 28 с.ж.**

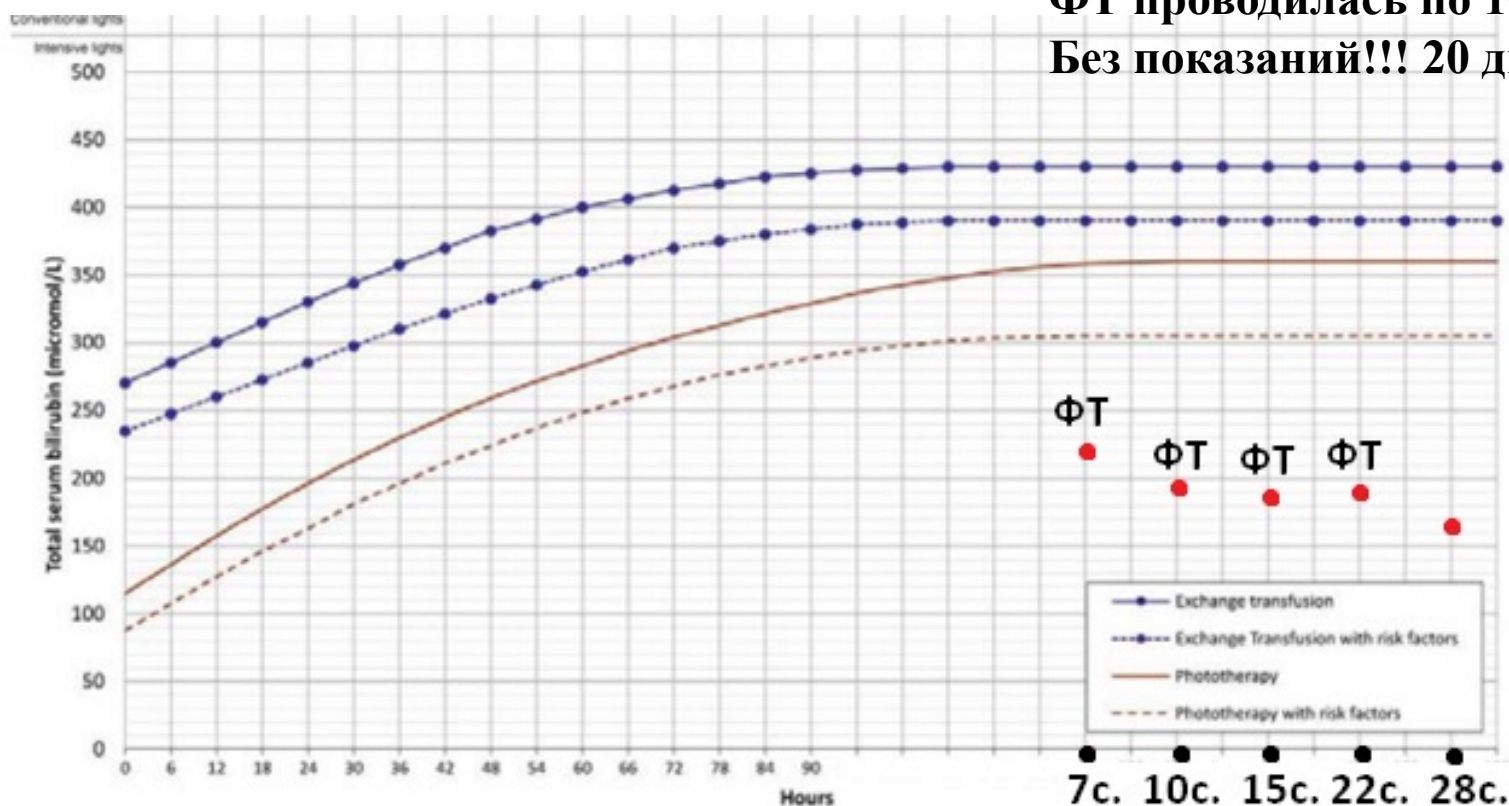
Ребенок на эксклюзивном грудном вскармливании  
вес 4626 (+470г за 28 дней)

Со слов матери желтуха появилась на 5 сутки жизни

Назначено лечение на дому  
(без обследования)

Возраст	Ві	ФТ
7 с.ж.	224	+
10 с.ж.	198	+
15 с.ж.	193	+
22 с.ж.	195	+
ФТ была отменена на 26 с.ж.		
28 с.ж.	173/9	-

ФТ проводилась по 10 часов в день в домашних условиях  
Без показаний!!! 20 дней подряд!!! Побочные действия ФТ



Консультирован на 26 день жизни

Отменена ФТ

Ребенок обследован для дифференциального диагноза

- Гр.крови матери A(II)Rh(+)пол  
Гр.крови ребенка A(II)Rh(+)пол

Клин.анализ крови на 7 с.ж. и на 28 с.ж. – без патологии

- В анамнезе данных за инфицирование нет

- 

Уровень трансаминаз на 28 с.ж. – возрастная норма

СРБ – отрицательный

ГГТ – возрастная норма

- 

Общий анализ мочи на 28 с.ж. – без патологии

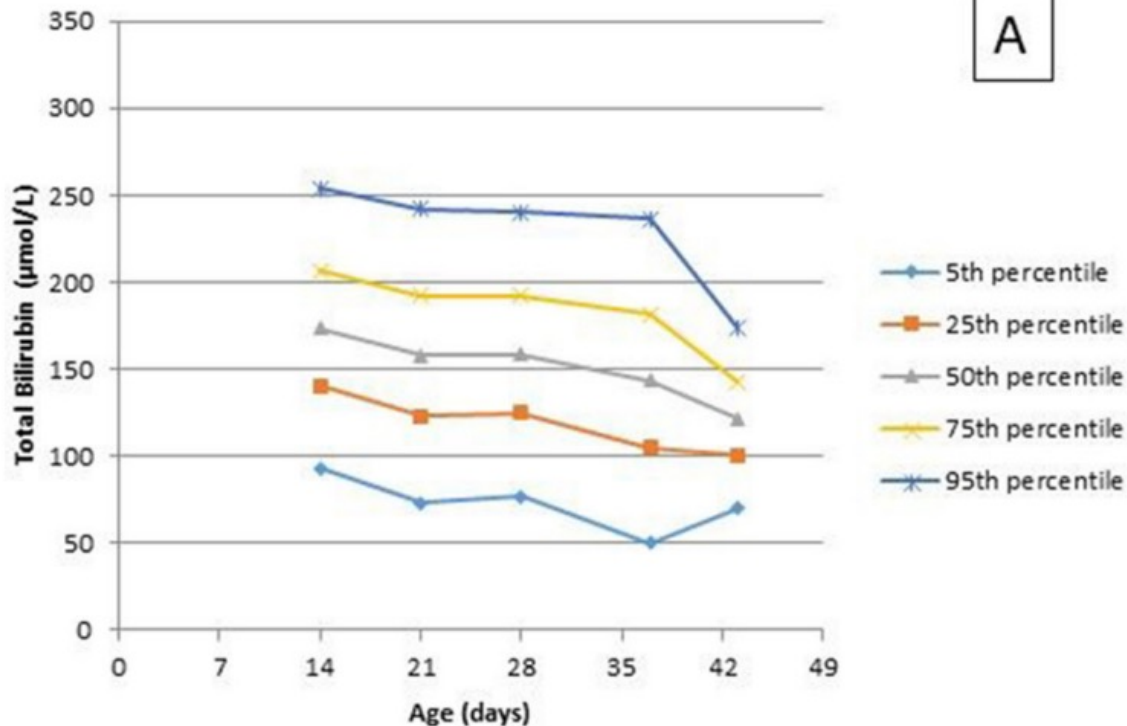
## Наблюдение в динамике через 10 дней

- Общее состояние удовлетворительное
- Желтушность сохраняется
- Сосет хорошо (грудное), прибавка за 1-ый мес + 670г
- Стул после каждого кормления, окрашен
  
- Общий билирубин 197- 217ммоль/л
- **Прямой – 25 ммоль/л**

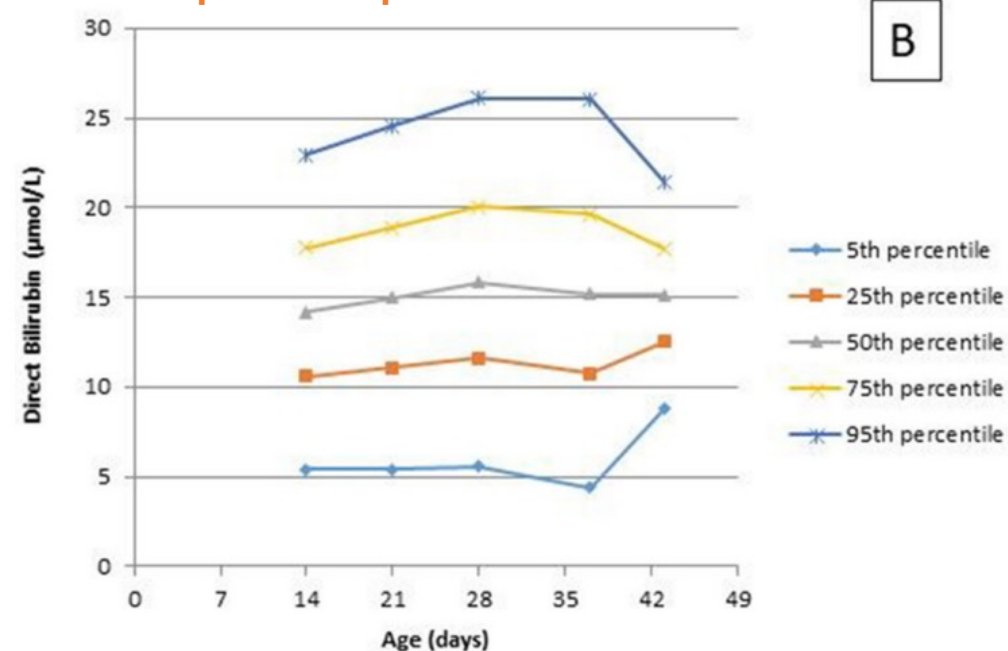
После понимания мамой причины желтухи, из анамнеза – со слов: у бабушки ребенка постоянно повышен билирубин

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

### Уровень ОБС



### Уровень ПрБ



### 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.

Hodgson JM, van Someren VH, Smith C, et al. Direct bilirubin levels observed in prolonged neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatrics Open* 2018;2:e000202. doi:10.1136/bmjpo-2017-000202

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 и др.), поражений печени не выявлено.



# Генетическое обследование ребенка

Код теста	Название теста	Единица изм.	Референтные значения	Результат теста
96-10-032	Комплексная диагностика синдрома Жильбера			
	Выявление инсерции в промоторной зоне гена UGT1A1 для диагностики с.Жильбера	генотип	Нормальные генотипы: N=5/N=5, N=5/N=6, N=6/N=6, N=5/N=7, N=6/N=7, N=5/N=8, N=6/N=8, N=7/N=6	<u>N=7/N=7</u>
	Выявление полиморфизма UGT1A1*6 для диагностики с.Жильбера	генотип	Нормальный генотип: *1/*1, *1/*6	Нормальный генотип: *1/*1
	Выявление полиморфизма в гене UGT1A1 rs6742078 (8721G>T) для диагностики с.Жильбера	генотип	Нормальный генотип: G/G, G/T	<u>Патологический генотип: T/T</u>

## Комментарий лаборатории

У пациента обнаружен синдром Жильбера.

При 7 ТА-повторов на обоих аллелях гена UGT1A1 или при генотипе 7/8 ТА-повторов диагноз синдрома Жильбера, ассоциированного с изменением количества ТА-повторов, подтвержден.

# Комментарий к заключению по генетическому обследованию

У пациента обнаружен синдром Жильбера.

При 7 ТА-повторов на обоих аллелях гена UGT1A1 или при генотипе 7/8 ТА-повторов диагноз синдрома Жильбера, ассоциированного с изменением количества ТА-повторов, подтвержден. Синдром Жильбера – наследственное заболевание, характеризующееся проходящей гипербилирубинемией за счет неконъюгированной фракции билирубина. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, то есть для постановки диагноза требуется наличие на двух аллелях 7 или более ТА-повторов. Распространенность синдрома Жильбера составляет в популяции 3-12 %. Мутации гена UGT1A1, кодирующего фермент UGT (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы), вызывают снижение активности фермента и нарушение конъюгации билирубина. Так как фермент гена UGT1A1 участвует в детоксикации ряда препаратов или напрямую взаимодействует с ними, снижение его активности может привести к повышению риска развития побочных эффектов при терапии иринотеканом, белиноостатом, нилотинибом. Наиболее частой причиной данного заболевания является экспансия повторов, состоящих из тими́на и адени́на (ТА-повторов), в промоторной зоне гена UGT1A1.

Увеличение количества ТА-повторов приводит к снижению активности фермента, повышению уровня билирубина и появлению желтушности кожных покровов и слизистых. В редких случаях экспансия на одной аллели также может привести к появлению симптомов.

Основными проявлениями синдрома Жильбера являются слабо выраженная желтуха, расстройства желудочно-кишечного тракта, слабость, быстрая утомляемость, бессонница. Появление симптомов может провоцироваться физическими и эмоциональными нагрузками, инфекционными заболеваниями, приемом алкоголя и некоторых лекарственных препаратов. Кроме этого белок UGT ответственен за детоксикацию ряда медикаментов в печени. Пациенты с синдромом Жильбера, принимающие иринотекан (препарат первой линии химиотерапии при колоректальном раке), имеют повышенный риск развития тяжелой диареи и нейтропении.

У пациента не было выявлено полиморфизма UGT1A1\*6, характеризующегося аминокислотной заменой G71R. Данный результат не исключает синдром Жильбера, так как наиболее частой абберрацией при этом состоянии является увеличение количества ТА-повторов в промоторе гена UGT1A1 до 7 или 8. Данный полиморфизм редко встречается в европейской популяции и чаще обнаруживается у пациентов из стран Азии.

У пациента обнаружен генотип T/T полиморфизма rs6742078 гена UGT1A1. Данный генотип гена UGT1A1 ассоциирован с выраженной гипербилирубинемией, что объясняется снижением активности уридиндифосфатглюкоронилтрансферазы.

---

# Всенепрременно исключить!

при пролонгированной желтухе:

>37 нед >14 дней

<37нед. >21дня

1. Оценить уровень прямого **Ві** – исключить патологию с накоплением прямого билирубина
2. Бледный мелоподобный стул и/или темная моча, которая окрашивает подгузник
3. Общий анализ крови + ретикулоциты
4. Группа крови матери и ребенка, тест Кумбса, получала ли мать анти-Д иммуноглобулин
5. Анализ и посев мочи
6. Уточнить проведение рутинного скрининга (включая врожденный гипотиреоз)

# Болезнь Жильбера

генотип, характеризующийся увеличением числа ТА-повторов в гене UGT1A1 в гомозиготном состоянии. Функциональная активность фермента УДФ-ГТ1 снижена

- **Генетическое** заболевание печени, при котором в печени наблюдается нарушение конъюгации (обработки) билирубина
  
- **Факторы риска**, способствующие повышению уровня билирубина:  
дегидратация, голодание,  
стрессовые ситуации,  
**инсоляция**,  
значительные физические нагрузки, применение высоких доз жирорастворимых витаминов, повышенное потребление консервированных, жареных и острых продуктов питания,  
**инфекционные заболевания, некоторые лекарственные препараты.**

# Ребенок П., 1 месяц

HELIX

laboratories

Телефон: 8 800 700 03 01

Лицензия: № ЛО-78-01-007414 от 12 декабря 2016 г.

Клиника Радуга 

с. Цемдолина, ул. Ленина, д. 49

тел.: 8 (8617) 67 20 22

e-mail: medraduga@inbox.ru

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

### 42-024 Наследственная гипербилирубинемия. Синдром Жильбера

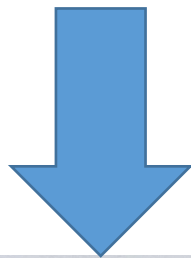
Ген	Генетический маркер	Ваш генотип	Риск	Носительство
UGT1A1	TA(n)	(TA)7/(TA)7	!	↗

- ✓ – Генотип не ассоциирован с риском развития клинических проявлений.
- ! – Генотип может быть ассоциирован с риском развития клинических проявлений.
- ↗ – Аллель, ассоциированный с риском развития клинических проявлений, может быть передан детям.

Девочка Х. Затяжная желтуха. Возраст 1 мес. Прибавка м.т.1100г.

Диагноз: **ЖГМ как частный случай б.Жильбера**. Курс фенобарбитала. Значительное снижение уровня  $V_i$ . В те годы в Петербурге не было возможности генетического обследования

Прошло 13 лет..... У девочки проведено генетическое обследование



**INVITRO**  
ИНЗ 801660901

ООО «ИНВИТРО СПб», 196105, г. Санкт-Петербург  
ул. Благодатная, д. 18, литер А  
+7 (800) 200-363-0, www.invitro.ru  
Лиц. № ЛО-78-01-011327 от 03 декабря 2020 г.

**Описание**

Пациент Христовая Кристина Константиновна обследована в ООО «НЕЗАВИСИМАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ИНВИТРО» с целью выявления мутации в гене *UGT1A1* (тест №7003UG).

**Синдром Жильбера:**

- *UGT1A1* (с.862-6799\_862-6786(TA)n) – UPD- глюкозилтрансфераза1.

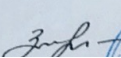

В результате молекулярно-генетического исследования был проанализирован ген *UGT1A1*, ответственный за выработку фермента уридиндифосфатглюкуронидазы (УДФ-ГТ1), необходимого для преобразования токсичной фракции билирубина в водорастворимую в клетках печени. При обнаружении искомой мутации в гене *UGT1A1* в гомозиготной форме активность фермента значительно снижается, что приводит к развитию синдрома Жильбера.

В ходе проведения ДНК-диагностики обнаружен генотип **6ТА/7ТА**.

Это означает, что выявлена мутация (дополнительная вставка ТА динуклеотида в промоторной области гена) в гетерозиготной форме, то есть лишь в одной из хромосом гомологичной пары. При таком генотипе активность фермента УДФ-ГТ1 снижена в мягкой степени. Для европейской популяции частота выявленного генотипа оценивается в 40-45%. Гетерозиготность по аллелю 7ТА, как правило, не сопровождается развитием клинических проявлений синдрома Жильбера.

*При наличии у пациента стойкой гипербилирубинемии и исключении её негенетических причин, возможно проведение дополнительного исследования с поиском более редких мутаций в гене *UGT1A1* (тест №7010UG Синдром Криглера-Найара).*

Для получения дополнительной информации по результатам проведенного исследования рекомендуется консультация врача-генетика.

27.02.2023 врач-генетик   Зиминая Н.В.

**INVITRO**

ООО «ИНВИТРО СПб», 196105, г. Санкт-Петербург  
ул. Благодатная, д. 18, литер А  
+7 (800) 200-363-0, www.invitro.ru  
Лиц. № ЛО-78-01-011327 от 03 декабря 2020 г.

**ИНВИТРО СПб ООО**  
8-800-200-363-0  
Санкт-Петербург, ул. Дыбенко, д. 27 к. 1X

**ХРИСТОВАЯ КРИСТИНА КОНСТАНТИНОВНА**

**Пол:** Жен  
**Возраст:** 13 лет  
**ИНЗ:** 801660901  
**Дата взятия образца:** 18.02.2023  
**Дата поступления образца:** 20.02.2023  
**Врач:** 21.02.2023  
**Дата печати результата:** 27.02.2023

Исследование	Результат	Комментарий
Синдром Жильбера <i>UGT1A1</i>	<b>6ТА/7ТА</b>	Обнаружен генотип с дополнительной динуклеотидной вставкой (ТА) в гетерозиготной форме.

Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

QR код для скачивания НОМОГРАММ современных  
(Австралия) для разного гестационного возраста и м.т. – 5 штук





Благодарю за  
внимание  
и  
понимание...