

Тактика ведения доношенных и недоношенных
новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией

Коллектив авторов

Дегтярев Дмитрий Николаевич	заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России по ЦФО
Дегтярева Анна Владимировна	заведующая научно-консультативным педиатрическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н.
Карпова Анна Львовна	врач неонатолог ОРИТН ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», главный неонатолог Калужской области, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом ОВП ИПДО ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, к.м.н.
Мебелова Инесса Исааковна	руководитель республиканского неонатального центра, главный внештатный специалист по неонатологии МЗ Республики Карелия
Пруткин Марк Евгеньевич	врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий ОАРИТН и НД № 1 ГБУЗ СО ОДКБ № 1
Сенькевич Ольга Александровна	заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

Содержание	стр.
Список сокращений	3
1. Методология	4
2. Определения	7
3. Физиологическая желтуха	8
4. Непрямая гипербилирубинемия, вызванная патологическими причинами	9
5. Билирубиновая энцефалопатия	11
6. Принципы профилактики БЭ	15
7. Клинико-лабораторные характеристики основных патологических причин непрямой гипербилирубинемии	22
8. Подготовка и проведение лечебных мероприятий, направленных на уменьшение концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови	24
9. Неэффективные и потенциально опасные методы лечения, которые следует исключить из клинической практики	34
10. Условия выписки из стационара доношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией	34
11. Особенности наблюдения на амбулаторном этапе за новорожденным с непрямой гипербилирубинемией	35
12. Клиническая характеристика наиболее частых причин патологической непрямой гипербилирубинемии, возникающей в позднем неонатальном периоде	36
13. Заключение	40
14. Список литературы	40

Список сокращений

БЭ	- билирубиновая энцефалопатия
Г-6-ФДГ	- глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
ГБН	- гемолитическая болезнь новорожденных
КОС	- кислотно-основное состояние
МКБ-10	- международная классификация болезней -10
ОБ	- общий билирубин
ОБС	- общий билирубин сыворотки
ОЗПК	- операция заменного переливания крови
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ФТ	- фототерапия
ТсВr	билирубин, измеренный чрезкожно (транскутанно)

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE по состоянию на 1 сентября 2016 г.

Глубина поиска составляла 60 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Уровни доказательности

1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2-	Качественные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

А	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или Доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
В	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
Д	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Получены комментарии со стороны врачей неонатологов из нескольких регионов первого и второго этапов выхаживания новорожденных детей (гг. Москва, Екатеринбург,

**Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016**

Калужская область, Республика Карелия, Хабаровский край и др.) в отношении доступности, доходчивости и возможности применения рекомендаций в повседневной практике.

Все комментарии, полученные от экспертов, анализировались председателем и членами рабочей группы, вносились изменения с учетом рекомендаций.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была размещена для обсуждения на сайте <http://neonatology-pmo.geotar.ru>, для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - goodpracticepoints (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

2. Определения.

Гипербилирубинемия (греч. hyper- + Билирубин + греч. haima кровь). В клинической лабораторной практике под термином гипербилирубинемия понимают любое увеличение концентрации билирубина в сыворотке или плазме крови сверх нормативных значений. Учитывая существенные отличия нормативных значений билирубина у детей периода новорожденности от других возрастных групп, а также необходимость профилактики и лечения гипербилирубинемии у детей различного гестационного возраста, в *неонатологии* термином *гипербилирубинемия* обозначают состояния, при которых у доношенных и поздних недоношенных ГВ 35-36 недель отмечается повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови более 256 мкмоль/л, а у детей, родившихся до 35 недели гестации - повышение концентрации общего билирубина более 171 мкмоль/л (Уровень доказательности – В) [1,2,3].

Международные исследования, проведенные в начале 2000-х годов показали, что 95% перцентиль концентрации общего билирубина в сыворотке крови у доношенных детей в возрасте $96 \pm 6,5$ часов находился в диапазоне от 265 до 299 мкмоль/л (Уровень доказательности – В) [4,5,6]. Более высокие показатели были характерны для детей, получавших исключительно грудное вскармливание [7]. Однако, с учетом того, что в многоцентровые лабораторные исследования были включены дети, потребовавшие госпитализации для проведения фототерапии, критерии гипербилирубинемии, традиционно принятые в неонатологии, остались неизменными.

Термин «*непрямая гипербилирубинемия*» используют в тех случаях, когда это повышение обусловлено преимущественно (более чем на 80%) непрямой фракцией билирубина (Уровень доказательности – D) [8].

Желтуха - визуальное проявление повышенного уровня билирубина в крови. У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л; у недоношенных - более 120 мкмоль/л (Уровень доказательности – С) [9].

Повышение концентрации билирубина в крови у новорожденных детей и развитие желтухи может быть вызвано как физиологическими, так и патологическими причинами. К раннему появлению, прогрессирующему нарастанию и высокой интенсивности желтухи следует относиться как к симптомам потенциально опасного заболевания (Уровень доказательности – D) [8, 10, 11, 12, 13, 14].

Коды по МКБ-10

P 59 Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами

P 59.0 Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением

P 59.1 Синдром сгущения желчи

P 59.2 Неонатальная желтуха, вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени

P 59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами

P 59.9 Неонатальная желтуха неуточненная

3. Физиологическая желтуха

Основными физиологическими причинами повышения концентрации билирубина в сыворотке крови у детей в первые дни жизни являются следующие (Уровень доказательности – D) [15, 16,17].

- более высокая скорость образования билирубина, обусловленная физиологической полицитемией и более короткой продолжительностью жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70–90 дней, по сравнению со 110–120 днями у взрослых);
- функционирующий венозный проток и уменьшенная перфузия крови в пространства Диссе препятствует полноценному захвату билирубина гепатоцитами;
- сниженная активность фермента глюкуронилтрансферазы (ГТФ), обеспечивающей конъюгацию билирубина, и недостаточная концентрация У-протеина, обеспечивающего транспорт билирубина в гепатоцитах;
- исходно низкая экскреторная функция печени (1–2% от экскреторной способности печени взрослого);
- усиленная реабсорбция билирубина из тонкого кишечника вследствие высвобождения билирубина из химической связи с глюкуроновой кислотой под влиянием повышенной активности фермента бета-глюкоронидазы.

Желтуха на первой неделе жизни регистрируется у 60-80% здоровых доношенных новорожденных детей (Уровень доказательности – А) [9, 17, 18].

Для физиологической желтухи характерно:

- Удовлетворительное состояние ребенка
- Нормальные пальпаторные размеры печени и отсутствие признаков увеличения селезенки;
- Отсутствие клинико-лабораторных признаков анемии или полицитемии;
- Появление желтой окраски кожи в возрасте более 24 час жизни (при этом почасовой прирост билирубина в первые сутки составляет менее 3,4 мкмоль/л, суммарно за первые сутки - менее 85,5 мкмоль/л);
- Максимальная выраженность желтой окраски лица, туловища и конечностей на 3-4 сутки жизни; желтуха не распространяется на ладони и стопы;
- Не наблюдается патологических оттенков желтой окраски кожи (серого, зеленоватого, лимонного);
- Нормальная, соответственно возрасту, окраска стула;
- Максимальная концентрация общего билирубина не более 255 мкмоль/л; концентрация прямой фракции билирубина – не выше 34 мкмоль/л;
- Быстрое уменьшение интенсивности и распространенности желтухи после 4 суток жизни; угасание желтухи к 8-10 суткам жизни.

Примерно в половине случаев при физиологическом течении желтухи к 3-4 суткам возникает кратковременная непрямая гипербилирубинемия, которая не имеет негативных

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

клинических последствий и не требует никаких медицинских вмешательств (Уровень доказательности – D) [16 , 19].

Понятие физиологическая желтуха применимо только по отношению к доношенным и «поздним» недоношенным (ГВ 35-36 нед) новорожденным(Уровень доказательности – D) [16].

4. Непрямая гипербилирубинемия, вызванная патологическими причинами

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

Факторы, предрасполагающие к развитию патологической гипербилирубинемии у доношенных новорожденных В:

- ✓ Восточно-азиатское или средиземноморское происхождение (Уровень доказательности – В) [20, 21, 22]
- ✓ Несовместимость по АВО- или резус-фактору матери и плода (Уровень доказательности – В) [23, 24, 25, 26, 27, 28]
- ✓ Использование окситоцина в родах(Уровень доказательности – D) [29]
- ✓ Желтуха, развившаяся в первые сутки (24 часа) жизни (Уровень доказательности – В) [30, 31, 32, 33]
- ✓ Кефалогематома/экхимозы, крупные гемангиомы (Уровень доказательности – В) [20, 34, 35, 36]
- ✓ Гипогалактия при исключительно грудном вскармливании (Уровень доказательности – С) [20, 37, 38, 39]
- ✓ Нарушенное сосание/недостаточное питание (Уровень доказательности – С) [40]
- ✓ Эксикоз (патологическая убыль массы тела) (Уровень доказательности – В) [37,41]
- ✓ Полицитемия (Уровень доказательности – А) (40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50)
- ✓ Врожденные и перинатальные инфекции (Уровень доказательности – В) [51, 52, 53, 54]
- ✓ Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Уровень доказательности – В) [55 , 56, 57, 58, 59]

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

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

В свою очередь, в большинстве случаев патологической гипербилирубинемии, возникающей на первой неделе жизни, отмечается преимущественное повышение в крови непрямой фракции билирубина (Уровень доказательности – С) [60].

По ведущим патогенетическим механизмам все случаи непрямой гипербилирубинемии у новорожденных можно разделить на четыре группы: 1) обусловленные увеличением скорости продукции билирубина, 2) обусловленные замедлением конъюгации билирубина в печени 3) обусловленные повышением реабсорбции билирубина из кишечника 4) обусловленные комбинированным действием вышеперечисленных факторов. Наиболее вероятные причины, приводящие к непрямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных детей, с учетом ведущих патогенетических механизмов перечислены в таблице 3 (Уровень доказательности – С) [23, 24, 25, 26, 35, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 56, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68] .

Таблица 3
Основные причины непрямой патологической гипербилирубинемии
у новорожденных детей

ГИПЕРПРОДУКЦИЯ БИЛИРУБИНА
1. Гемолиз эритроцитов <ul style="list-style-type: none">• ГБН (по Rh-фактору, системе АВО, редким факторам);• Структурные нарушения эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз);• Эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, глутатионредуктазы, пируваткиназы, гексокиназы);• Гемоглобинопатии: дефекты структуры (серповидноклеточная анемия и др.) и синтеза глобина (талассемия) или гема (порфиринемия);• Лекарственный гемолиз (передозировка витамина К и др.).
2. Обширные кровоизлияния (кефалогематомы, субдуральные гематомы и внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния во внутренние органы, кожу)
3. Полицитемия
НАРУШЕНИЕ КОНЪЮГАЦИИ БИЛИРУБИНА
<ul style="list-style-type: none">• синдром Жильбера;• синдромы Криглера — Найяра 1-го и 2-го типа;• желтуха, обусловленная составом женского молока (синдром Люцея — Дрискола);• диабетическая фетопатия;• желтуха, вызванная грудным вскармливанием;• нарушение конъюгации, связанное с побочным действием лекарственных препаратов;• гипотиреоз

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

ПОВЫШЕНИЕ КИШЕЧНОЙ РЕАБСОРБЦИИ
Обструкция желудочно-кишечного тракта или кишечная непроходимость (при пилоростенозе, атрезиях кишечника, болезни Гиршпрунга, мекониальном илеусе или «мекониальной пробке»), парез кишечника
СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА
Ранний и поздний неонатальный сепсис. Врожденные инфекции различной этиологии (листериоз, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, гепатит В, герпес, сифилис и др.). Глубокая степень недоношенности (выраженная морфо-функциональная незрелость организма) ребенка

Ведущие патогенетические механизмы развития гипербилирубинемии во многом определяют время возникновения и степень выраженности гипербилирубинемии. Раннее распознавание конкретной причины нарушений билирубинового обмена позволяет не только прогнозировать течение желтухи, но и эффективно предупреждать осложнения, ассоциированные с гипербилирубинемией (Уровень доказательности – С) [32, 37].

Во всех случаях развития непрямой (патологической) гипербилирубинемии, обусловленных гиперпродукцией билирубина, и в части случаев, обусловленных нарушением конъюгации и реабсорбции билирубина, существует риск развития метаболического поражения ЦНС за счет потенциальной нейротоксичности неконъюгированного билирубина (Уровень доказательности – С) [11, 12, 13, 16, 69]

5. Билирубиновая энцефалопатия (Код по МКБ-10 – P57)

Нарушение структуры и функции головного мозга, обусловленное непрямой гипербилирубинемией, носит название билирубиновой энцефалопатии (БЭ) или ядерной желтухи. При использовании современных перинатальных технологий БЭ является предотвратимым состоянием (Уровень доказательности – D) [70].

Согласно литературным данным, накопленным в эру, предшествующую внедрению современных протоколов профилактики и лечения патологической гипербилирубинемии, *билирубиновая энцефалопатия (БЭ) у доношенных новорожденных* развивается в случаях превышения концентрации общего билирубина сыворотки крови порога в 342 мкмоль/л с выраженными индивидуальными различиями концентраций (от 342 до 684 мкмоль/л), при которых происходит метаболическое поражение головного мозга (Уровень доказательности – В) [71, 72, 73, 74].

В последние два десятилетия частота билирубиновой энцефалопатии в различных странах мира находится в диапазоне 0.4/100, 000 до 2.7/100,000 [75] В.

Вероятность развития билирубиновой энцефалопатии при патологической гипербилирубинемии повышается на фоне следующих факторов риска (В):

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- недоношенность или морфо-функциональная незрелость организма ребенка (Уровень доказательности – В) [41, 74, 75, 76, 77]
- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция (сепсис, менингит) (Уровень доказательности – В) [51, 52, 53, 54]
- гемолитическая болезнь новорожденного (Уровень доказательности – В) [23, 24, 25, 25, 26, 27]
- дефицит Г-6-ФДГ (Уровень доказательности – С) [80]
- гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина менее 25 г/л) (Уровень доказательности – С) [79].
- выраженный метаболический ацидоз (рН артериальной крови менее 7,15 более 1 часа) (Уровень доказательности – С) [79]
- тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по Апгар менее 4 баллов), артериальная гипотензия, апноэ, потребность в ИВЛ (Уровень доказательности – С) [79]
- гипотермия (ректальная температура менее 35 (С) (Уровень доказательности – С) [78]
- обширная травма мягких тканей в родах, массивные кефалогематомы, перивентрикулярные, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния (Уровень доказательности – С) [20, 34, 35]
- синдром полицитемии (Уровень доказательности – В) [42, 43, 44, 45, 46 , 47, 49, 50, 64]
- задержка отхождения мекония (Уровень доказательности – С) [78]
- мужской пол (Уровень доказательности – С) [32, 33]

Следует помнить, что ряд препаратов (в первую очередь антибиотиков), используемых в практике врача неонатолога могут вытеснять билирубин из связи с альбумином. Так, коэффициент вытеснения для цефазолина (антибитик, цефалоспорин 1-го поколения) составляет 1.17, для цефметазола (цефалоспорин 2-го поколения) – 2.0 , а для цефтриаксона (цефалоспорин 3-го поколения пролонгированного действия) – 3.0 (Уровень доказательности – С) [8].

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

У детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ), БЭ может возникнуть даже после умеренного повышения концентрации общего билирубина в сыворотке крови (в диапазоне 171-255 мкмоль/л) (Уровень доказательности – В) [76,82, 83, 84, 85, 86, 87].

Несмотря на попытки разработки и внедрения лабораторных методов, прогнозирования индивидуальной чувствительности мозга к билирубину, в повседневной неонатологической практике при определении риска развития БЭ ориентируются на

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

минимальные пороговые концентрации билирубина в сыворотке крови, при которых в прошлом регистрировались случаи развития ядерной желтухи. [71 73 75, 76, 82, 83, 85]. В течении билирубиновой энцефалопатии можно условно выделить 4 фазы [85]:

I.Нарастание признаков билирубиновой интоксикации: угнетение безусловно-рефлекторной деятельности – апное, апатия, вялость, сонливость, плохо сосут, может быть монотонный крик, срыгивания, рвота, “блуждающий взгляд”. При неблагоприятном течении гемолитической болезни новорожденного эти признаки в большинстве случаев появлялись на 4 день жизни и, в случаях экстренного проведения ОЗПК, носили обратимый характер (Уровень доказательности – А) [13, 86].

II.Спастическая. При неэффективном лечении появляются классические признаки ядерной желтухи: спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, “негнущимися” конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбуждение и резкий мозговой крик, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса; нистагм, апноэ, брадикардия, летаргия, иногда повышение температуры; судороги, симптом заходящего солнца. Эта фаза имеет продолжительность от нескольких дней до нескольких недель; поражение ЦНС носит необратимый характер.

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

IV.Период формирования клинической картины неврологических осложнений (после 3-5 месяца жизни): параличи, парезы, атетоз, хореоатетоз, глухота, ДЦП, задержка психического развития, дизартрия (Уровень доказательности – В) [32, 37, 41, 46, 88].

Первые две фазы заболевания являются признаком острого метаболического поражения ЦНС и обозначаются термином острая билирубиновая энцефалопатия (ОБЭ). Отдаленные неврологические нарушения, вызванные нейротоксическим действием билирубина (4 фаза), обозначаются термином хроническая билирубиновая энцефалопатия (ХБЭ) [13, 89, 90].

Развитие классических признаков ОБЭ в случаях непрямой гипербилирубинемии характерно для доношенных и поздних недоношенных (ГВ 34-36 недель) новорожденных детей (Уровень доказательности – А) [13, 89, 91]. У глубоконедоношенных детей при надпороговых значениях гипербилирубинемии характерные клинические признаки ОБЭ могут отсутствовать или маскироваться симптомами других патологических состояний, но во втором полугодии жизни у них появляются типичные признаки ХБЭ (Уровень доказательности – D) [82, 92].

С целью раннего выявления, оценки динамики и определения тяжести билирубиновой энцефалопатии у новорожденных детей Jonson L., Bhutani V.K., Karp K. et al. была предложена бальная шкала, позволяющая учитывать степень выраженности неврологических дисфункций, характеризующих ОБЭ (таблица 4) [93, 94].

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

6. Принципы профилактики БЭ

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

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

1. Клинико-anamnestический и клинико-лабораторный скрининг новорожденных детей на возможность развития или наличие патологической гипербилирубинемии (выявление группы риска).
2. Определение степени и выявление ведущего патогенетического механизма развития гипербилирубинемии.
3. Подготовка и проведение лечебных мероприятий, направленных на уменьшение концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови:
 - создание оптимальных условий медицинского ухода и, при необходимости, проведение интенсивной терапии основного и сопутствующих заболеваний;
 - фототерапия (использование оптимальных режимов);
 - в случаях недостаточной эффективности фототерапии, подготовка и проведение операции заменного переливания крови; при необходимости - создание дополнительных условий, повышающих эффективность ЗПК;
 - клинико-лабораторный мониторинг безопасности и эффективности комплекса лечебных мероприятий (до момента полного их завершения)
4. Выявление или подтверждение конкретной причины развития непрямой гипербилирубинемии, потребовавшей медицинского вмешательства; при необходимости (в диагностически сложных случаях) - продолжение дифференциально-диагностических мероприятий и лечения основного и сопутствующего заболеваний.

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

Клинико-anamnestический и клинико-лабораторный скрининг новорожденных детей на возможность развития или наличие патологической гипербилирубинемии

Клинико-anamnestические данные.

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

- новорожденные, с клиническими и/или лабораторными признаками гемолитической болезни

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- новорожденные с выраженными признаками морфофункциональной незрелости, в т.ч. глубоконедоношенные дети
- новорожденные с множественными подкожными кровоизлияниями и обширными кефалогематомами
- новорожденные, нуждающиеся в проведении реанимационной и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде, включая детей с врожденными инфекциями и неонатальным сепсисом
- новорожденные с высоким риском раннего проявления болезней обмена или наследственных гемолитических анемий (отягощенный семейный анамнез или наличие соответствующих лабораторных признаков)
- наличие в семье других детей с выраженной гипербилирубинемией, требующей лечения в неонатальном периоде

Визуальное наблюдение за временем появления и интенсивностью нарастания желтухи.

Исторически сложилось, что с целью раннего выявления гипербилирубинемии многие неонатологи ориентируются в первую очередь на изменение цвета кожных покровов [95, 96]. Безусловно, раннее появление желтухи (до 24 часов жизни), нарастание после 4 суток и сохранение более 2 недель свидетельствуют о наличии патологических причин для развития гипербилирубинемии. При этом практически всегда появление желтухи в первые 24 часа свидетельствует о гиперпродукции билирубина, вызванного патологическим гемолизом эритроцитов, а нарастание желтухи после 4 суток жизни с высокой вероятностью указывает на нарушение конъюгации билирубина в печени и его недостаточной экскреции (Уровень доказательности – В) [30, 97].

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

Первоначально желтый цвет приобретает кожа лица и туловища ребенка. Дальнейшее нарастание концентрации билирубина, независимо от причины, приводит к распространению желтухи и окрашиванию кожи конечностей. Увеличение концентрации билирубина более 255-306 мкмоль/л сопровождается прокрашиванием ладоней и стоп (Уровень доказательности – С) [95, 98].

Основываясь на этой закономерности, Kramer L.I. в 1969 году предложил выделять 5 степеней выраженности желтухи новорожденных, каждой из которых соответствует свой диапазон концентрации билирубина в сыворотке крови (рис 1.) [98]. В настоящее время эксперты РОН считают, что клиническая оценка степени выраженности желтухи на основе шкалы Крамера остаточна субъективна и требует подтверждения наличия гипербилирубинемии инструментальными и лабораторными методами. Шкала Крамера может быть использована для определения необходимости забора крови на биохимический анализ билирубина у доношенных новорожденных в тех медицинских организациях, в которых отсутствуют аппараты для чрезкожного определения билирубина (Уровень доказательности – D).

Рис 1

**Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016**

Клиническая оценка распространенности желтухи у новорожденных по Крамеру (Kramer LI).



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

При использовании шкалы Крамера с целью определения показаний к биохимическому исследованию крови на билирубин у доношенных новорожденных следует помнить, что однократная оценка по Крамеру в большинстве случаев не позволяет дифференцировать физиологическую и патологическую гипербилирубинемия. С этой точки зрения описание во врачебных дневниках желтухи с указанием кожных зон, предложенных Крамером, помогает более точно определить показания для исследований

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

крови. Желтое окрашивание 2 и 3 зон не позволяет исключить или подтвердить гипербилирубинемия, распространение желтухи на 4 и 5 кожные зоны практически всегда свидетельствует о наличии гипербилирубинемии, но не позволяет объективно оценивать вероятность развития БЭ. Таким образом, распространение желтухи на 4 и 5 зоны по Крамеру у доношенного новорожденного ребенка должно рассматриваться как показание к биохимическому исследованию крови. Вместе с тем, при ранней выписке новорожденных из акушерского стационара такой подход не позволяет прогнозировать нарастание желтухи после 3-х суток. Кроме того, шкалу Крамера нельзя применять у недоношенных и новорожденных с дефицитом массы тела. Шкала Крамера не может быть использована для оценки эффективности фототерапии (D).

Все вышеизложенное подчеркивает существенное ограничение возможностей использования визуальной оценки степени желтухи для скрининга детей, составляющих группу риска по развитию БЭ (Уровень доказательности – А) [99, 100].

Чрезкожное измерение уровня билирубина у новорожденных детей

Более объективным методом оценки скорости и степени накопления билирубина в коже ребенка, чем визуальная оценка, является чрезкожное измерение отраженного от кожи и подкожных тканей света с помощью специальных приборов (Уровень доказательности – В) [101, 102].

В настоящее время для чрезкожного измерения уровня билирубина у новорожденных в Российской Федерации используются приборы как отечественного, так и зарубежного производства (Билитест, производство «Техномедика», Россия; JM-103, производство Dräger, Германия; BiliCheck, производство «Philips», Нидерланды и др.). Использование каждого из вышеперечисленных приборов имеет свои особенности, поэтому проведение чрезкожного измерения билирубина должно выполняться в строгом соответствии с инструкцией по эксплуатации [102].

Общим для всех приборов является то, что в диапазоне концентраций общего билирубина от 100 до 255 мкмоль/л отмечается прямая линейная зависимость между показателями содержания билирубина в коже и сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных ГВ более 35 недель. При определении чрезкожными анализаторами концентраций билирубина более 255 мкмоль/л линейная зависимость между содержанием билирубина в коже и сыворотке крови уменьшается, что требует перепроверки уровня билирубинемии стандартными лабораторными методами (Уровень доказательности – В) [33, 103, 104, 105].

Особенности и ограничения чрезкожного измерения уровня билирубина, независимые от конструкции прибора: [5, 105, 106, 107, 108, 109, 110]:

- Исследование уровня билирубина чрезкожным методом показано всем доношенным новорожденным с желтухой, независимо от степени ее выраженности
- Измерение уровня билирубина должно проводиться только в области лба и/или грудины. Для определения показаний к повторному измерению или срочному определению концентрации билирубина в крови стандартными лабораторными методами могут быть использованы процентильные кривые Bhutani VK ,

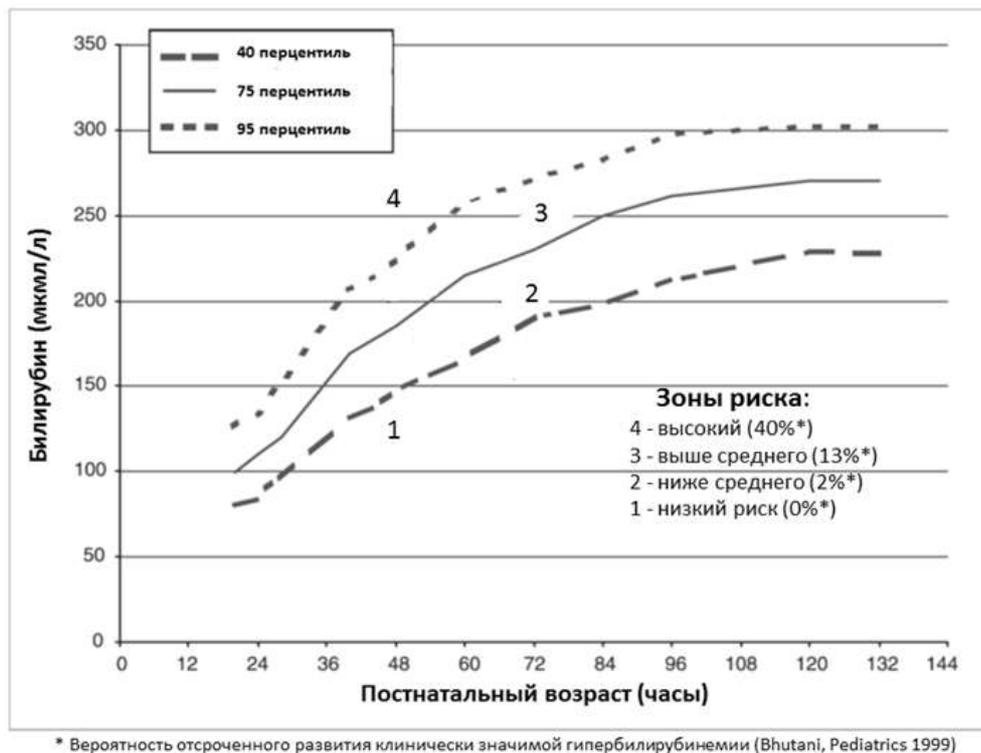
Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

Следует помнить, данный метод измерения билирубина не может быть использован после начала фототерапии (Уровень доказательности – В) [111].

Процентильные кривые уровня билирубина крови, измеренного чрезкожным методом у доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ 35-37 нед), предназначенные для определения степени риска развития патологической гипербилирубинемии, представлены на рисунке 2 [102].

Рис 2.

Процентильные кривые уровня билирубина крови, измеренного чрезкожным методом у доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ 35-37 нед)
(Bhutani VK и соавт, 1999)



При ранней выписке новорожденного из акушерского стационара целесообразно воспользоваться алгоритмом, представленном на рис 3 (мнение экспертов РОН, уровень доказательности – D).

Рациональное использование приборов для чрезкожного измерения билирубина у новорожденных детей в условиях акушерского стационара позволяет: 1) уменьшить неоправданно широкое использование забора крови на билирубин у доношенных новорожденных; 2) более объективно выделять среди клинически здоровых

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

новорожденных группу риска по развитию не прямой патологической гипербилирубинемии; 3) предотвращать раннюю выписку домой новорожденных, у которых имеется потенциальный риск отсроченного развития БЭ (Уровень доказательности – В)[14,18,97,99,101].

Рис 3.

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



Таким образом, рациональное использование приборов для чрезкожного измерения билирубина у новорожденных детей в условиях акушерского стационара позволяет: 1) уменьшить неоправданно широкое использование забора крови на билирубин у доношенных новорожденных; 2) более объективно выделять среди клинически здоровых новорожденных группу риска по развитию не прямой патологической гипербилирубинемии; 3) предотвращать раннюю выписку домой новорожденных, у которых имеется потенциальный риск отсроченного развития БЭ.

Особенности использования приборов для чрезкожного измерения билирубина у недоношенных детей

Несмотря на то, что в последнее десятилетие опубликован ряд научно-исследовательских работ, продемонстрировавших перспективность использования метода у недоношенных детей ГВ 28-34 недели (С), к настоящему времени не накоплено достаточного количества клинических данных, позволяющих рекомендовать рутинное

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

чрезкожное измерение билирубина у недоношенных детей, за исключением группы поздних недоношенных ГВ более 35 недель. При этом подходы к использованию метода практически ничем не отличаются от описанных выше для доношенных новорожденных (Уровень доказательности – А) [102, 104, 106, 107, 112].

Лабораторные методы измерения концентрации билирубина в крови у новорожденных детей

Своевременное измерение концентрации билирубина в крови у новорожденных детей имеет ключевое значение для определения медицинской тактики ведения при подозрении на патологическую желтуху. Несмотря на то, что нейротоксическим эффектом обладает в основном не прямая фракция билирубина, лечебная стратегия на первой недели жизни, независимо от причины и характера развития желтухи, строится исходя из абсолютных значений общего билирубина в крови, а не его отдельных фракций.

Стандартное лабораторное исследование концентрации билирубина в крови показано (Уровень доказательности – А) [97, 100]:

- Всем недоношенным детям ГВ менее 35 недель с желтухой
- Всем новорожденным, у которых желтуха появилась в первые 24 часа
- Новорожденным с признаками ГБН или другими известными факторами риска развития патологической желтухи
- Доношенным и поздним недоношенным детям, если уровень билирубина, определенный транскутанным методом, составил:
 - более 140 мкмоль/л в возрасте 24-48 часов
 - более 200 мкмоль/л в возрасте 48-72 часов
 - более 250 мкмоль/л в возрасте старше 72 часов.
- Всем детям, получающим фототерапию (с интервалом 12-24 в сутки)

Особенности лабораторного определения билирубина в крови

В настоящее время для определения уровня общего билирубина в плазме или сыворотке крови применяются разнообразные лабораторные методы. В большинстве случаев измерение концентрации билирубина в крови выполняют либо биохимическими методами (в основном с диазокрасителями), либо методами прямого фотометрирования плазмы (с разведением или без разведения) [96, 112]

С целью уменьшения объема исследуемой крови внедрено измерение оптической плотности плазмы капиллярной крови (так называемый «микрометод»), забор крови производится в стеклянный капилляр без дозирования, внутренний объем которого составляет примерно 30 мкл [113]. Плазма для фотометрирования получается непосредственно в капилляре на любой гематокритной центрифуге. Недостатком метода является невозможность определить фракции билирубина, а также существенное снижение точности измерения при выраженном гемолизе. Данный метод может использоваться для скрининга детей группы риска в случаях, когда невозможно использовать приборы для чрезкожного определения, с целью снижения частоты забора большего объема крови на стандартное биохимическое исследование. Однако он не может заменять стандартный

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

биохимический метод при выборе и обосновании методов интенсивной терапии непрямой (патологической) гипербилирубинемии. Его можно рассматривать в качестве вспомогательного метода лабораторного контроля за эффективностью фототерапии у детей (преимущественно недоношенных) с концентрацией билирубина в крови менее 280 мкмоль/л. Однако, в случаях, когда определяются более высокие концентрации и при любых формах гемолитической болезни новорожденного, лабораторный контроль за эффективностью лечения должен осуществляться стандартными биохимическими методами определения билирубина в сыворотке крови. Мнение экспертов? (Уровень 4)

Сопоставление точности измерения общего билирубина плазмы капиллярной крови портативными анализаторами и автоматическими биохимическими анализаторами, в которых используется биохимический метод Йендрашика, свидетельствуют о сопоставимости результатов до достижения максимальной концентрации билирубина в крови 280 мкмоль/л. Для точного определения более высоких концентраций или проверки спорных результатов исследования (например, при явном несоответствии между клинической картиной и концентрации билирубина в крови, измеренной путем прямой фотометрии) должно проводиться стандартное биохимическое исследование с диазоксидами (Уровень доказательности – D).

7. Клинико-лабораторные характеристики основных патологических причин непрямой гипербилирубинемии [23, 24, 25, 28, 51, 52, 55, 63, 114, 115, 116, 117,].

Гипербилирубинемия, обусловленная избыточным гемолизом эритроцитов.

Повышенное образование билирубина вследствие гемолиза эритроцитов может быть обусловлено иммунным конфликтом между эритроцитами матери и плода, наследственными нарушениями структуры или функции эритроцитов, гемоглобинопатиями, ятрогенными факторами (лекарственный гемолиз - высокие дозы викасола), рядом инфекционных заболеваний (врожденные инфекции – цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис; неонатальный сепсис)/

Наиболее опасной, с точки зрения развития билирубиновой энцефалопатии, причиной гипербилирубинемии является гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН).

Клинические формы ГБН подробно описаны в соответствующем протоколе.

Лабораторные критерии ГБН

- концентрация билирубина в пуповинной крови (в момент рождения) – при легких формах иммунологического конфликта по Rh и во всех случаях АВ0-несовместимости ≤ 51 мкмоль/л; при тяжелых формах иммунологического конфликта по Rh и редким факторам – существенно выше 51 мкмоль/л;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови в легких случаях – на нижней границе нормы, в тяжелых – существенно снижена;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни больше 5,1 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4 сутки в периферической или венозной крови у доношенных новорожденных; при отечной и желтушной формам она существенно выше 256 мкмоль/л;
- общий билирубин крови повышается преимущественно за счет непрямой фракции,

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- относительная доля прямой фракции (при условии отсутствия холестатических осложнений) составляет менее 20%,
- снижение концентрации гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в периферической и венозной крови в течение 1 недели жизни.

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

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

Гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационные желтухи).

Конъюгационные желтухи обусловлены преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах. К ним относятся желтухи связанные с исключительно грудным вскармливанием (при гипогалактии) и особенностями состава грудного молока (семейной транзиторной гипербилирубинемии Ариаса–Люцея–Дрискола) (при нормальном уровне лактации); желтухи, обусловленные диабетической фетопатией и врожденным гипотиреозом. Выраженные нарушения конъюгации билирубина отмечаются при ряде наследственных заболеваний: синдроме Криглера–Найяра 1-го и 2-го типов, синдроме Жильбера и др.

Конъюгационные желтухи характеризуются следующими признаками:

Динамика желтухи:

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

Особенности клинической картины:

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

Лабораторные критерии:

- концентрация билирубина в пуповинной крови (в момент рождения) – менее 51 мкмоль;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 6,8 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4 сутки в периферической или венозной крови у доношенных детей > 255 мкмоль/л,

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%;

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

Клиническая картина зависит от причины кишечной непроходимости (атрезия 12-ти перстной кишки, пилоростеноз, обструкция кишечника объемным образованием и т.п.), а также, нередко, сопутствующими симптомами обезвоживания и гипогликемии.

Лабораторные критерии сходны с критериями конъюгационной желтухи.

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

Стандартное обследование новорожденного с подозрением на патологическую желтуху:

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

8. Подготовка и проведение лечебных мероприятий, направленных на уменьшение концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови.

Общие принципы. Важным условием для профилактики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных является создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка. При этом все здоровые и условно здоровые новорожденные дети нуждаются в проведении раннего (начиная с первого часа жизни) и регулярного грудного вскармливания (Уровень доказательности – В). [118, 119].

Необходимо рекомендовать матери кормить грудью* как минимум 8 - 12 раз в сутки без ночного перерыва в течение первых нескольких дней жизни. Увеличение частоты кормления грудью снижает вероятность последующей тяжелой гипербилирубинемии у новорожденных при грудном вскармливании (Уровень доказательности – D). [38, 39]. (*Отношение к грудному вскармливанию при ГБН изложено в соответствующих клинических рекомендациях).

Дополнительное введение воды либо растворов глюкозы новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, при отсутствии признаков дегидратации, не показано. Дополнительное введение в рацион воды либо растворов глюкозы не предупреждает развитие гипербилирубинемии и не снижает уровень общего билирубина сыворотки.

В качестве крайней меры может рассматриваться временное (1-3 дня) прекращение грудного вскармливания и переход на кормление адаптированной смесью, что может

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

способствовать снижению уровня билирубина и/или повышению эффективности фототерапии в случае желтухи обусловленной составом грудного молока (Уровень доказательности – D) [38]. В случаях медицинских противопоказаний к раннему прикладыванию к груди или избыточной убыли первоначальной массы тела к 3–4 дню жизни новорожденным необходимо организовать докорм адаптированной питательной смесью.

Во всех случаях заболевания новорожденного необходимо заботиться о поддержании оптимальной температуры тела, обеспечении его организма достаточным количеством жидкости и питательных веществ, профилактике таких метаболических нарушений, как гипогликемия, гипоксемия и ацидоз.

Фототерапия

Основным методом лечения непрямой гипербилирубинемии является фототерапия. При неэффективности фототерапии и угрозе развития БЭ показано проведение обменного переливания крови (Уровень доказательности – A) [85, 120, 121, 122, 123] .

Виды фототерапии [124, 125].:

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

Проведение фототерапии в непрерывном режиме (проводится в течение суток непрерывно, допустимы лишь перерывы на кормление и манипуляции (не более 30 минут) более предпочтительно (Уровень доказательности – A) [126].

Техника фототерапии при использовании установок с традиционными и LED-источниками света [120]:

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- Обнаженный ребенок помещается в кувез или в кроватку с термоматрасом (выбор режима зависит от гестационного возраста ребенка, особенностей терморегуляции, при этом температура тела ребенка должна быть в пределах 36,6 – 37,0 С) [127 ур 1+].
- глаза ребенка и половые органы мальчиков должны быть защищены светонепроницаемым материалом.
- источник фототерапии располагается над ребенком на высоте 50-55 см, если ребенок находится в кувезе, то расстояние от верхней стенки кувеза до лампы фототерапии должно быть 5,0 см.
- фототерапия при помощи установок, не предназначенных для домашнего использования, должна проводиться в палатах для новорожденных под контролем среднего медицинского персонала
- каждые 1-2 часа фототерапии необходимо менять положение ребенка по отношению к источнику света, переворачивая его поочередно вверх животом или спиной [97 ур 1++]
- каждые 2 часа необходимо измерять температуру тела ребенка,
- при отсутствии противопоказаний необходимо сохранять кормление материнским молоком в полном объеме,
- физиологическая потребность ребенка в жидкости увеличивается на 10-20%, при невозможности увеличения объема питания проводится инфузионная терапия [118 ур 1-, 119 ур 1+]
- в процессе фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов, и показатели приборов для чрезкожного измерения билирубина
- всем детям, получающим фототерапию, необходимо ежедневно проводить биохимический анализ крови на билирубин (при угрозе билирубиновой энцефалопатии – каждые 6-12 часов); только стандартный биохимический анализ крови может служить критерием эффективности фототерапии,
- фототерапия может быть прекращена, если отсутствуют признаки патологического прироста билирубина, а концентрация общего билирубина в сыворотке крови стала ниже значений, послуживших основанием для начала фототерапии,
- через 12 часов после окончания фототерапии необходимо контрольное исследование билирубина крови,
- у некоторых детей в ответ на фототерапию может появиться аллергическая сыпь, участиться и измениться в цвете стул и появиться бронзовый оттенок кожи. Все три эффекта, как правило, бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

Показания для фототерапии и операции ЗПК у доношенных и поздних недоношенных детей (боле 35 недель гестации) *при непрямой гипербилирубинемии*, не связанной с ГБН, в раннем неонатальном периоде основываются на определении пороговых значений общей концентрации билирубина сыворотки крови в зависимости от

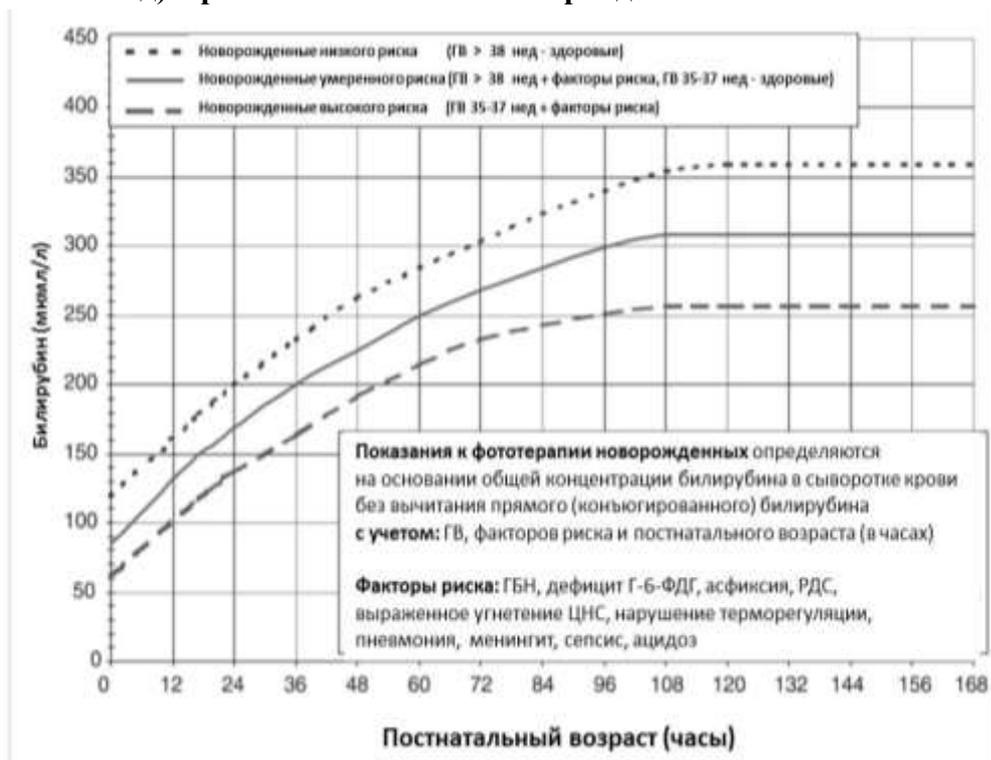
Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

постнатального возраста в часах и наличия или отсутствия факторов риска. При быстром нарастании уровня билирубина и при критической гипербилирубинемии фототерапию необходимо проводить в непрерывном режиме (Уровень доказательности – С) [131]. Во всех случаях наличия у ребенка факторов риска, повышающих вероятность развития билирубиновой энцефалопатии, фототерапию необходимо начинать при минимальных значениях билирубина. Несмотря на то, что в отдельных Европейских странах в последнее десятилетие наметилась тенденция к пересмотру (повышению) пороговых значений концентрации билирубина в сыворотке крови [126], при которых рекомендовано начало фототерапии и проведение операции ЗПК новорожденным детям, по мнению экспертов РОН, в нашей стране на данном этапе развития перинатальных технологий наиболее целесообразно использовать показания, разработанные Американской Академией Педиатрии (AAP) в 2004 году, которые в графическом виде представлены на рис 4. (Уровень доказательности – D).

При снижении концентрации общего билирубина на фоне проводимой фототерапии лечение продолжается до момента, когда при плановом биохимическом исследовании билирубина его концентрация оказывается ниже значений (насколько ниже?), явившихся показанием к началу фототерапии. Через 12 часов после завершения фототерапии должно быть проведено контрольное исследование билирубина, чтобы убедиться что ребенок не нуждается в лечении гипербилирубинемии. Продолжение фототерапии при концентрациях билирубина ниже, указанных на рис 4, является необоснованным и потенциально опасным.

Рис 4

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

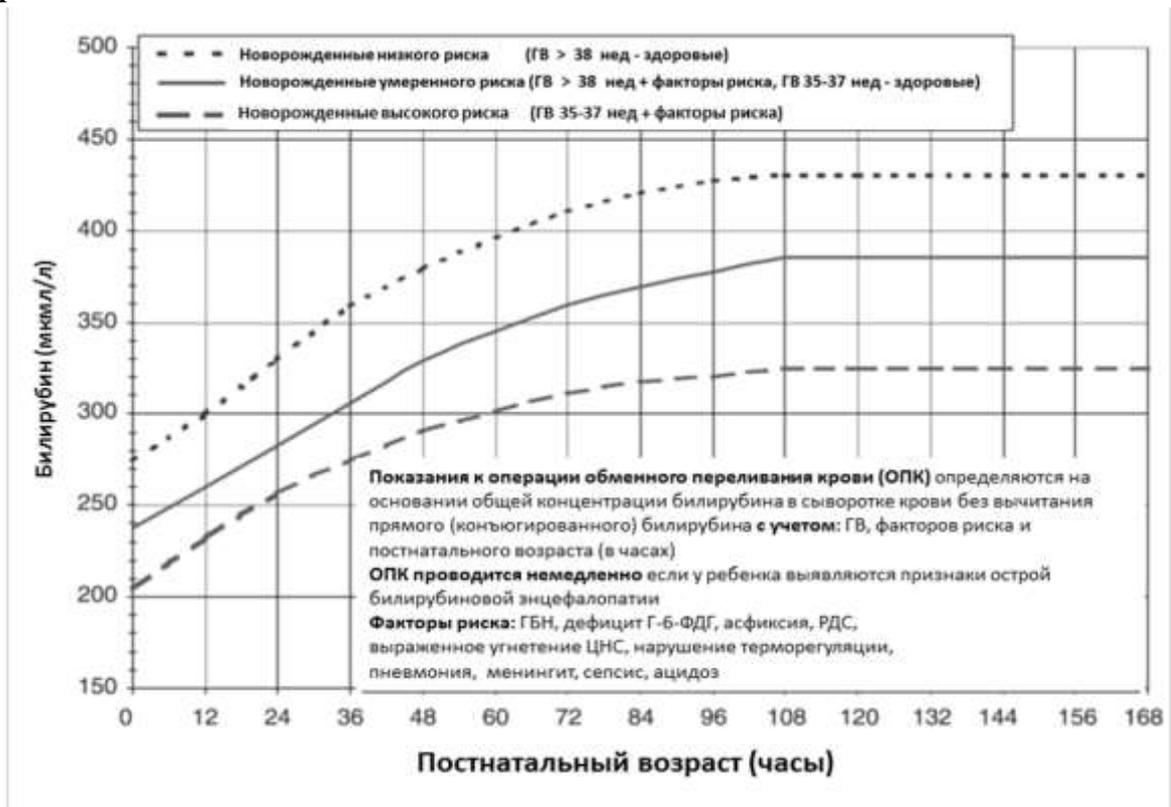


Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

После начала фототерапии, ее эффективность при непрямой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН, должна оцениваться каждые 12 часов путем измерения концентрации общего билирубина в сыворотке крови стандартными лабораторными методами. В случае неэффективности фототерапии – осуществляется подготовка и проведение операции ЗПК (Уровень доказательности – А) [14, 97, 85, 120, 122, 124]. Показания к проведению операции, разработанные Американской Академией Педиатрии (AAP) в 2004 году, представлены на рис 5. [128]

Рис 5.

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



Этапы подготовки и проведения операции [129]:

1. Обязательно получение от родителей информированного согласия на проведение ОЗПК.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

2. Манипуляцию выполняют в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ПИТН/ОРИТН) (в акушерских отделениях медицинских организаций I уровня оказания перинатальной помощи - в процедурном кабинете).
3. До начала операции у новорожденных, которые находятся в тяжелом состоянии, стандартными методами интенсивной терапии должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия и т.д.
4. ОЗПК проводит бригада, состоящая, как минимум, из двух человек: врача (неонатолога/анестезиолога-реаниматолога/педиатра) и детской медицинской сестры.
5. Обязательно в истории болезни заполняется протокол ОЗПК (прил. 1).
6. Обязательно строгое соблюдение правил асептики и антисептики.
7. Дети не должны получать энтеральное питание в течение последних 3 часов до предполагаемого начала операции.
8. В желудок перед операцией должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка.
9. Перед операцией необходимо сделать очистительную клизму.
10. В течение всего процесса подготовки к ОЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, сатурация, АД, температура тела).
11. Донорская кровь и (или) ее компоненты при ОЗПК переливаются из расчета 150-170 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170-180 мл/кг для недоношенного (пример расчета объема замещения представлен в приложении 2).
12. Соотношение эритроцитарной массы/взвеси и свежемороженой плазмы составляет 2 : 1.
13. Согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» при трансфузии (переливании) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов новорожденным:
 - переливаются эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);
 - при подборе компонентов донорской крови для трансфузии (переливания) учитывается, что мать является нежелательным донором свежемороженой плазмы для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитсодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- наиболее предпочтительной является трансфузия негативного по цитомегаловирусу эритроцитосодержащего компонента;
- не допускается переливание свежезамороженной плазмы вирус (патоген) инактивированной реципиентам детского возраста, находящимся на фототерапии.
- Для заменного переливания крови используются эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки компонента.
- Подбор компонентов донорской крови осуществляется в соответствие с группой крови и резус-фактором реципиента

Техника проведения ОЗПК:

- уложить ребенка в заранее согретую открытую реанимационную систему с сервоконтролем;
- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;
- установить пупочный катетер с присоединенным к нему заранее тройником со строгим соблюдением правил асептики и антисептики и зафиксировать его;
- при наличии противопоказаний для катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену;
- компоненты донорской крови предварительно необходимо согреть до температуры 36-37⁰ С;
- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для биохимического исследования на уровень билирубина;
- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;
- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов крови) зависит от массы тела ребенка, ГВ и тяжести состояния ребенка (у доношенных - 10-20 мл/кг, у недоношенных – 5-10 мл/кг под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек);
- скорость одного замещения – 3-4 мл/мин;
- на 2 шприца эритроцитарной массы вводится 1 шприц свежезамороженной плазмы;
- после каждых 100 мл замещающей среды (эритроцитарной массы и плазмы) ввести 1,0-2,0 мл 10% раствора глюконата кальция или 0,5 мл 10% раствора хлористого кальция, предварительно разведенных в 5,0 мл 5 % глюкозы (только между шприцами с эритроцитарной массой!);
- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

– в результате операции (с учетом крови, взятой на биохимическое исследование) суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка.

NB! О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем 2-х кратное снижение билирубина к концу операции.

Ведение ребенка в послеоперационном периоде:

- Продолжить мониторинг витальных функций;
- Энтеральное питание начинать не ранее, чем через 3-4 часа после ОЗПК;
- Продолжить фототерапию;
- Продолжить поддерживающую и симптоматическую терапию;
- Удаление пупочного катетера сразу после операции не рекомендуется в связи с вероятностью повторного проведения ОЗПК;
- Контроль уровня билирубина выполняется через 12 часов после ОЗПК, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 24 часа до 7 суток жизни;
- Контроль гликемии через 1 час после ОЗПК, далее по показаниям;
- Согласно Приказу МЗ РФ №183н после окончания трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов донорский контейнер с оставшейся донорской кровью и (или) ее компонентами (5 мл), а также пробирка с кровью реципиента, использованная для проведения проб на индивидуальную совместимость, подлежат обязательному сохранению в течение 48 часов при температуре 2-6⁰ С в холодильном оборудовании.

В процессе операции ЗПК и в раннем послеоперационном периоде возможно развитие следующих **осложнений** (Уровень доказательности – С) [130, 132, 133, 134].

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы:
 - аритмия;
 - объемная перегрузка;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - остановка кровообращения.
2. Гематологические:
 - передозировка гепарина;
 - нейтропения;
 - тромбоцитопения;
 - реакция «трансплантат против хозяина».
3. Инфекционные:
 - бактериальные и вирусные инфекции.
4. Метаболические:
 - ацидоз;
 - гипокальциемия;

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

- гипогликемия;
 - гиперкалиемия;
 - гипернатриемия.
5. Сосудистые:
- эмболии;
 - тромбозы;
 - некротизирующий энтероколит;
 - портальная гипертензия;
 - перфорация сосудов пуповины.
6. Системные:
- гипотермия.

Важно отметить, что показания к фототерапии и операции ЗПК, содержащиеся в рекомендациях ААР 2004 года, определяют тактику ведения только доношенных и поздних недоношенных детей ГВ более 35 недель, и ограничены ранним неонатальным периодом. В связи с недостаточностью объективных данных об условиях, при которых БЭ может возникнуть у новорожденных после окончания первой недели жизни, большинство экспертов РОН предлагает расширить действие этих рекомендаций до конца неонатального периода. Вместе с тем у доношенных детей с наследственными нарушениями обмена (например, с синдромом Криглера-Найара – см. ниже), нуждающихся в длительном проведении фототерапии, показания к операции ЗПК должны определяться консилиумом специалистов с учетом патогенеза заболевания и индивидуальной реакции ЦНС ребенка на хроническую непрямую гипербилирубинемия (Мнение экспертов РОН, уровень доказательности – D).

Показания к фототерапии и операции ЗПК у недоношенных детей

До 2007 года в нашей стране не было общепринятых показаний к лечению непрямой гипербилирубинемии у недоношенных и глубоконедоношенных детей. Национальное руководство по неонатологии (2007, 2013) предлагает для определения показаний к фототерапии и операции ЗПК ориентироваться на массу тела новорожденных. Вместе с тем, в прошедшее десятилетие были накоплены и обобщены клинические данные, позволившие составить рекомендации по лечению непрямой гипербилирубинемии недоношенных с учетом их ГВ (В) .

В настоящее время эксперты РОН для определения показаний к фототерапии и операции ЗПК у недоношенных, с учетом ГВ и дополнительных факторов риска рекомендует использовать модифицированные рекомендации ААР (Уровень доказательности – В) [126] Рис. 6,7.

Рис 6.

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

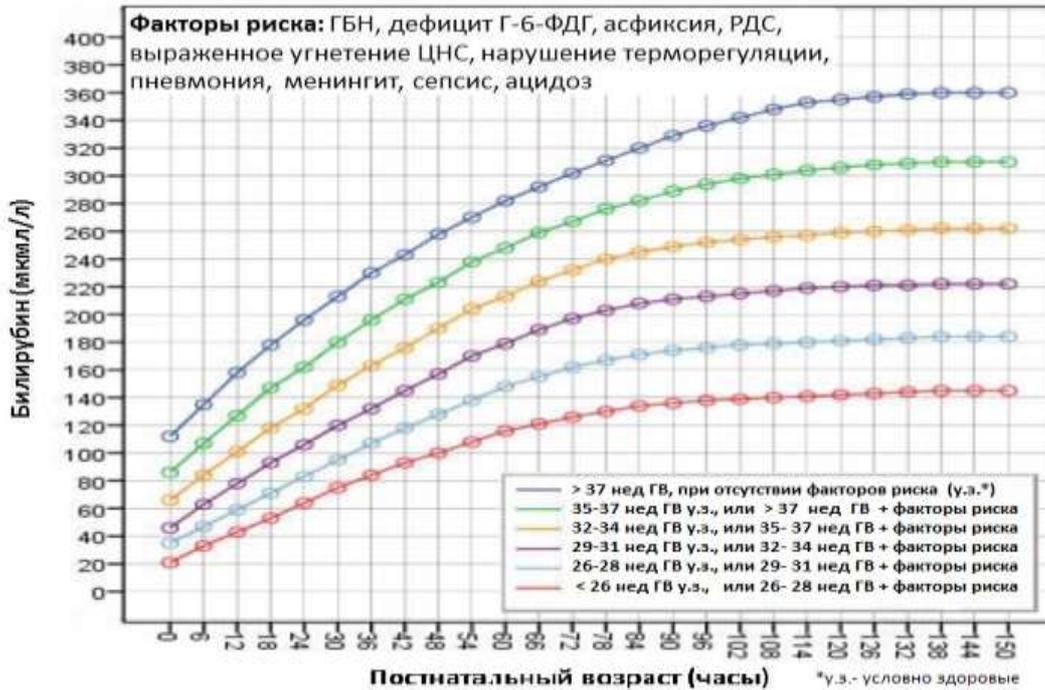
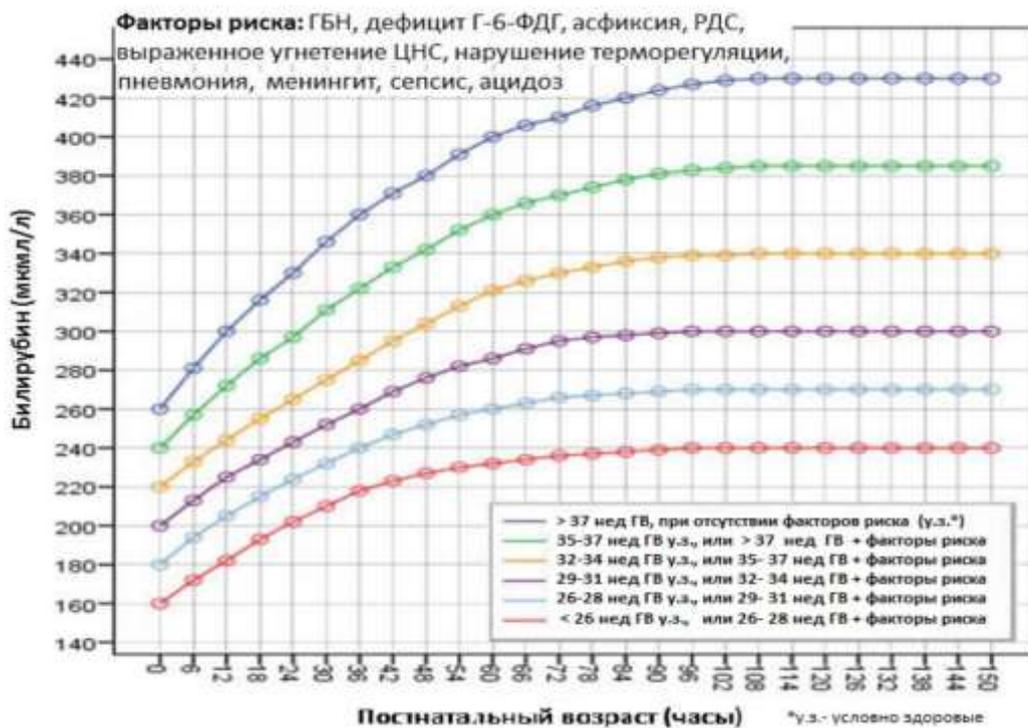


Рис 7

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



Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

Вместе с тем, учитывая высокий риск осложнений операции ЗПК у глубоконедоношенных детей, окончательное решение проведения операции у детей, родившихся ранее 32 недели гестации должен принимать консилиум врачей-специалистов (Мнение экспертов РОН, уровень доказательности – D).

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

1) Инфузионная терапия имеет ограниченные показания при гипербилирубинемии. Токсическим действием обладает непрямо жирорастворимый билирубин, и его уровень не может быть снижен введением дополнительных водных растворов. Дополнительная инфузия водного раствора 5-10% глюкозы новорожденным с гипербилирубинемией показана только при развитии эксикоза на фоне интенсивной фототерапии, парентеральное введение жидкости может определяться другими показаниями (рвота, патологическая потеря жидкости, др.) (Мнение экспертов РОН, уровень доказательности – D).

2) Включение в программу инфузионной терапии свежемороженой донорской плазмы и альбумина при гипербилирубинемии не рекомендуется и не оправдано с позиции доказательной медицины. Данные препараты должны применяться по строгим показаниям; (Уровень доказательности – B) [136].

3) Назначение фенобарбитала. Значимая индукция ферментов печени происходит не ранее 3 дней от момента его назначения, чаще к концу первой недели жизни. Кроме того, при лечении желтухи фенобарбиталом возникают нежелательные эффекты в виде вялости, угнетения дыхания и снижения активности сосания. По этим причинам в течение последних 15-20 лет фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии не применяется (Уровень доказательности – A) [139].

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

10. Условия выписки из стационара доношенных новорожденных с непрямо гипербилирубинемией

Условия выписки доношенных новорожденных, получавших фототерапию по поводу непрямо гипербилирубинемии, не связанной с ГБН:

- удовлетворительное общее состояние,
- снижение интенсивности желтухи в динамике,
- концентрация билирубина сыворотки крови менее той, которая требует лечения спустя 12 и более часов после окончания фототерапии,
- в случае ранней выписки необходимо ориентироваться на центильную кривую Bhutani VK (см. выше) и учитывать реальные возможности педиатрической службы

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

региона обеспечить динамическое наблюдение за новорожденным ребенком после выписки из стационара.

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

11. Особенности наблюдения на амбулаторном этапе за новорожденным с непрямой гипербилирубинемией.

Наиболее опасным периодом с точки зрения риска развития БЭ является первые 7 дней жизни (Уровень доказательности – В) [135]. В данном случае тактика наблюдения и лечения ребенка не отличается от таковой в условиях стационара (см. выше). У детей старше 7 дней жизни риск БЭ уменьшается, однако недостаточно объективных данных для изменения показаний к лечению в позднем неонатальном периоде (Мнение экспертов РОН, уровень доказательности – D).

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

- Анамнестические данные
 - Наличие указаний на патологическую желтуху в неонатальном периоде в семье и/или синдрома Жильбер
- Клинические данные:
 - степень выраженности желтухи, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи
 - вид вскармливания, динамика веса
 - наличие срыгиваний и/или рвот, кратность стула
- Клинический анализ крови
- Биохимия крови, включающая билирубин и его фракции, печеночные тесты: АЛТ, АСТ, ГГТ
- Гормоны крови: Т4 св, ТТГ

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

Наличие косвенных признаков гемолиза эритроцитов у ребенка (снижение концентрации гемоглобина и уменьшение количества эритроцитов, повышение числа ретикулоцитов на фоне, увеличения размеров селезенки и печени) свидетельствует о гемолитическом генезе желтухи (рис). Дополнительное диагностическое значение при этом имеют сроки появления желтухи. Для ГБН характерно раннее развитие желтухи — в

течение первых 24 часов жизни, — тогда как при наследственных гемолитических анемиях желтуха появляется не ранее 2–3-х суток жизни, а может возникать и в более поздние сроки

12. Клиническая характеристика наиболее частых причин патологической непрямой гипербилирубинемии, возникающей в позднем неонатальном периоде.

Конъюгационные желтухи.

Желтуха, связанная с составом грудного молока наблюдается у 0,5–2,5% здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании. Ее развитие связывают с повышенным содержанием метаболитов прогестерона (3 α -20 β -прегнандиола, 5 β -прегнан-3 α , 20 β -диол) и неэстерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, которые конкурентно ингибируют глюкуронилтрансферазу, наличием глюкуронидазы, высокой активностью фермента липопротеинлипазы в молозиве и грудном молоке. Часто этот вариант гипербилирубинемии ассоциирован с приемом гормональных препаратов и некоторых других лекарственных средств во время беременности, стимуляцией родовой деятельности [137]. Не исключено влияние длительного, в течение всей беременности, приема поливитаминов. В отличие от детей с физиологической желтухой, у новорожденных с желтухой, связанной с составом грудного молока, наблюдается более высокая концентрация НБ в крови к 4–6 дням жизни, которая продолжает нарастать, достигая пика к 10–15 дням жизни. Состояние ребенка при этом удовлетворительное, отмечается хорошая прибавка в весе. Если ребенок продолжает получать грудное молоко, желтуха держится 4–6 недель и затем начинает постепенно ослабевать. Уровень НБ в крови нормализуется к 16-й неделе жизни. Прекращение грудного вскармливания на 48-72 часа способствует быстрому снижению концентрации НБ, как правило, не менее чем на 40%. После возобновления кормления грудью матери НБ может повыситься, но он не достигает исходного уровня и в дальнейшем постепенно снижается. Таким образом, кратковременная отмена грудного вскармливания имеет диагностическое значение при данном варианте гипербилирубинемии. Вместе с тем, длительная отмена грудного молока с целью полной нормализации билирубина нецелесообразна, так как в большинстве случаев уровень билирубина не превышает 340 мкмоль/л.

Транзиторная семейная гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люцея — Дрискола) является разновидностью желтухи, связанной с составом грудного молока, так как механизм ее развития связывают с наличием неидентифицированного фактора, ингибирующего ферментную систему трансферазы глюкуроновой кислоты в грудном

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

молоке [137]. Желтуха появляется с первых дней жизни, имеет тенденцию к прогрессивному нарастанию и затяжному течению. Уровень НБ в крови может превышать 340 мкмоль/л, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и лечения. Отмена грудного вскармливания на 2-3 дня способствует снижению уровня билирубина и, следовательно, имеет диагностическое значение. Исследование химического состава грудного молока может позволить дифференцировать данный вариант гипербилирубинемии с другими желтухами, связанными с составом грудного молока, что не является принципиальным с практической точки зрения.

В основе желтухи, обусловленной исключительно грудным вскармливанием, лежит первоначально недостаточный объем питания, что способствует усилению липолиза и, как следствие, повышению в крови неэстерифицированных жирных кислот, нарушающих процесс захвата билирубина гепатоцитом и подавляющих активность глюкуронилтрансферазы [138]. Вторым фактором, способствующим гипербилирубинемии, является замедление пассажа по кишечнику и, как следствие, повышение реабсорбции билирубина. Этот вариант желтухи отмечается у детей, находящихся на грудном вскармливании в период становления лактации и не получающих должный объем питания. Как правило, первоначальная потеря веса составляет 8–10% и более; общее состояние ребенка не страдает. По мере увеличения объема кормления нормализуются обменные процессы, восстанавливается пассаж по кишечнику и купируется желтуха. Желтуха, обусловленная грудным вскармливанием, встречается примерно у 12% детей, получающих исключительно грудное молоко. Она появляется на 2–4-е сутки жизни, пик приходится на 3–6-й день, купируется к концу первого месяца жизни при условии нормализации веса. В случае большой потери веса у детей на исключительно грудном вскармливании – необходимо обеспечить докорм ребенка

При отсутствии самостоятельного стула, рекомендации по его восстановлению (изменения характера вскармливания, газоотводные трубочки, свечи, клизмы и т.д.)

Конъюгационная желтуха при гипотиреозе [140]. Гормоны щитовидной железы регулируют активность глюкуронилтрансферазы и, следовательно, их дефицит может стать причиной нарушения конъюгации билирубина. Подтверждением диагноза является низкий уровень Т3, Т4 и повышение ТТГ в крови.

Наследственные формы конъюгационных желтух. _

Синдром Жильбера [2] — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу (подобная аномалия есть у одного из родителей) и связанное с

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

нарушением захвата билирубина синусоидальной мембраной гепатоцита. Одновременно отмечается и некоторое снижение активности глюкуронилтрансферазы печени — до 50% от нормы. Частота этого синдрома в популяции составляет от 2 до 6%. Желтуха обычно выражена умеренно, в пределах 80–120 мкмоль/л, случаев ядерной желтухи не описано, общее состояние детей не нарушается. Клинические проявления могут отмечаться со 2–3-х суток жизни, причем интенсивность желтухи может меняться каждые 3–5 недель. С диагностической целью может быть использован фенобарбитал в терапевтической дозе 5 мг/кг/сут коротким курсом в течение 3 дней: характерно снижение билирубина на 50–60%, что позволяет с высокой вероятностью предположить данный синдром. Дополнительное диагностическое значение имеет анализ родословной, свидетельствующий о синдроме Жильбера в семье. Подтверждение диагноза возможно на основании генетического тестирования.

Синдром Криглера—Найяра [67,68] — наследуемая негемолитическая желтуха с повышением уровня НБ вследствие врожденной недостаточности глюкуронилтрансферазы. Механизм желтухи при синдроме Криглера — Найяра сводится к полной или почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин. Известны две генетически гетерогенные формы данного синдрома и в связи с этим выделяют 2 типа. Синдромом Криглера — Найяра *1 типа* передается по аутосомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с 15–50-кратным превышением нормального уровня НБ сыворотки крови, которая во случаях (без лечения) сопровождается прокрашиванием ядер мозга, т. е. развитием ядерной желтухи. При этой форме гипербилирубинемия, как правило, развивается в течение первых дней после рождения и сохраняется всю жизнь. Назначение фенобарбитала с целью стимуляции глюкуронилтрансферазы печени не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина. Диагноз устанавливается на основании прогрессивного нарастания уровня непрямого билирубина, не связанного с гемолизом эритроцитов, и отсутствия эффекта от приема фенобарбитала. Подтверждается молекулярно-генетическими методами. Использование фототерапии является наиболее эффективным методом консервативного лечения детей раннего возраста, позволяющим несколько снизить уровень билирубина и зафиксировать его на некоторое время. В течение первых 10 дней жизни оптимально постоянное проведение фототерапии с целью поддержания уровня билирубина ниже 340 мкмоль/л. В дальнейшем чувствительность гематоэнцефалического барьера снижается, в связи с чем уровень билирубина может подниматься выше 340 мкмоль/л, но, по-видимому, не более чем до 500 мкмоль/л, поэтому

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

продолжительность фототерапии может быть уменьшена до 10–16 часов в сутки. К сожалению, у детей старше месячного возраста нет однозначного мнения об уровне билирубина, который является токсичным. Имеющиеся в литературе данные имеют широкий диапазон колебаний — от 500 до 800 мкмоль/л. Наш собственный опыт наблюдения ребенка с синдромом Криглера — Найяра I типа свидетельствует о повышении билирубина до 650 мкмоль/л без развития признаков билирубиновой энцефалопатии. Радикальным методом лечения служит трансплантация печени или гепатоцитов. В urgentных ситуациях, при высоком риске развития билирубиновой энцефалопатии, показано проведение операции ОПК или плазмафереза.

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

Желтуха, обусловленная повышенной реабсорбцией билирубина в кишечнике.[141]

Следует помнить, что патологическая непрямая гипербилирубинемия может быть вторичной вследствие повышения реабсорбции билирубина в кишечнике может быть обусловлено обструкцией желудочно-кишечного тракта или кишечной непроходимостью при пилоростенозе, болезни Гиршпрунга, мекониальном илеусе, при парезах кишечника и др.. Исключение врожденных и приобретенных заболеваний желудочно-кишечного тракта должно входить в план дополнительного обследования ребенка с поздней или «затянувшейся» желтухой.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

13. Заключение.

Непрямая гипербилирубинемия является одним из наиболее частых транзиторных и патологических состояний, требующих повышенного внимания врачей-неонатологов и педиатров. Подробное описание этиологии и патогенеза желтух новорожденных, а также принципов дифференциальной диагностики и лечения, представлено в медицинских учебниках и врачебных руководствах наших великих учителей и наставников – В.А.Таболкина, Г.М.Савельевой, Н.П.Шабалова, Н.Н.Володина, Сидельниковой В.М. А.Г.Антонова, Г.В.Яцык [142-147].

Представленные клинические рекомендации, основанные на последних достижениях перинатальной медицины, направлены в первую очередь на достижение двух основных целей: 1) повышение эффективности предупреждения билирубиновой энцефалопатии у доношенных и недоношенных новорожденных детей; 2) уменьшение числа инвазивных и потенциально опасных медицинских вмешательств у новорожденных детей, сокращение необоснованных госпитализаций новорожденных.

Члены рабочей группы будут признательны за любые конструктивные замечания и предложения, направленные на совершенствование подходов к профилактике и лечению патологических непрямых гипербилирубинемий у новорожденных.

Электронная версия данного документа доступна на сайте Российского общества неонатологов (РОН) – [www. neonatology.pro](http://www.neonatology.pro)

14. Список литературы:

1. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, et al. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:393.
2. Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet* 2000;356:652.
3. Gomella TL, Cunningham MD *Neonatology: Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs*. 7th Edition. 2013
4. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104:1198.
5. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6.
6. Maisels MJ, Fanaroff AA, Stevenson DK, et al. Serum bilirubin levels in an international, multiracial newborn population. *Pediatr Res* 1999;45:167A.
7. Ryan AS, Wenjun MS, Acosta A Breastfeeding continues to increase into the new millennium. *Pediatrics* 2002; 110:1103.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

8. Cashore WJ, Gartner LM, Oh W, et al. Clinical application of neonatal bilirubin-binding determinations: current status. *J Pediatr* 1978;83:827.
9. Keren R, Tremont K, Luan X, et al. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F317.
10. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, et al. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest* 1971 ;50:1.
11. Ahdab-Barmada M. The neuropathology of kernicterus: definitions and debate. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:75.
12. Turkel SB. Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990;17:381.
13. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA W.B. Saunders, 2008:619
14. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani V, et al. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006; 117:474.
15. Bellarosa C, Muchova L, Vitek L, et al. Bilirubin metabolism and transport. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill, 2012:55.
16. Hansen TWR, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill, 2012:65
17. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110(4).
18. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, et al. Pre-discharge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J. Pediatrics* 1999;103:6–14.
19. Brodersen R. Binding of bilirubin to albumin. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 11:305
20. Maisels MJ, Newman TB. The epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill, 2012:97
21. Watchko JF, Lin Z. Genetics of neonatal jaundice. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill, 2012:1.
22. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, et al. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics* 2002; 110:61.
23. Bowman JM. The management of alloimmune fetal hemolytic disease. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:23.
24. Koenig JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. In: Christensen RD, ed. *Hematologic problems of the neonate*. Philadelphia, PA W.B. Saunders Co., 2000:185.
25. Bowman JM. Immune hemolytic disease. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Hematology of infancy and childhood*, 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1998:54.
26. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1998;339:1775.
27. Rath MEA, Smits-Wintjens VE, Walther FJ, et al. Hematological morbidity and management in neonates with hemolytic disease due to red cell alloimmunization. *Early Hum Dev* 2011;87:583.
28. Ozolek J, Watchko J, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatrics* 1994; 125:87.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

29. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In: Sinclair JC, Bracken MB, eds. *Effective care of the newborn infant*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1992:507.
30. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1244.
31. Knudsen A. Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:217.
32. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, et al. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, IMA 140.
33. Maisels MJ, DeRidder JM, Kring EA, et al. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2009; 29:612.
34. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:824.
35. Amato M, Fouchere JC, von Muralt G. Relationship between peri-intraventricular hemorrhage and neonatal hyperbilirubinemia in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 1987;4:275.
36. Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics* 1998; 102:225 (supplement).
37. Keren R, Luan X, Friedman S, et al. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics* 2008; 121 :e170.
38. Bertini G, Dani C, Trochin M, et al. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001;107.
39. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates. *Pediatrics* 1990;86:171.
40. Gartner U, Goeser T, Wolkoff AW. Effect of fasting on the uptake of bilirubin and sulfobromophthalein by the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1997; 113:1707.
41. Maisels MJ, Kring EA. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101:995.
42. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2):CD004074.
43. Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, et al. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics* 1972;49:406.
44. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, et al. Neonatal hyperviscosity: randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on longterm outcome. *Pediatrics* 1985;75:1048
45. Goldberg K, Wirth FH, Hathaway WE, et al. Neonatal hyperviscosity II. Effect of partial plasma exchange transfusion. *Pediatrics* 1982;69:419.
46. Ultee CA, van der Deure J, Swart J, et al. Delayed cord clamping in preterm infants delivered at 34-36 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F20.
47. Frishberg Y, Zelicovic I, Merlob P, et al. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. *IsrJ Med Sci* 1989;25:28.
48. Jahrig D, Jahrig K, Striet S, et al. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;360:101.

49. Jahrig D, Jahrig K, Striet S, et al. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;360:101.
50. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989;83:1029.
51. Chavalitdhamrong P-O, Escobedo MB, Barton LL, et al. Hyperbilirubinemia and bacterial infection in the newborn. *Arch Dis Child* 1975;50:652.
52. Linder N, Yatsiv I, Tsur M, et al. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. *J Perinatol* 1988;8:325.
53. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 6.
54. Maisels MJ, Newman TB. Neonatal jaundice and urinary tract infections. *Pediatrics* 2003; 112:1213.
55. Kaplan M, Hammerman C. Hemolytic disorders and their management. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill, 2012:145.
56. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates: a potential cause for concern in North America. *Pediatrics* 2000; 106:1478.
57. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics* 2001; 108:956.
58. Kaplan M, Beutler E, Vreman HJ, et al. Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. *Pediatrics* 1999; 104:68.
59. Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, et al. Differing pathogenesis of perinatal bilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient versus normal neonates. *Pediatr Res* 2001;50:532.
60. Bender GJ, Cashore WJ, Oh W. Ontogeny of bilirubin-binding capacity and the effect of clinical status in premature infants born at less than 1300 grams. *Pediatrics* 2007; 120:1067.
61. Ross ME, Waldron PE, Cashore WJ, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: de Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. *Neonatal hematology, pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems*, 2nd ed. Cambridge UK: Cambridge University Press, 2013:65.
62. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte metabolism and shape. In: Christensen RD, ed. *Hematologic problems of the neonate*. Philadelphia, PA W.B. Saunders Co, 2000:209.
63. Christensen RD, Henry E. Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2010; 125:120.
64. Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW, et al. Developmental and neurologic sequelae in the neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982;69:426.
65. Watchko JF, Daood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. *Semin Neonatol* 2002;7:143.
66. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111:886.
67. Job H, Hart G, Lealman G. Improvements in long term phototherapy for patients with Crigler-Najjar syndrome type I. *Phys Med Biol* 1996;41 (11):2549.
68. Fox IJ, Roy-Chowdhury J, Kaufman SS, et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998;338:1422.
69. Vaz AR, Delgado-Esteban M, Brito MA, et al. Bilirubin selectively inhibits cytochrome c oxidase activity and induces apoptosis in immature cortical neurons: assessment of the protective effects of glycoconjugated cholic acid. *J Neurochem* 2010; 112:56.
70. Wennberg RP. Cellular basis of bilirubin toxicity. *NY State J Med* 1991 ;91:493

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

71. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991 ;88:828.
72. Maisels MJ, Newman TB. Bilirubin and neurological dysfunction—do we need to change what we are doing? *Pediatr Res* 2001;50(6):677.
73. Grimmer I, Berger-Jones K, Buhner C, et al. Late neurological sequelae of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates. *Acta Paediatr* 1999;88:661.
74. Heimler R, Sasidharan P. Neurodevelopmental and audiological outcome of healthy term newborns with moderately severe non-haemolytic hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health* 2010;46:588.
75. Watchko JF, Tiribelli C., *N Engl J Med*. 2013 Nov;369(21):2021-30. Bilirubin-induced neurologic damage--mechanisms and management approaches.
76. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatr Res* 2009; 123:e1052
77. Huang M-J, Kua K-E, Teng H-C, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004;56:682.
78. Cottrell BH, Anderson GC. Rectal or axillary temperature measurement: effect on plasma bilirubin and intestinal transit of meconium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:734
79. Knudsen A. The influence of the reserve albumin concentration and pH on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns. *Early Hum Dev* 1991 ;25:37.
80. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, et al. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *J Perinatol* 2013;33:499.
81. Robertson A, Carp W, Broderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand* 1991 ;80:1119.
82. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birth weight infants—pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F455.
83. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:725.
84. DeVries KL, Lary S, Dubowitz LMS. Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high-risk low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;76:351.
85. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 2008;359:1885.
86. Wagle S., Deshpande P.G., Itani O., Windle M.L., Clark D.A., Wagner C.I. Rosenkrantz T. Hemolytic Disease of Newborn. Updated: Sep 26, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/974349>
87. Amin SB, Charafeddine L, Guillet R. Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants. *J Perinatol* 2005;25:386.
88. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, et al. Auditory and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:703.
89. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York, NY: McGraw Hill, 2012:229.
90. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:157.
91. Ip S, Glick S, Kulig J, et al. Management of neonatal hyperbilirubinemia. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication, 200303.
92. Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: past, present and future. *Pediatrics* 1992;90:707.

93. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. Bind—a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics* 1999;104:746.
94. Johnson L1, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol.* 2009 Feb;29 Suppl 1:S25-45. doi: 10.1038/jp.2008.211.
95. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breast-fed infants. *Pediatrics* 2014. doi: 10.1542/peds.2013- 4299
96. Davis AR, Rosenthal P, Escobar G, et al. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *J Pediatr* 2011; 158:562.
97. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani V, et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297.
98. Kramer LI. Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn. *Amer J Dis Child.* 1969; 118: 454-458
99. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124(4):1193.
100. Jaundice in newborn babies under 28 days. Neonatal jaundice. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010;
101. Bhutani VK, Stark AR et al. Predischarge Screening for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Identifies Infants Who Need Phototherapy. Department of Neonatal and Developmental Medicine, Lucile Packard Children's Hospital, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford. Copyright ©2012
102. DeLuca D, Engle W, Jackson G. Transcutaneous bilirubinometry: hepatology research and clinical developments. New York: Nova Biomedical, 2013.
103. Schumacher R. Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests: "The rightjob for the tool". *Pediatrics* 2002; 110:407.
104. Maisels MJ, Newman TB. Prevention, screening, and postnatal management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate.* New York: McGraw Hill, 2012:175.
105. Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, et al. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr* 2009; 98:1909.
106. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, et al. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 132:871.
107. De Luca D, Jackson GL, Tridente A, et al. Trans cutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(11):1054.
108. Poland RL, Hartenberger C, McHenry H, et al. Comparison of skin sites for estimating serum total bilirubin in in-patients and out-patients: chest is superior to brow. *J Perinatol* 2004;24:541.
109. Yaser A, Tooke L, Rhoda N. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site. *J Perinatol* 2014;34:209.
110. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of 35 or more weeks' of gestation. *Pediatrics* 2006; 117:1169.
111. Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr* 2003;92:327.
112. Brumbaugh JE, Gourley GR. Bilirubin and its various fractions. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care ofthe jaundiced neonate.* New York: McGraw Hill, 2012:41.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

113. Eidelman AI, Schimmel MS, Algur N, et al. Capillary and venous bilirubin values: they are different—and how! *Am J Dis Child* 1989;143:642.
114. Glader B, Allen GA. Neonatal hemolysis. In: de Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. *Neonatal hematology, pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems*, 2nd ed. Cambridge UK: Cambridge University Press, 2013:91.
115. Herschel M, Karrison T, Wen M, et al. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-Incompatible but direct antiglobulin testnegative neonates. *Pediatrics* 2002; 110:127.
116. Maisels MJ, Kring E. The contribution of hemolysis to early jaundice in normal newborns. *Pediatrics* 2006; 118:276.
117. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31.
118. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2005;147:781.
119. Boo NY, Lee H-T. Randomized controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:151.
120. M. Jeffrey Maisels, M.B., B.Ch., and Antony F. McDonagh, Ph.D. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
121. Maisels MJ, Newman TB. Phototherapy and other treatments. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill, 2012:195.
122. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889.
123. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, et al. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007; 120:27.
124. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn. Technical report: phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128:e1046.
125. Maisels MJ, Kring EA, DeRidder J. Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *J Perinatol* 2007;27:565.
126. Subcommittee on hyperbilirubinaemia, American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2004, 114(1): 297-316.
127. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32:660.
128. Clinical practice guideline : Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant > 35 weeks of gestation *Pediatrics* 2004(July); 114:297
129. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:169
130. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114:e 130.
131. Rubaltelli FF, Zanardo V, Granati B. Effect of various phototherapy regimens on bilirubin decrement. *Pediatrics* 1978;61:838.

Проект клинических рекомендаций РОН
Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей
с непрямой гипербилирубинемией 24.10.2016

132. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:e7.
133. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:169
134. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004; 144:626
135. Norwegian guidelines for management of neonatal jaundice. Reproduced from Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr.* 2011;100:499-505 455, 456, 376
136. Smits-Wintjens V.E.H.J., Walther F.J., Lopriore E. Rhesus haemolytic diseases of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; Vol.13: 265-71
137. Neonatal Jaundice/ Ed. Andrew Welsh. 2010. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
138. Rivers L.A., Heinig M.J. et. al. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss// *Pediatrics.*- 2003. Vol.112. – P. 607-619
139. Barrington KJ, Sankaran K. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Guidelines for the detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatr Child Health.* 2007;12(Suppl B):1B-12B.
140. Labrune P, Myara A, Huguet P, et al. Bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase hepatic activity in jaundice associated with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:79.
141. Trioche P, Chalas J, Francoual J, et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. *Arch Dis Child* 1999;81:301.
142. Таболин В. А. Билирубиновый обмен у новорожденных. М.: Медицина, 1967.
143. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б., ГЭОТАР-Медиа М, 2011.
144. Шабалов Н.П. Неонатология (5-е издание). Учебное пособие в 2-х томах. ГЭОТАР-Медиа, 2016.
145. Неонатология. Национальное руководство. Краткая версия. /Под редакцией академика РАМН Володина Н.Н., ГЭОТАР-Медиа, 2013.
146. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. «Триада-Х».- М.-2004.
147. Практическое руководство по неонатологии / Под ред. ГВ. Яцык. —М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.