

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол №1
от 21 января 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НЕОНАТАЛЬНАЯ ЖЕЛТУХА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Код протокола:

2. Название протокола: Неонатальная желтуха

3. Код(ы) по МКБ-10:

P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

P58.0 Неонатальная желтуха, обусловленная кровоподтеками.

P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией

P58.3 Неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией.

P58.4 Неонатальная желтуха, обусловленная лекарственными средствами или токсинами, перешедшими из организма матери или введенными новорожденному

P58.5 Неонатальная желтуха, обусловленная заглатыванием материнской крови

P58.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными формами чрезмерного гемолиза

P58.9 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная.

P59.0 Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением (гипербилирубинемия недоношенных)

P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени (врожденный вирусный гепатит).

P59.3 Неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию.

P59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами.

P59.9 Неонатальная желтуха неуточненная (Физиологическая желтуха выраженная).

4. Сокращения, используемые в протоколе:

Г6ФДГ – глбкозо-6-фосфат-дегидрогеназа

ГУТ – глюкуронил- трансфераза

ОБС - общий билирубин сыворотки

ПБ - прямой билирубин

НБ - непрямой билирубин

ОЗПК - операция заменного переливания крови.

5. Дата разработки протокола: 2013 год.

6. Категория пациентов: новорожденные дети

7. Пользователи протокола: врачи-неонатологи, педиатры, ВОП

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Неонатальная желтуха – появление видимого желтушного окрашивания кожных покровов и слизистых новорожденного вследствие повышения уровня общего билирубина в сыворотке крови.

Желтуха становится видимой, когда уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) достигает ³ 80 мкмоль/л. У маловесных новорожденных желтушное окрашивание кожи появляется при более низких уровнях билирубина в сыворотке крови, что зависит от толщины слоя подкожного жира.

9. Клиническая классификация

Физиологическая желтуха новорожденных:

- Обычно появляется после 36 часов жизни ребенка.
- Пиковое значение уровня общего билирубина сыворотки обычно приходится на 3–4-й день у доношенного ребенка и на 5–7-й день у недоношенного ребенка.
- Пиковое значение уровня общего билирубина сыворотки составляет ± 205 мкмоль/л (12 мг/дл).
- Уровень общего билирубина сыворотки крови снижается у доношенного ребенка к 14-му дню жизни, у недоношенного — к 21-му дню жизни.
- Клиническое состояние ребенка удовлетворительное: он активен, имеет четко различимые периоды сна и бодрствования, хороший сосательный рефлекс; у ребенка стабильная температура; печень и селезенка имеют нормальные размеры, моча светлая, стул нормально окрашен.
- Желтуха, связанная с грудным вскармливанием, может сопровождаться двумя пиками подъема билирубина, первый — на 4–5 день и второй — на 14–15-й день, медленно убывает и может определяться в возрасте 12 недель.

Патологическая желтуха новорожденных:

Желтуха, появившаяся в течение первых 24 часов жизни или определяемая на стопах и ладонях в любое время.

- Желтуха, появившаяся после 7-го дня жизни.
- Темп прироста общего билирубина сыворотки крови > 85 мкмоль/л/сут или 5 мг/дл/сутки.

- Уровень прямого билирубина > 34 мкмоль/л (2 мг/дл), или $\approx 20\%$ от уровня общего билирубина сыворотки.
- Состояние ребенка неудовлетворительное независимо от уровня билирубина, наличие патологических клинических симптомов.
- Гепатомегалия и/или спленомегалия.
- Обесцвеченный стул или темный цвет мочи.
- Желтуха без тенденции к убыванию после 14-го дня жизни у доношенного новорожденного или после 21-го дня жизни у недоношенного новорожденного называется «затяжной желтухой».

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

- госпитализация беременной в родовспомогательную организацию любого уровня в связи с началом родовой деятельности;
- плановая госпитализация беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови, с группой крови O (I) резус-положительной, с отягощенным трансфузионным и прививочным анамнезом в родовспомогательную организацию 3-4-го уровней;
- экстренная госпитализация новорожденного с патологической желтухой из родовспомогательных организаций 1-2-го уровней в ОПН родовспомогательных организаций 3-4-го уровней.

11. Диагностические мероприятия

11.1 Основные диагностические мероприятия:

А. В антенатальном периоде определять группу крови и резус-фактор у всех беременных женщин, а также наличие отягощенного трансфузионного и прививочного анамнеза.

Б. При рождении:

- У ребенка от матери с резус-отрицательной принадлежностью в пуповинной крови определить группу и резус-принадлежность, пробу Кумбса;
- У ребенка, родившегося от матери с группой крови O (I) резус-положительной, определить в пуповинной крови группу крови и пробу Кумбса.
- Уровень общего билирубина в пуповинной крови и его фракции (при необходимости) в динамике.

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия:

А. При подозрении на наличие неонатальной желтухи, обусловленной чрезмерным гемолизом (Р 58-58.9) – определить уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, ретикулоцитов, микроцитов.

Б. При подозрении на наличие желтухи при гипотиреозе исследовать уровень тиреоидных гормонов.

В. При подозрении на наличие наследственно обусловленной патологической желтухи:

- синдромы Киглера-Наджара I и II типа, Люцей-Дрискола, Жильбера – генетическое обследование;
- наследственные гемолитические анемии (мембранопатии, гемоглинопатии, энзимдефицитные анемии и др.) – исследовать мазок периферической крови с составлением кривой Прайса-Джонса, рассчитать толщину, индекс сферичности, средний объем эритроцитов и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, осмотическую стойкость эритроцитов (подробнее см в протоколе «Гемолитические анемии»).

При подозрении на наличие заболеваний со стороны печени, желчевыводящих протоков см. протоколы «Заболевания печени и гепатобилиарной системы».

12. Диагностические критерии:

12.1. жалобы и анамнез

Медицинский анамнез.

- Резус-принадлежность и группа крови матери.
- Инфекции во время беременности и родов.
- Наследственные заболевания (дефицит Г6ФДГ, гипотиреоз, другие редкие заболевания).
- Наличие желтухи у родителей.
- Наличие желтухи у предыдущего ребенка.
- Вес и гестационный возраст ребенка при рождении
- Вскармливание ребенка (недостаточное вскармливание и/или рвота).
- Проводилась ли ребенку реанимация при рождении.

Факторы риска:

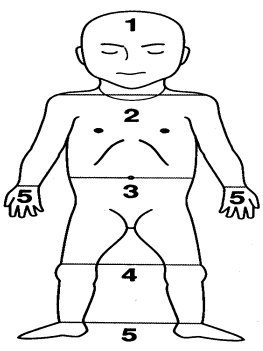
- Острый гемолиз.
- Преждевременные роды.
- Кровоподтеки и кефалогематомы.
- Снижение массы тела (> 10 %.)
- Неонатальная асфиксия, ацидоз.
- Гипогликемия.
- Неонатальная инфекция.
- Гипоальбуминемия (< 30 г/л).

12.2 Физикальное обследование

- Оцените цвет кожных покровов.
- Осматривайте полностью раздетого ребенка при хорошем освещении (предпочтительно при дневном свете).
- Обеспечьте ребенку тепловую защиту во время осмотра.
- Оценивайте цвет кожных покровов после легкого надавливания пальцем руки до уровня подкожно-жировой клетчатки.

- Определите локализацию желтухи по модифицированной шкале Крамера.

Модифицированная шкала Крамера:

	Зона	М ± SD	Границы
1	1	100±5	73-134
	2	151±29	91-207
	3	200±30	137-280
	4	255±29	188-311
	5		>255

10

- оценить тяжесть выявляемой желтухи:

Возраст (дни)	Локализация желтухи	Заключение:
1	Любой локализации	Опасная желтуха
2	конечности	
≥ 3	Стопы, кисти	

12.4 Лабораторные исследования

Существуют различные причины патологической желтухи, поэтому необходимо определять помимо ОБС, фракции билирубина (прямой/конъюгированный билирубин и непрямой/не конъюгированный билирубин).

Для новорожденных с желтухой и стабильной гипербилирубинемией, которая продолжается больше 3 недель, рекомендуется проведение теста на галактоземию.

Если в семейном анамнезе имеются случаи желтух, связанных с дефицитом Г6ФДГ, необходимо определить уровень этого фермента [С.]

Новорожденные с высоким уровнем прямого билирубина должны быть обследованы на наличие сепсиса (лабораторное и бактериологическое исследование крови) [D].

Новорожденным с повышенным уровнем прямого билирубина и гепатомегалией необходимо определить уровень трансаминаз АЛТ и АСТ для исключения гепатита.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- инфекционист,
- хирург,

- невролог.

12.6. Дифференциальный диагноз

В подавляющем большинстве случаев желтуха новорожденных является физиологической, но очень важно контролировать каждый случай для своевременного выявления и соответствующего лечения «опасной» желтухи с целью предотвращения осложнений:

- билирубиновая энцефалопатия: острое поражение центральной нервной системы.
- ядерная желтуха: необратимое хроническое поражение центральной нервной системы.
- Для раннего выявления признаков опасной желтухи важна фиксация времени появления любой желтухи и ее регулярная клиническая оценка (с интервалом 8-12 часов).
- Желтуха после 7-го дня может быть признаком холестаза, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), болезни Криглера-Найяра или позднего сепсиса новорожденных.
- Опасная желтуха появляется в течение первых 24 часов жизни или определяется на стопах и ладонях в любое время.

Алгоритм дифференциального диагноза неонатальных желтух, не связанных с изоиммунизацией

- **3-5 степень иктеричности по Крамеру**
- На розовом или бледно-розовом фоне.
- Состояние удовлетворительное.
- Гепато-спленомегалия отсутствует.
- Стул – окрашен, моча – светлая.

<p>Лекарственный гемолиз (↑общего билирубина за счет непрямой фракции; уровень гемоглобина умеренно снижается к концу 1-го месяца).</p>	<p>Желтуха от материнского молока: (в молоке матери высокое содержание прегнан-3-альфа, 20-бета-диола и свободных жирных к-т).</p>	<p>Синдром Криглера-Наджара (высокий уровень общего билирубина за счет непрямой фракции; в желчи отсутствует или снижен конъюгированный билирубин за счет отсутствия ГУТ).</p>	<p>Синдром Жильберга (↑общий билирубин за счет непрямой фракции)</p>	<p>Желтуха, обусловленная незрелостью печени (Позднее начало конъюгации, ↑общий билирубин за счет непрямой фракции)</p>	<p>Полицитемия (уровень гемоглобина ≥220 г/л; уровень гематокрита ≥0,7; уровень непрямого билирубина 205-350 и более).</p>
↓	↓	↓	↓	↓	↓
Наблюдение:	Контроль фракций билирубина, общий анализ крови, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи				

Снижение уровня билирубина	Повышение уровня билирубина
↓	↓
Наблюдение	В ОПН
↓	
<ul style="list-style-type: none"> • 3-5 степень иктеричности по Крамеру • Серо-зеленый фон • Интоксикационный синдром • Гепатомегалия • Изменение цвета стула и мочи 	
↓	
В Отделении Патологии Новорожденных	
<p>Синдром Дубина-Джонса и Ротора (непрямой и прямой фракций билирубина; выявление коричнево-черных гранул, напоминающих меланин, при биопсии печени)</p> <p>Атрезия желчевыводящих путей (УЗИ печени и желчевыводящих путей, ↑прямой фракции билирубина)</p> <p>Внутриутробные инфекции (специфические методы диагностики ВУИ; ↑непрямой и прямой фракций билирубина; ↑ индикаторнфх ферментов печени).</p> <p>Сепсис (Культура крови, СРБ, ОАК, ЛИИ)</p> <p>Галактоземия (галактозурия, аминоацидурия; ↑уровня галактозы в крови; ↓активности в эритроцитах галактокиназы; ↑ непрямой и прямой фракций билирубина).</p>	

13. Цель лечения: обеспечение вмешательств, способствующих предупреждению реализации потенциальных побочных эффектов.

14. Тактика лечения:

14.1. Немедикаментозное лечение

А. Физиологическая желтуха

- Дети с «физиологической желтухой» не нуждаются в специальном лечении, но нуждаются в исключительно грудном вскармливании. Матери ребенка необходимо объяснить, что исключительно грудное вскармливание (так часто и так долго как хочет ребенок, днем и ночью, но не менее 8-12 раз в сутки) помогает ребенку быстрее преодолеть желтуху.

Б. Патологическая желтуха

- **Фототерапия** представляет собой наиболее эффективный метод снижения уровня билирубина в случае желтухи новорожденных [А].

Своевременная и правильная фототерапия **снижает потребность в заменном переливании крови до 4%** и снижает риск осложнений желтухи новорожденных.

Показания для фототерапии и заменного переливания крови у доношенного новорожденного (см. приложение, график 1):

- Если желтуха появилась в первые 24 часа после рождения, или она является «опасной» — необходимо начать фототерапию немедленно и рассмотреть вопрос о показаниях к проведению заменного переливания крови.
- В остальных случаях необходимо отложить результат ОБС на графике в соответствии с возрастом ребенка и решить вопрос о начале фототерапии.

- При наличии факторов риска решение о начале фототерапии должно приниматься на основе более низкого уровня общего билирубина сыворотки крови (ОБС).

- Если у ребенка наблюдается ухудшение общего состояния, следует начать фототерапию при более низких цифрах ОБС.

Показания для начала фототерапии у недоношенного ребенка такие же, как и для новорожденных с гемолитической болезнью (см. приложение график 2).

- Фототерапию проводят с использованием инкубатора или в теплой кроватке, в комнате, защищенной от сквозняков

- Глаза ребенка должны быть защищены светонепроницаемой повязкой.

- Для того, чтобы сделать фототерапию максимально эффективной, следуйте инструкции производителя, согласно которой установите лампу на рекомендуемое расстояние и своевременно меняйте источники света.

- Контролируйте температуру тела ребенка и температуру воздуха под лампой каждые 3 часа. Поддерживайте температуру тела на уровне 36,5–37,5 °С.

- Переворачивайте ребенка каждые 3 часа.

- Взвешивайте ребенка как минимум один раз в день.

- В ходе фототерапии стул ребенка может быть жидким и иметь желтый цвет. Это нормально и не требует лечения.

- Продолжайте грудное вскармливание по требованию, без ночных перерывов, не менее 8 раз в день. [B]

- Если ребенок во время фототерапии получает сцеженное грудное молоко или внутривенное введение растворов, рекомендуется увеличить объем молока/растворов до 10% от общей суточной потребности.

- Определяйте уровень ОБС каждые 12 часов.

- Фототерапия у новорожденного прекращается в случае устойчивого снижения концентрации билирубина сыворотки крови в течение 24-36 часов ниже значений, ставших основанием для начала фототерапии и наличия либо отсутствия факторов риска.

Показания для заменного переливания крови:

- В случае неэффективности фототерапии рекомендуется заменное переливание крови.

- В случае появления клинических симптомов острой билирубиновой энцефалопатии (мышечный гипертонус, опистотонус, лихорадка, «мозговой» крик) заменное переливание крови проводится независимо от уровня билирубина. [D]

- Заменное переливание крови в случае ГБН, вызванной изолированным резус-конфликтом используется Rh-отрицательная одноклассовая с кровью ребенка эритроцитарная масса и плазма, но, по возможности АВ (IV) группы крови в соотношении 2:1.

- Заменное переливание крови в случае ГБН, вызванной изолированным групповым конфликтом, используется эритроцитарная масса О (I) группы, совпадающая с резус-принадлежностью эритроцитов ребенка и одногруппную или АВ (IV) группы плазму в соотношении 2:1.
- Заменное переливание крови при несовместимости крови матери и крови ребенка по редким факторам необходимо использовать кровь от индивидуально подобранных доноров.

Необходимо помнить, что для детей с ГБН используется эритромаасса со сроком хранения не более 72 часов.

Заменное переливание крови, представляющее собой небезопасную процедуру, должно проводиться только обученным персоналом по строгим показаниям после проведенной фототерапии.

14.2 Дальнейшее ведение: неонатальный уход, грудное вскармливание.

14.3. Критерии выписки:

- Выписка новорожденного с желтухой из стационара должна осуществляться индивидуально, с учетом выраженности желтухи и результатов лечения.
- Каждую мать/семью необходимо обучить, как проводить оценку желтухи и как распознать «опасные признаки» у ребенка, как проводить исключительно грудное вскармливание.

14.4. Хирургическое вмешательство: в случаях механической желтухи.

14.5. Профилактические мероприятия: для предупреждения резус-сенсibilизации при последующих беременностях, женщинам с резус-отрицательным фактором крови, родивших резус-положительного ребенка, в первые 72 часа после родов, следует ввести антирезус-иммуноглобулин (дозу см. в инструкции).

15. Индикаторы эффективности лечения:

- Нормализация уровня билирубина в крови и предупреждение билирубинового поражения мозга у ребенка.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Чувакова Тамара Курмангалиевна, д.м.н., АО «Медицинский университет Астана», профессор, зав. курсом неонатологии при кафедре акушерства и гинекологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

Павловец Лариса Павловна - главный врач ГКП «Городская детская больница № 1» главный внештатный неонатолог г. Астаны.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 3 года, либо при поступлении новых данных, связанных с применением данного протокола.

20. Список использованной литературы:

- 1) American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. 2004.
- 2) A guide for essential practice. World Health organisation, Geneva 2006
- 3) Bhutany V, Gourley G, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson L. Non-invasive Measurement of Total Bilirubin in a Multiracial Predischarge Newborn Population to Assess the Risk of Severe Hyperbilirubinemia. J. Pediatrics (106) 2000, NO 2.
- 4) David E. Hertz. Care of the Newborn: A Handbook for Primary Care. Lippincott Williams&Wilkins, 2005. 60-72
- 5) Essential Newborn Care and Breastfeeding: Training Module. WHO Euro, Copenhagen, 2002.
- 6) Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation), Canadian Pediatric Society, 2007.
- 7) Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of paediatrics. 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000:511-28.
- 8) Jaundice in the Healthy Term Newborn. British Columbia Reproductive Care Program Newborn Guideline 4. April 2002 (Revised).
- 9) Jaundice. RPA newborn Care Protocol Book. Royal Prince Alfred Hospital. 2003.
- 10) Meredith L. Porter, Beth L. Dennis. Hyperbilirubinemia in the Term Newborns. American Family Physician, 2002, Volume 65, Number 4.
- 11) Managing Newborn Problems: A guide for doctors, nurses, and midwives. WHO, Geneva, 2003.
- 12) Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birth weight infants. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2003; 88; 459-463).
- 13) Mills JF, Tudehope D. Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice (Cochrane review). The Cochrane library. Issue 2, 2003.
- 14) Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infants 35 or more weeks of gestation. American Academy of Paediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Paediatrics 2004; 114:297-316.
- 15) Newborn Services Clinical Guideline. Protocol Management of Neonatal jaundice. New Zealand. Reviewed by Peter Nobbs, May 2001.
- 16) Newborn Services Clinical Guideline, Assessment of Prolonged and Late-Onset Jaundice», 2004.

17) Shelly C Springer. Kernicterus. EMedicine. Meredith L. Porter, Beth L.Dennis. Hyperbilirubinemia in the Term Newborns. American Family Physician, 2002, Volume 65, Number 4.

График 1: Показания для фототерапии и заменного переливания крови у доношенного новорожденного

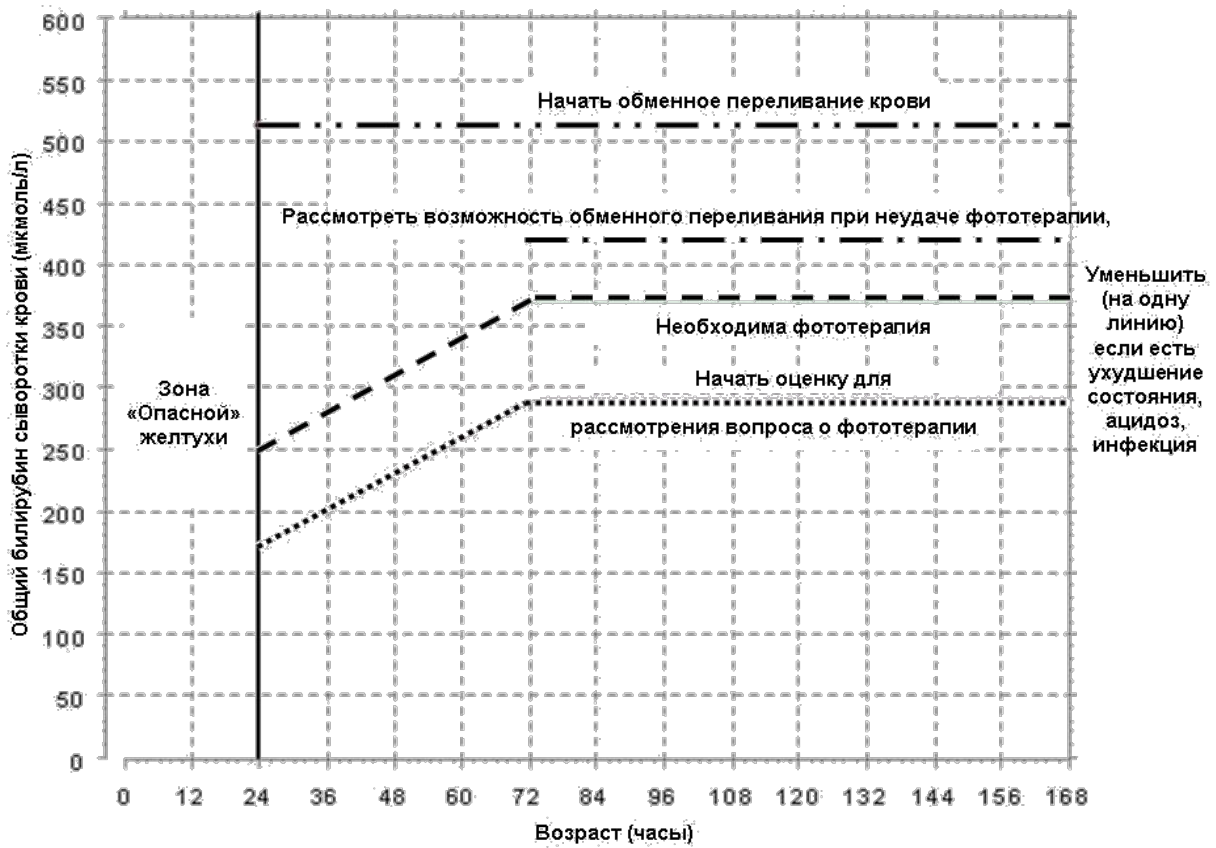


График 2: Показания для фототерапии и заменного переливания крови у недоношенного новорожденного или новорожденного с признаками гемолиза

