Гипербилирубинемия недоношенных – повышение концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови более 171 мкмоль/л (преимущественно за счет непрямой фракции), ассоциированное с нарушением конъюгации билирубина в печени, вследствие ее морфофункциональной незрелости [1–3].

Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Билирубин является продуктом распада гемоглобина. В процессе катаболизма от гема отделяется глобин, после чего часть молекулы окисляется с образованием биливердина, и затем под действием биливердинредуктазы из него образуется непрямой («свободный») билирубин (СБ). Скорость образования билирубина у глубоко недоношенных детей выше, по сравнению с доношенными новорожденным и взрослыми. После образования в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы СБ вступает в слабую химическую связь с альбумином, в комплексе с которым транспортируется кровью в печень, где происходит его конъюгация с молекулами глюкуроновой кислоты. У глубоко недоношенных детей отмечается относительная гипоальбуминемия, которая снижает эффективность транспортировки билирубина в печень. Конъюгирование билирубина происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов под воздействием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДГТФ), в результате чего поэтапно образуется моноглюкуронид, а затем диглюкуронид билирубина. В связи с морфофункциональной незрелостью печени, активность УДГТФ после рождения происходит значительно медленнее, чем у доношенных новорожденных. Это отрицательно сказывается на скорости конъюгации билирубина, экскреции и дальнейшем выведение его из организма.

Сочетание низкой активности УДГТФ печени с чрезмерным гемолизом и относительной гипоальбуминемией, наряду с незрелостью гематоэнцефалического барьера, приводит к более высокому риску развитию билирубиновой энцефалопатия у глубоко недоношенных детей по сравнению с доношенными и поздними недоношенными новорожденными .

Риск БЭ у глубоко недоношенных детей дополнительно возрастает на фоне действия следующих факторов:

- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция ;
- тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар менее 4 баллов) (Приложение Г1), артериальная гипотензия, апноэ, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- выраженный метаболический ацидоз (рН артериальной крови менее 7,15 более 1 ч);
- гипотермия (ректальная температура менее 35 °С) ;
- обширная травма мягких тканей в родах (экхимозы, массивные кефалогематомы), перивентрикулярные, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния ;
- синдром полицитемии ;
- дефицит Г-6-ФДГ (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа).

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для гипербилирубинемии недоношенных характерно:

- желтуха, появившаяся у ребенка, родившегося ранее 35 недели беременности, в раннем неонатальном периоде в возрасте старше 24 часов жизни.
- повышение концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови более 171 мкмоль/л/сут преимущественно за счет непрямой фракции.

У глубоко недоношенных детей желтуха, отличается по интенсивности (скорости нарастания) и течению от желтухи доношенных, а своевременная диагностика затруднена, в силу заболеваний и/или состояния в неонатальном периоде.

Критерии установления диагноза неонатальной желтухи

Диагноз гипербилирубинемии недоношенных устанавливается на основании: анамнеза, визуальной оценки цвета кожных покровов и склер, данных лабораторного обследования (определение транскутанного билирубинового индекса; исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови).

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза пациента с подозрением на гипербилирубинемия недоношенного следует обратить внимание на массу тела и гестационный возраст, факторы перинатального риска: врожденные и перинатальные инфекции, родовая травма, тяжелая асфиксия новорожденного, артериальная гипотензия после рождения, апноэ, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и др.

Физикальное обследование

• **Рекомендуется** провести визуальный осмотр терапевтический недоношенному ребенку для выявления симптомов желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Визуальный осмотр терапевтический включает в себя: осмотр кожи и слизистых (изменение цвета кожных покровов и слизистых), пальпацию при заболеваниях органов кроветворения и крови (селезенка) и пальпацию при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.*

Лабораторные диагностические исследования

• Исследование уровня общего билирубина в крови прямым безреагентным методом двухволновой фотометрии (микрометодом), в том числе в рамках комплексного исследования на анализаторе кислотно-основного состояния и газов крови, электролитов, глюкозы и молочной кислоты, недоношенному ребенку с подозрением на гипербилирубинемия.

Комментарий: *Опыт использования неинвазивных (транскутанных) методов определения билирубина у глубоко недоношенных детей ограничен. При показателях общего билирубина в капиллярной крови, определяемый прямым безреагентным методом двухволновой фотометрии, выше 171 мкмоль/л необходим забор венозной крови для проведения химического колориметрического метода определения билирубина в рамках стандартного анализа крови биохимического общетерапевтического, с целью исследования уровня общего билирубина в крови, исследования уровня свободного и связанного билирубина в*

крови. Точность измерения общего билирубина плазмы капиллярной крови портативными анализаторами и автоматическими биохимическими анализаторами сопоставима до достижения максимальной концентрации билирубина в плазме/сыворотке крови 280 мкмоль/л.

При невозможности исследования уровня общего билирубина крови в первые трое суток жизни капиллярным (микро-) методом и отсутствии локальных протоколов использования неинвазивных (транскутанных) методов определения билирубина у глубоко недоношенных детей, показанием к проведению химического колориметрического метода определения концентрации билирубина в венозной крови является визуальное выявление и нарастание желтухи.

Рекомендуется выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня общего билирубина в крови, исследованием уровня свободного и связанного билирубина в крови недоношенному ребенку с подозрением на гипербилирубинемия, при показателях общего билирубина капиллярной крови ниже пороговых значений, учитывающих ГВ в возрасте 48-72 часа жизни, для определения тактики ведения.

Рекомендуется выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый новорожденному ребенку с гипербилирубинемией для исключения чрезмерного гемолиза, полицитемии и острой воспалительной реакции на инфекцию .

Комментарии: В общем (клиническом) анализе крови развернутом необходимо оценить показатели красной крови (количество эритроцитов, уровень общего гемоглобина, гематокрит) для исключения полицитемии, как причины чрезмерного гемолиза, или анемии, как следствия чрезмерного гемолиза, а также уровень тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильный индекс.

Рекомендуется исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови недоношенному ребенку с гипербилирубинемией в динамике после начала терапии.

Комментарий: Всем детям, получающим фототерапию кожи, необходимо проводить исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови не позднее 24 часов от начала фототерапии кожи, а при наличии показаний к интенсивной терапии – не позднее, чем через 12 часов. Частота и кратность последующих исследований уровня

общего билирубина в крови в процессе проведения фототерапии кожи определяется степенью выраженности гипербилирубинемии: при концентрации билирубина, приближенной к показаниям проведения ОЗПК – не реже 1 раз в 12 часов в сутки (2-3 раза в сутки), в остальных случаях – не реже 1 раза в сутки. Фототерапия кожи может быть прекращена, если концентрация ОБ в сыворотке крови стала ниже значений, являющихся основанием для проведения фототерапии кожи с учетом постнатального и гестационного/скоррегированного возраста.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется проведение нейросонографии недоношенному ребенку с гипербилирубинемией для исключения внутрижелудочковых кровоизлияний.

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования брюшной полости (комплексного), ультразвукового исследования почек и надпочечников недоношенному ребенку с гипербилирубинемией для выявления патологии органов брюшной полости и исключения внутренних кровотечений .

Рекомендуется определение транскутанного билирубинового индекса недоношенному ребенку с подозрением на гипербилирубинемию для динамического наблюдения за уровнем билирубина, с целью минимизации флеботомических потерь [38–43].

Комментарий: *Определение транскутанного билирубинового индекса (ТБИ) – это измерение ОБ, отраженного от кожи и подкожных тканей света с помощью специальных приборов. Определение ТБИ является быстрым, надежным и безболезненным методом диагностики гипербилирубинемии у глубоко недоношенных детей, однако, на фоне проводимой фототерапии кожи не стоит опираться только на значения ТБИ. При определении ТБИ более 255 мкмоль/л линейная зависимость между содержанием билирубина в коже и сыворотке крови уменьшается, что требует перепроверки уровня билирубинемии стандартными лабораторными методами. Определение ТБИ корректно до начала проведения фототерапии кожи. Для оценки эффективности фототерапии кожи ТБИ корректно применять через 30 минут после окончания фототерапии кожи только на закрытых участках кожи(лоб).*

С целью определения риска развития патологической гипербилирубинемии целесообразно воспользоваться перцентильными кривыми (приложение А3.2). Первое исследование следует проводить в возрасте 24-36 часов жизни. При выявлении 2 зоны риска (ниже среднего) повторное исследование показано через 24 часа, при выявлении 3 зоны риска (выше среднего) - через 12 часов, а в случае 4 зоны (высокий риск) – через 4-6 часов.

Иные диагностические исследования

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный недоношенному ребенку с гипербилирубинемией при появлении неврологической симптоматики для диагностики нарушений функции ЦНС и определения дальнейшей тактики ведения.

Рекомендуется исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии недоношенному ребенку с гипербилирубинемией после проведения фототерапии кожи.

Консервативное лечение

Рекомендуется начать фототерапию кожи недоношенному ребенку с гипербилирубинемией с целью уменьшения риска БЭ.

Комментарии: *У недоношенных детей вероятность БЭ развивается при более низких концентрациях билирубина, чем у доношенных новорожденных, и зависит от концентрации билирубина в крови и массы тела ребенка при рождении (приложение А3.3). У детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, БЭ может возникнуть даже после умеренного повышения концентрации ОБ в сыворотке крови (в диапазоне 171-255 мкмоль/л).*

В зависимости от типа источника света выделяют следующие виды фототерапии кожи:

- традиционная – использование одного источника света (чаще всего используются люминесцентные лампы голубого света);
- LED (light emitting diode therapy) фототерапия – использование светодиодов, обеспечивает меньшие потери жидкости организмом;
- фиброоптическая фототерапия – использование одной системы фототерапии фиброоптической неонатальной, через которую световой луч проходит на гибкую светящуюся поверхность, на которую помещается ребенок или может быть обернута вокруг него (не требует защиты глаз);
- комбинированная фототерапия – осуществляется с помощью двух и более источников света (две и более единицы или сочетание ламп для фотодинамической терапии/фототерапии кожи), как правило, используется для увеличения эффективности фототерапии при отсутствии специального медицинского оборудования для проведения высокодозной («интенсивной») фототерапии кожи.
- интенсивная (в т.ч. комбинированная) фототерапия показана для лечения как доношенных, так и недоношенных новорожденных, если концентрация ОБС находится на уровне менее 50 мкмоль/л от порогового значения для начала операции ОЗПК.

У недоношенных детей, с ГВ 34 недели и менее, с целью профилактики нейротоксичности билирубина, целесообразна стандартная фототерапия кожи (приложение А3.3.1). Однако, при высоких показателях билирубина в крови и/или нарастании билирубина до критических показателей, с целью снижения риска развития хронической билирубиновой энцефалопатии, следует начать проведение интенсивной фототерапии кожи (приложение А3.3.2). Фототерапия кожи продолжается до момента, когда при исследовании уровня общего билирубина в крови, исследовании уровня свободного и связанного билирубина в крови, концентрация билирубина оказывается ниже значений, явившихся показанием к началу фототерапии кожи. В случаях быстрого нарастания желтухи необходимо повторно

провести исследование уровня общего билирубина в крови через 12 часов после начала фототерапии кожи и контрольное исследование уровня общего билирубина в крови через 12 часов после окончания фототерапии кожи.

Хирургическое лечение

• **Рекомендуется** начать операцию заменного переливания крови недоношенному ребенку с гипербилирубинемией при нарастании уровня общего билирубина в крови до уровня, требующего проведения операции заменного переливания крови, и/или неэффективности фототерапии [17,25,51,52].

***Комментарии:** При неэффективности фототерапии кожи основным методом оперативного лечения гипербилирубинемии, угрожающей развитием БЭ, является ОЗПК. Удобными, с практической точки зрения, являются детализированные показания к ОЗПК, основанные на ГВ, часах жизни и уровне общего билирубина в крови (Приложение А3.3.3). Учитывая высокий риск осложнений ОЗПК у глубоко недоношенных детей, окончательное решение о проведении операции у детей, родившихся ранее 32-й недели гестации, должен принимать консилиум врачей.*

Техника проведения ОЗПК:

- *уложить ребенка в заранее согретый инкубатор для новорожденных открытого типа или инкубатор для новорожденных закрытого типа с возможностью трансформации в открытый тип;*
- *зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;*
- *установить катетер пупочный с присоединенным к нему заранее краном запорным для инфузионной системы внутривенных вливаний (тройник) 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;

- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов донорской 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) [1];

- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для исследования уровня свободного и связанного билирубина в крови;

- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;

- скорость одного замещения – 3-4 мл/мин;

- на 2 шприца эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСК) вводится 1 шприц свежесзамороженной плазмы;

- после каждых 100 мл замещающей среды (ЭСК и плазмы) ввести методом внутривенного введения лекарственных препаратов кальция глюконат** (код АТХ А12АА03) -10% раствор 0,3 мл/кг или кальция хлорид (код АТХ В05ХА) 10% раствора 0,3 мл/кг, предварительно разведенных в 5,0 мл декстрозы** (код АТХ В05СХ) 5 % раствор (только между шприцами с ЭСК!);

- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;

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

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

Иное лечение

Лечебно-охранительный режим подразумевает создание оптимальных условий выхаживания новорожденных.

Вскармливание недоношенных детей с проявлениями неонатальной желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением, проводится либо грудным молоком, либо сухой специальной молочной смесью для вскармливания недоношенных и маловесных детей в зависимости от гестационного возраста в случае отсутствия возможности проведения грудного вскармливания.

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании

природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация зависит от объема поражения ЦНС вследствие билирубиновой энцефалопатии, и неврологических осложнений.

Профилактика

Важным условием для профилактики гипербилирубинемии у глубоко недоношенных новорожденных является создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка. Во всех случаях заболевания новорожденного необходимо заботиться о поддержании оптимальной температуры тела, обеспечении его организма достаточным количеством жидкости и питательных веществ.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение недоношенного ребенка, перенесшего неонатальную желтуху, связанную с преждевременным родоразрешением, заключается в:

- 1. диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового;*
- 2. исследовании уровня общего билирубина в крови, уровня свободного и связанного билирубина в крови в динамике;*

3. *в связи с высокой частотой развития поздней анемии, которая может потребовать трансфузию ЭСК, после выписки из стационара необходимо проводить исследование уровня общего гемоглобина в крови 1 раз в 2-4 недели (по показаниям - чаще) в течение первых 3-х месяцев жизни;*

4. *вопрос о профилактических прививках решают индивидуально с учетом противопоказаний, имеющих в инструкциях к вакцинам.*

Список литературы

1. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н. Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах. 2-е изд., перераб. и доп./под ред. Москва: ООО «Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. 752 р.

2. Володин Н.Н. et al. Желтухи новорожденных. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 192 р.

3. Клинические рекомендации "Гипербилирубинемия недоношенных 2025