

Н.П.Шабалов - создатель одной из самых крупных научных Школ неонатологии -

это Школа неонатологии г. Санкт-Петербург



Истинное глубокое уважение к

учителям...

21 марта - День рождения Николая Павловича

Наши семинары – это часть научной школы неонатологии

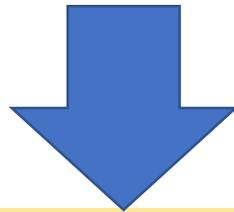
г. Санкт-Петербург

18-19 апреля 2025

XIX Всероссийский Форум «ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ.
ЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ВЕДУЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-2025»



**ТРЕТИЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«НАСЛЕДИЕ ПРОФЕССОРА Н.П. ШАБАЛОВА»**



Молодежный конкурс (врачи, ординаторы, студенты).

Короткая презентация

***«О роли Наследия Н.П.Шабалова в моей профессиональной
деятельности»***

Приветствуются варианты темы!!!

Жюри: шабаловцы - эксперты - педиатры, неонатологи Санкт-Петербурга

Призы за лучшие выступления гарантируются!





"ШКОЛА
НЕОНАТОЛОГА"



13 марта 2025г

Когда неонатологу нельзя опоздать с началом лечения холестаза,

эффективность которого напрямую зависит от сроков

его назначения?

К.м.н., доцент Л.Н.Софронова

Гипербилирубинемия.

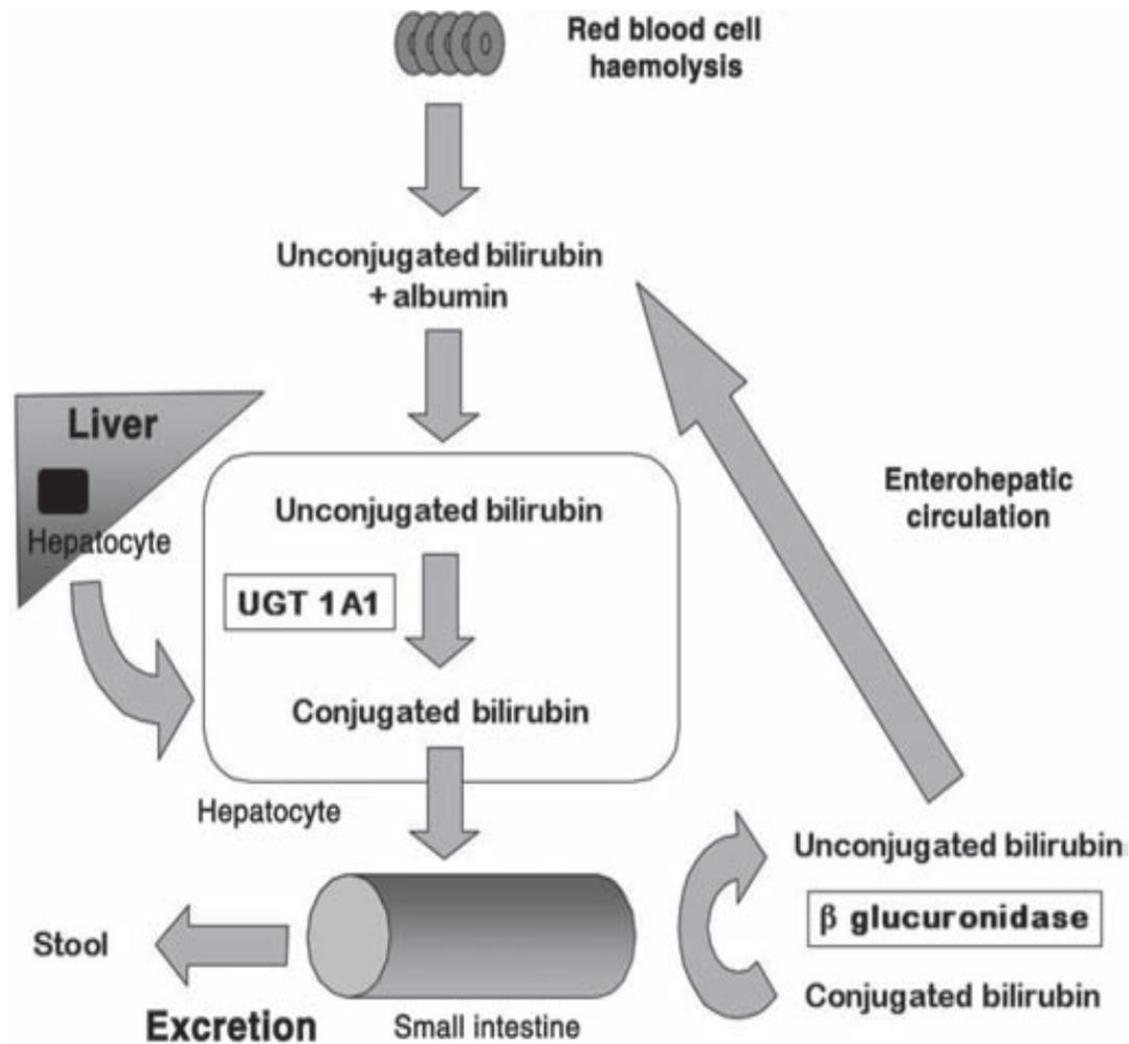
Прямой (конъюгированный) Билирубин (ПБ)

Повышение концентрации ПБ свидетельствует

о нарушении экскреторной
функции

гепатобилиарной системы —

синдром холестаза



Когда неонатологу **нельзя опоздать** с постановкой диагноза с началом лечения холестаза?

- Многие патологии могут вызывать **неонатальный холестаз** и требовать медикаментозного или хирургического лечения.
- Однако даже в тех случаях, когда специфическое лечение недоступно или неэффективно, **младенцам с холестазом** может помочь **раннее медицинское вмешательство** и оптимизация питания для предотвращения осложнений.
- Важно, чтобы **диагноз** «неонатальный холестаз» был поставлен **вовремя**, и проведен **диф.дз**, чтобы можно было оптимизировать лечение, предотвратить ухудшение состояния пациента и
- избежать преждевременных, болезненных, дорогостоящих и бесполезных анализов.
- К сожалению, это происходит не всегда.....



Желтухи с прямой гипербилирубинемией

Клиническая картина

зеленоватый оттенок желтухи,

постепенное **увеличение**
размеров печени,

она становится более **плотной,**

обесцвеченный стул и
темная моча

Лабораторные данные

Фракция ПБ более 20% от ОБ

Повышение уровня:
холестерина,

β -ЛПД,

желчных кислот,

щелочной фосфатазы

Разный уровень! гамма-
глутаминтрансферазы (ГГТ)

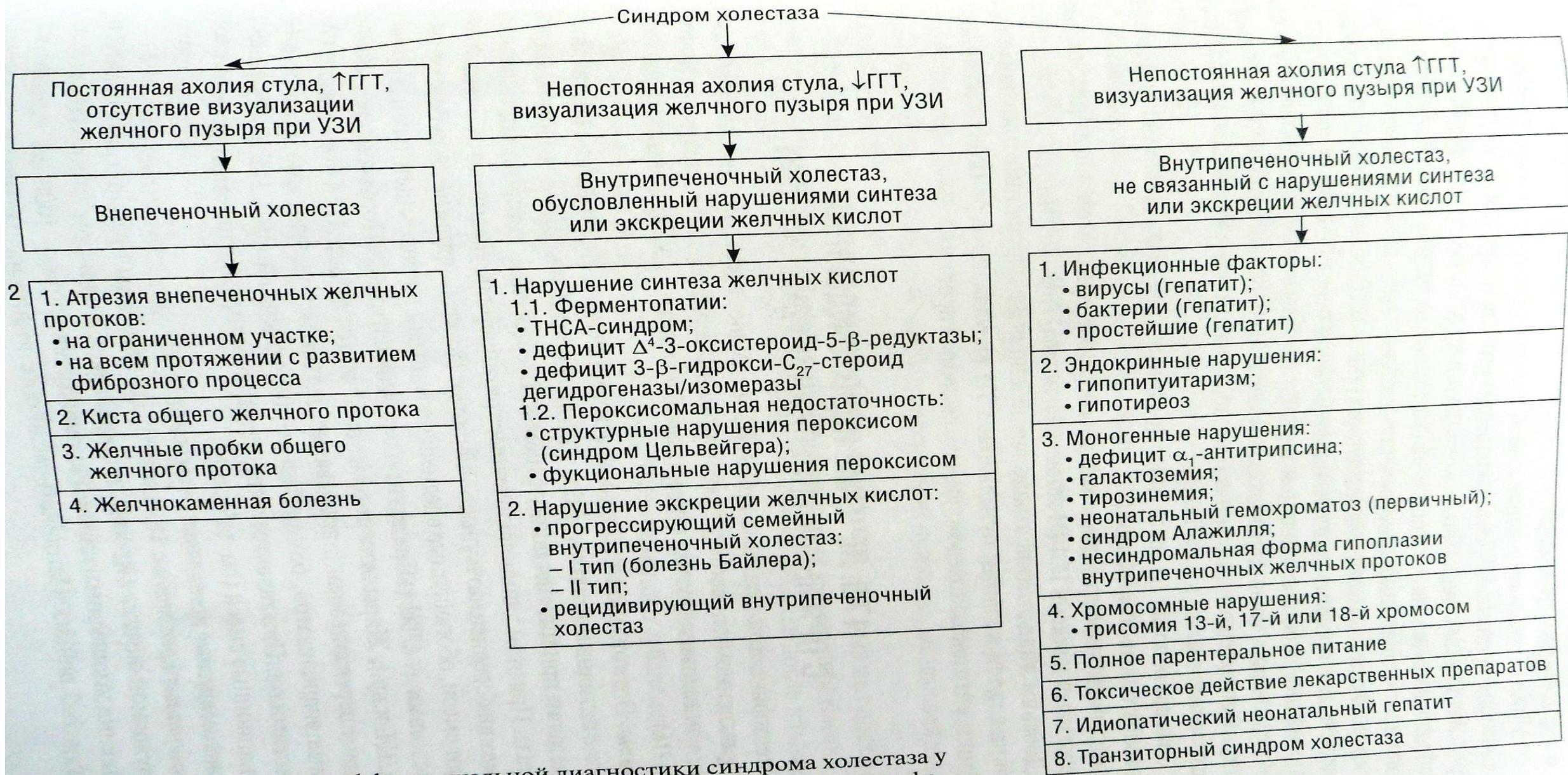
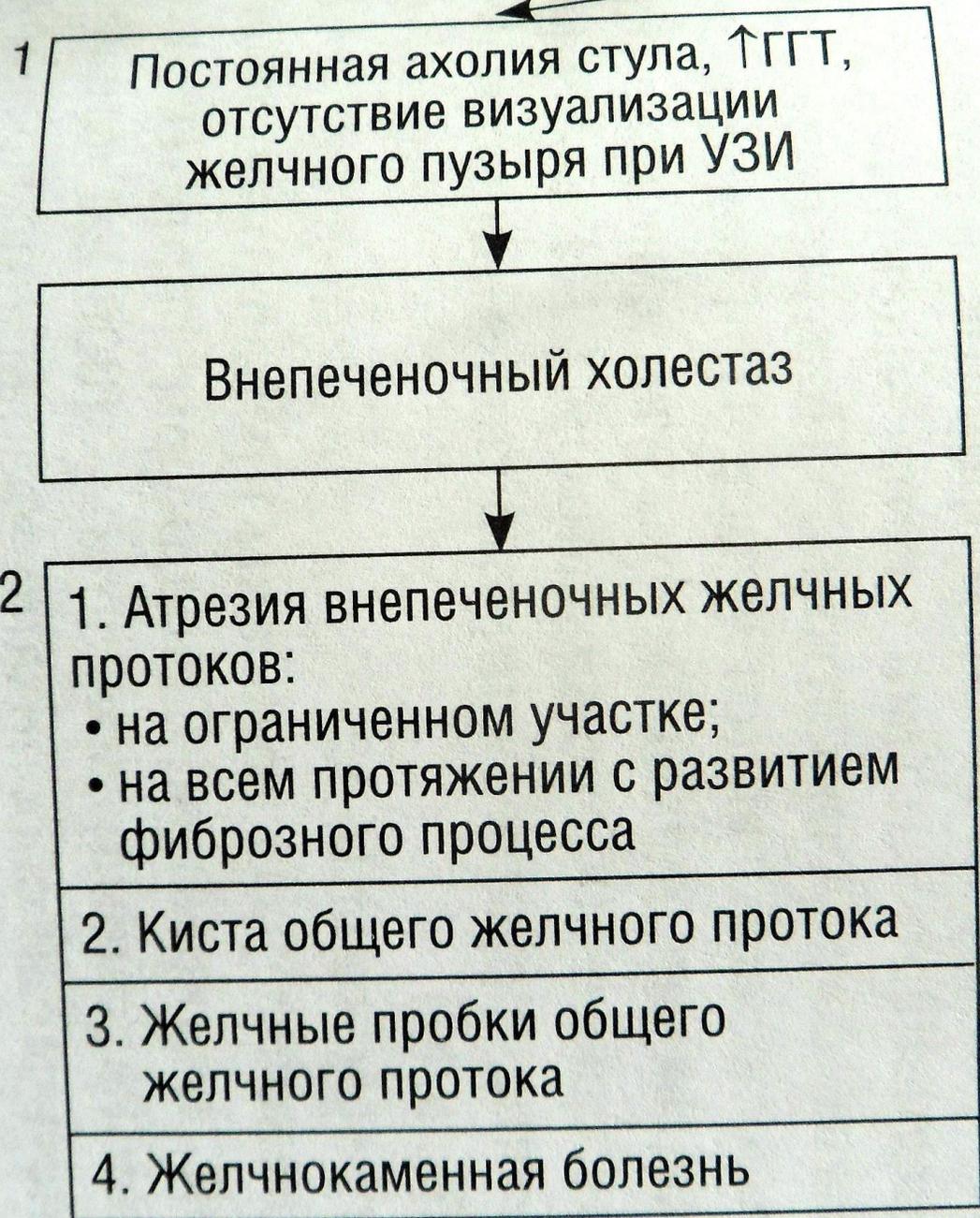


Схема 17.1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни: ГГТ — γ -глутаминтрансфераза; ТНСА-синдром — синдром тетрагидрохолоевой кислоты

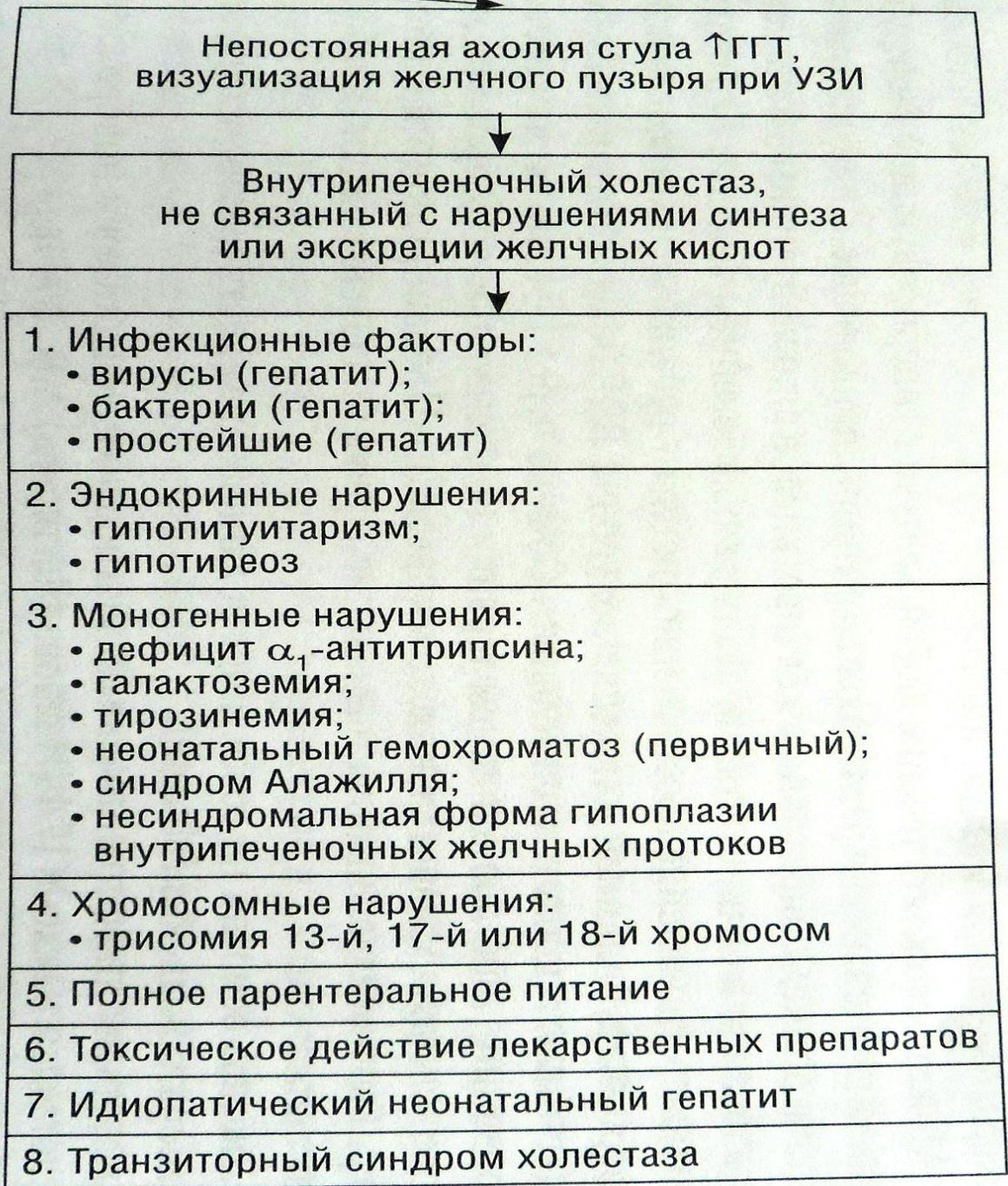


Частота возникновения неонатального холестаза составляет примерно 1 случай на 2500 живорождённых детей.

Крупнейшие диагностические группы:

1. атрезии желчевыводящих путей,

на которую приходится примерно **треть случаев**



2.

ВУИ – 5%

Врожденные нарушения обмена веществ – 20%

Наследственные формы холестаза – 10-20%

Дефицит α_1 -антитрипсина, который является причиной в 5–15 % случаев;

а также **холестаз, связанный с парентеральным питанием**, который является наиболее распространённой причиной у недоношенных детей [3, 5]

Непостоянная ахолия стула, ↓ГГТ,
визуализация желчного пузыря при УЗИ

Внутрипеченочный холестаз,
обусловленный нарушениями синтеза
или экскреции желчных кислот

1. Нарушение синтеза желчных кислот

1.1. Ферментопатии:

- ТНСА-синдром;
- дефицит Δ^4 -3-оксистероид-5- β -редуктазы;
- дефицит 3- β -гидрокси- C_{27} -стероид дегидрогеназы/изомеразы

1.2. Пероксисомальная недостаточность:

- структурные нарушения пероксисом (синдром Цельвейгера);
- функциональные нарушения пероксисом

2. Нарушение экскреции желчных кислот:

- прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз:
 - I тип (болезнь Байлера);
 - II тип;
- рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

3.

Нарушение синтеза или
экскреции

Жирных Кислот

Транзиторный неонатальный холестаз

- **Причины** общеклинические:

При гемодинамических нарушениях развитие **гипоксии / ишемии** гепатобилиарной системы

Ухудшает ситуацию - гипоперфузия ЖКТ и метаболический ацидоз

Наиболее уязвимыми к условиям гипоксии являются

внутрипеченочные желчные протоки,

кровообращение которых обеспечивается

тонкой капиллярной сетью

Причины (продолжение)

Длительное ППП –

аминокислоты и жировые эмульсии

тормозят канюкулярную **экскрецию** ПБ



Патоморфология:

**нарушение проницаемости мембран гепатоцитов,
деструктивные изменения желчевыводящих протоков**

Эти изменения в большинстве случаев обратимыми

и поэтому

обозначены термином **транзиторный неонатальный холестаз**

Другие (анатомо-физиологические особенности) **Причины** (продолжение)

Почему нарушение **оттока желчи?**

несоответствие между повышенной продукцией ПБ, желчных кислот и ограниченной способностью к их выведению из организма

Чем это обусловлено?:

1. незрелостью ферментных систем печени, обеспечивающих **внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутрипеченочную желчную систему** (особенно у недоношенных детей и детей с ЗВУР)

2. недостаточное количество и

плохо развиты внутрипеченочные желчные протоки

В клинической картине Транзиторного неонатального холестаза
Эпизоды ахолии стула, непостоянная ахолия

Лабораторные данные и УЗИ

Биохимические показатели:

повышение ПБ

активности ГГТ,

ЩФ,

холестерина,

липидов,

ЖК.

- **Умеренное** увеличение активности ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ)
как правило, отмечают спустя 2 недели от начала холестаза.
- При УЗИ отмечаются неспецифические изменения в виде **незначительного** увеличения размеров печени, повышения ее эхогенности.

Визуализация желчного пузыря.

Когда ставим диагноз «Транзиторный.....»

- 1. Выявлены факторы неонатального периода, предрасполагающие к его развитию (гипоксия, перфузия ЖКТ, ацидоз.....ППП)
- 2. **Исключены болезни гепатобилиарной системы**

Особое внимание!

в первую очередь исключаем заболевания, эффективность лечения которых зависит от сроков его назначения:

галактоземию,

тирозиномию

билиарную атрезию

Осложнения транзиторного холестаза

...Точнее – проявления:

Так же как и для истинных заболеваний гепатобилиарной системы характерно:

1. нарушение процессов **всасывания жиров** и жирорастворимых витаминов вследствие дефицита желчи в кишечнике

2. недостаточная **прибавка в весе** с развитием гипотрофии и стеаторея

3. Высокий риск развития **геморрагического синдрома** - дефицит витамина К

в лабораторных данных: снижение ПТИ или удлинение ПТВ, удлинение АЧТВ

Данные показатели обязательно должны быть оценены у любого ребенка с синдромом холестаза — это позволит своевременно назначить витамин К и тем самым предупредить развитие геморрагического синдрома.

Как долго сохраняется повышенный уровень прямого билирубина при ТНХ?

- Выраженность и длительность неонатального холестаза зависит от **тяжести и длительности патологических состояний перинатального периода**
- от длительности действия **ятрогенных** факторов (гепатотоксические препараты, питание!).
- По мере **улучшения общего состояния ребенка** и разрешения основного заболевания происходит постепенное уменьшение холестаза. Однако **остаточные** его **явления** могут сохраняться в течение **длительного** времени.

Лечение

Немедикаментозное

- Цель: коррекция вторичного синдрома мальабсорбции жиров
(дефицит желчи в кишечнике)
- Показано: лечебное питание с повышенным содержанием СЦТ
(всасывание СЦТ осуществляется без участия желчи)
- Если преобладают внепеченочные перинатальные факторы – при выборе питания учесть ГВ и постнатальный возраст, длительность и выраженность холестаза, нарушение всасывания других компонентов, в т.ч. белков, углеводов.
- **№1.** Целесообразно: смесь на основе белкового гидролизата, не содержащую лактозу, в составе 40% СЦТ (Обесцвеченный стул, значительное повышение экскреции липидов с калом – основание для гидролизата)
- **№2.** При менее выраженной патологии – смесь для недоношенных с повышенным содержанием СЦТ (40%)
- **№3** Нет противопоказаний для грудного молока (Контроль веса и липидный состав кала).

Для потребности в жировом компоненте: сочетать с смесью с высоким СЦТ

Nutrilak Premium ПРЕ

ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДОГОНЯЮЩИЙ РОСТ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ > 1500 г

Белок	2,2 г
Сывороточный протеин	70%
Молочный жир	25%
DHA / ARA / EPA	20 / 16 / 4 мг Самое высокое содержание!
СЦТ (среднецепочечные триглицериды)	40%
Лактоза	63%
Калорийность	78 ккал
Осмоляльность	290 мОсм/кг



ПОВЫШЕНО СОДЕРЖАНИЕ

Инозит	20 мг
Холин	12 мг
L-карнитин	1,7 мг

МОЛОЧНЫЙ ЖИР – ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ СМЕСИ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

У недоношенных детей выше потребность в ДЦ ПНЖК

Сложное усвоение жира в условиях незрелости пищеварительного тракта



Для увеличения коэффициента усвоения жиров смеси обогащаются триглицеридами со средней длиной цепи (СЦТ)

НО! содержание СЦТ не должно превышать 40%

Молочный жир повышает биодоступность жиров и облегчает пищеварение

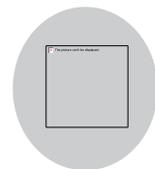
Mazzocchi A, D'Oria V, De Cosmi V, Bettocchi S, Milani GP, Silano M, Agostoni C. The Role of Lipids in Human Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2018 May 4;10(5):567. [doi: 10.3390/nu10050567](https://doi.org/10.3390/nu10050567).



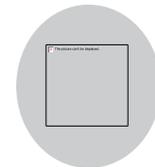
Информация только для медицинских работников

NUTRILAK PREMIUM ProAllergy[®] AMINO

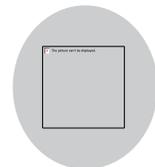
ПОЛНОЦЕННОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АЛЛЕРГИИ



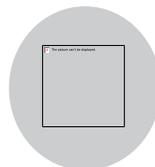
Оптимальный профиль аминокислот, максимально адаптирован к грудному молоку



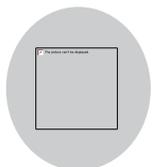
Самое высокое (40% vs 30%) содержание СЦТ – легких для усвоения жиров, что дает более **высокую калорийность**



Больше омега-3 ДНА: для роста и развития мозга и для подавления аллергического воспаления в организме



Больше витаминов и минералов, (до 50% больше, чем в стандартных смесях), так как нарушено их всасывание



Нет ограничения по возрасту – можно по необходимости применять **старше года**



Разработана совместно с Национальным медицинским исследовательским центром здоровья детей (НМИЦ здоровья детей МЗ РФ)



ПРЕДПРИЯТИЕ ИНФАПРИМ ВКЛЮЧЕНО В «ПЕРЕЧЕНЬ СИСТЕМООБРАЗУЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ РОССИЙСКОЙ ЭКОНОМИКИ»

- современное производство мирового уровня

- не имеет аналогов в России по своей гибкости
и многофункциональности

Собственное R&D
подразделение

Собственная
лаборатория

Система
отбора компонентов

Система
управления качеством
ISO 9001

Система
пищевой безопасности
ГОСТ Р ИСО 22000

- 1992 г
разработан первый специализированный продукт для спортивного питания Фортоген 
- 1995 г
Тетрафен для детей >1 г фенилкетонурией. Продукты стали производиться по спецзаказу Минздрава Украины 
- 1995 г
Сухие смеси Нутрилак 1 и Нутрилак 2 
- 1995 г
продукт на основе соевого белка Нутрилак Соя 
- 1995 г
смесь для недоношенных Пре-Нутрилак 
- 1996 г
продукт сухой высокобелковый молочный Лактамил 
- 1996 г
продукт сухой Афенилак для детей до года 
- 1996 г
продукт сухой стандартный Нутриэн 
- 1997 г
продукт сухой молочный низколактозный Нутрилак 
- 2000 – 2002 гг разработаны специализированные продукты Нутриэн 

- 2002 г
безлактозный продукт Нутрилак БЛ 
- 2004 г
стали производить гидролизаты с различной степенью гидролиза 
- 2005 г
Нутрилак ГА, Нутрилак ПЕПТИДИ СЦТ, Нутриэн Элементаль 
- 2006 г
сухая кисломолочная адаптированная смесь Нутрилак 
- 2008 г
стерилизованные продукты Нутриэн и НутриСпорт 
- 2014 г
Нутригены для различных НБО 
- 2015 г
стерилизованные смеси Нутрилак Premium 
- 2018 г
была расширена линейка жидких продуктов 
- 2018 г
цельнозерновые каши Нутрилак 
- 2021 г
аминокислотная смесь Нутрилак АМИНО 

Подход к медикаментозному лечению:

Этиотропное:

Адекватное лечение основного заболевания

Раннее ЭП

Исключение гепатотоксичных лекарств

препараты крови?

• Патогенетически обосновано:

При длительном холестазае – жирорастворимые витамины:

А – 2500-5000 МЕ/сут

Д – 800-1200 МЕ/сут

Е – 50-120 МЕ/сут

К - 1-2 мг/сут

Дифференциальная диагностика между **вне**печеночным и **внутри**печеночным холестазом основана на сочетании трех признаков:

стойкости
ахолии стула

1

визуализации
желчного пузыря
при УЗИ натощак

2

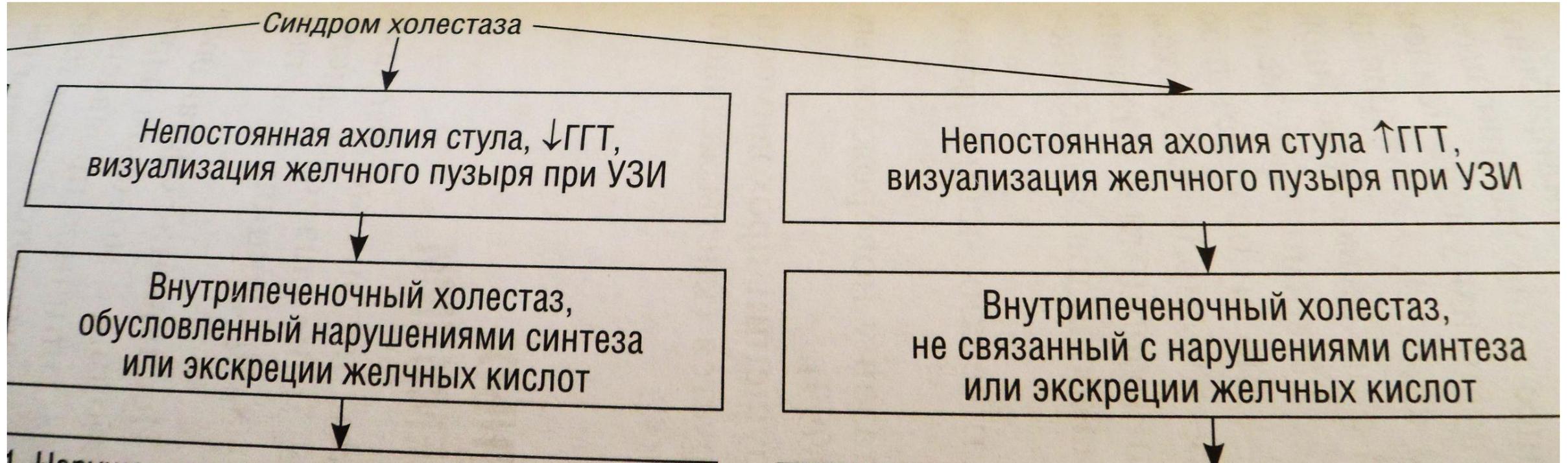
уровня
гамма-
глутаминтрансферазы
(ГГТ)
в сыворотке крови

3

ГГТ локализуется преимущественно в эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков.

Основным стимулом для выделения ГГТ служат ЖК

Если ЖК не поступают во внутрипеченочные желчные протоки
низкий уровень ГГТ



Внутрипеченочный холестаза

обусловленные нарушениями синтеза или экскреции желчных кислот

1. Нарушение синтеза желчных кислот

1.1. Ферментопатии:

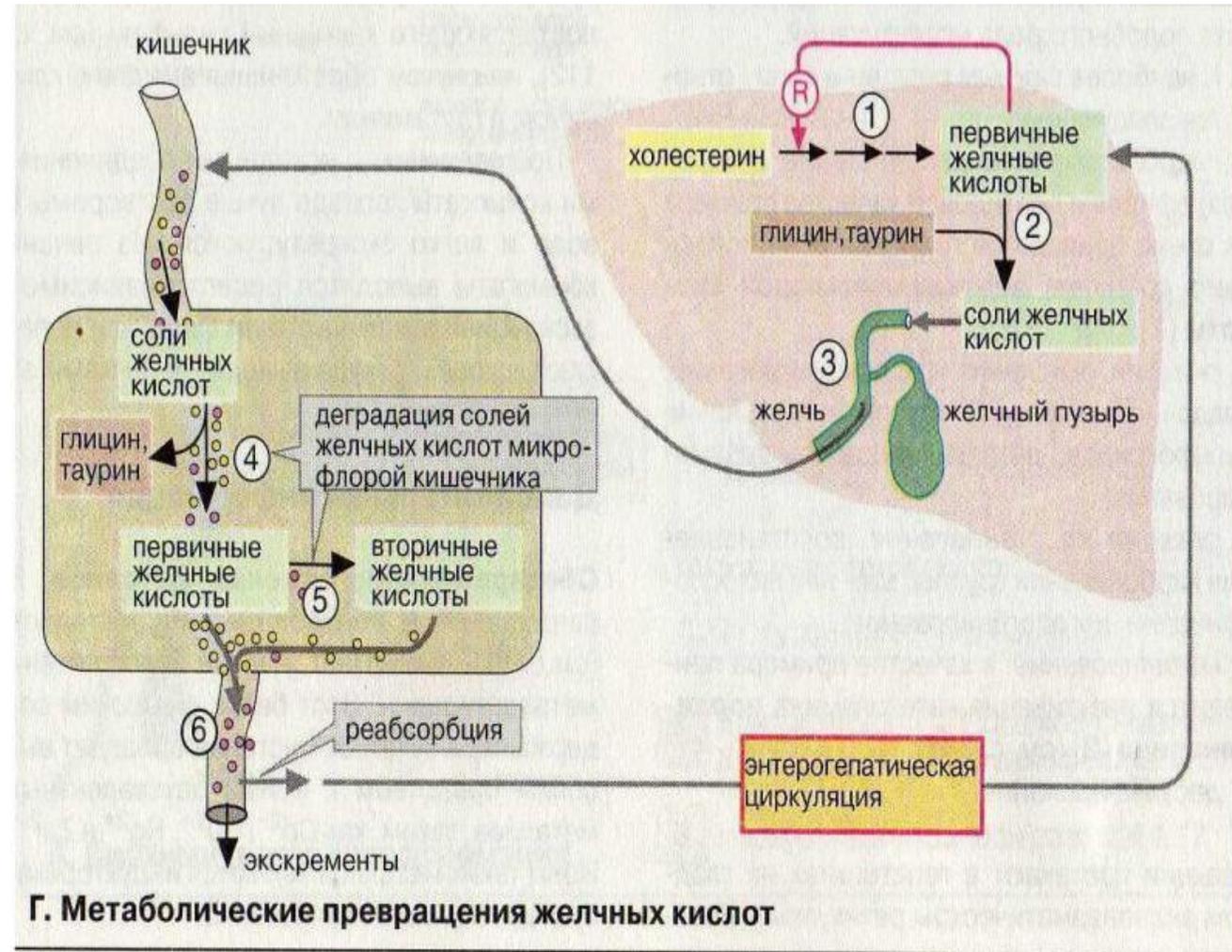
- ТНСА-синдром;
- дефицит Δ^4 -3-оксистероид-5- β -редуктазы;
- дефицит 3- β -гидрокси- C_{27} -стероид дегидрогеназы/изомеразы

1.2. Пероксисомальная недостаточность:

- структурные нарушения пероксисом (синдром Цельвейгера);
- функциональные нарушения пероксисом

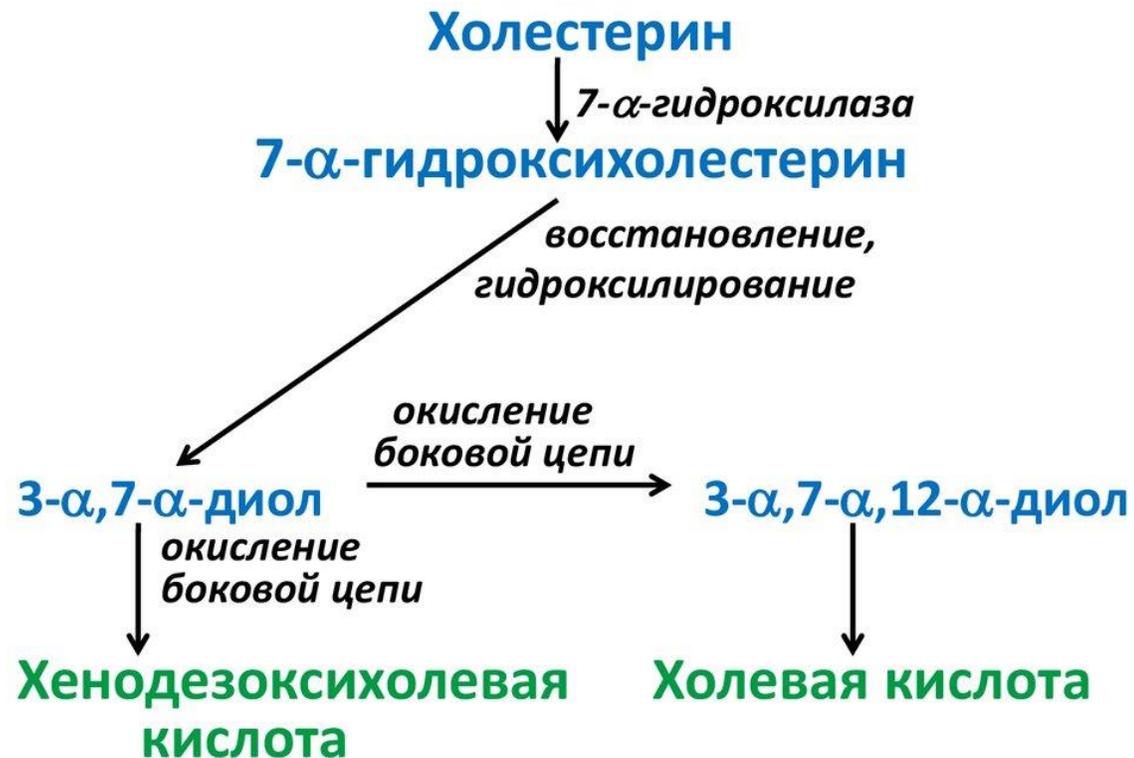
2. Нарушение экскреции желчных кислот:

- прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза:
 - I тип (болезнь Байлера);
 - II тип;
- рецидивирующий внутрипеченочный холестаза



Первичные желчные кислоты синтезируются в гепатоцитах как основной продукт катаболизма холестерина ([Бьёркем и др., 2010](#)).

Синтез желчных кислот



Первичные ЖК обеспечивают эмульгирование, переваривание и **всасывание** после приема пищи.

Они также обладают выраженными **антибактериальными свойствами**, влияя на состав микрофлоры кишечника и поддерживая стерильность желчных путей.

Превращение холестерина в ЖК включает мультипликативный ферментативный процесс, при котором гепатоциты содержат целый **набор из 17 ферментов**, необходимых для модификации стероидного ядра холестерина.

Холестаза, обусловленный нарушением синтеза желчных кислот-холевой и дезоксихолевой (первичные ЖК).

Для неонатолога важно диагностировать эту патологию как можно раньше, поскольку терапия значительно улучшает прогноз, без лечения данное врожденное нарушение синтеза желчных кислот приводит к летальному исходу.

- образуются в печени из холестерина,
- синтезируется 2,8 – 3,5 г в сутки.



Дефицит ферментов (17), участвующих в этом синтезе, приводит к накоплению токсических междуточных соединений, которые плохо проходят через мембраны и накапливаются в гепатоците

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выдало разрешение на применение желчных кислот для лечения синтеза желчных кислот, вызванного **ферментативным дефектом**, и в качестве дополнительного лечения **пероксисомальных заболеваний**



- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) **улучшает гистологическую** картину печени и снижает уровень билирубина в сыворотке крови, что является важным аналитическим показателем при первичном билиарном циррозе (ПБЦ)
- **Долгосрочная выживаемость печени** после трансплантации была установлена у пациентов, получавших 13–15 мг/кг/день УДХК **в течение четырёх лет.**
- У пациентов, получавших УДХК, было обнаружено, что камни в желчном пузыре полностью растворяются
- УДХК используется уже около 30 лет для лечения желчнокаменной болезни и первичного билиарного цирроза. ЖК и их производные могут оказывать терапевтическое воздействие при лечении вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1).

Медикаментозное лечение

- Патогенетически обосновано:

суспензия **урсодезоксихолевой кислоты 20-30 мг/кг/сут в 2-3 приема**

Назначение холевой кислоты ингибирует синтез аномальных ЖК, токсических промежуточных соединений по типу обратной связи.

При длительном холестазае – жирорастворимые витамины:

А – 2500-5000 МЕ/сут

Д – 800-1200 МЕ/сут

Е – 50-120 МЕ/сут

К - 1-2 мг/сут