**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
**ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**
**Кафедра «Педиатрия»**

# «Физиологическая желтуха новорожденных»

**Специальность – 31.05.02 Педиатрия**

**Выполнила: студентка группы 17лп2**
**Митронькина Д.С.**
**Проверила:**
**Мусатова Л.А.**

**Пенза**
**2020**

# СОДЕРЖАНИЕ


- 1. Желтуха
- 1.1. История
- 2. Образование билирубина
- 2.1. Особенности регуляции билирубинного обмена  у новорожденных
- 3. Классификация желтух
- 4.Физиологическая желтуха
- 4.1.Желтуха грудного вскармливания
- 4.2. Желтуха грудного молока
- 5. Список литературы

# Желтуха

- это синдром, обусловленный накоплением в крови и тканях организма билирубина как прямого, так и непрямого, что приводит к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер.

- Интенсивность желтухи зависит от уровня билирубина и меняется с повышением концентрации непрямого билирубина (НБ) от светло-лимонной до интенсивно шафрановой.
- Желтуха (гипербилирубинемия) является наиболее часто встречающимся состоянием в периоде новорожденности. В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, является «пограничным состоянием» и не требует лечения. Тем не менее, необходимо помнить, что гипербилирубинемия может быть связана с развитием печеночной недостаточности, а у детей младше 8 недель - с бактериальной инфекцией, в том числе и инфекцией мочевой системы, особенно, если желтуха появляется после 8-го дня жизни. Выраженная гипербилирубинемия опасна развитием нейротоксического эффекта, прежде всего, у недоношенных новорожденных и детей первых 3-х суток жизни. Степень токсического влияния билирубина, в основном, зависит от его концентрации в ткани мозга и продолжительности гипербилирубинемии.
- Врач-педиатр должен уметь оценить индивидуальный «безопасный уровень» билирубина новорожденного с желтухой и предвидеть его возможное нарастание.

# Диапазон уровня билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи

| Кожные зоны | Общий билирубин, мкмол/л |
|---|---|
| 1 — лицо, шея | 31,5–136 |
| 2 — от груди до уровня пупка | 93,5–204 |
| 3 — от уровня пупка до колен | 136–280 |
| 4 — от колен до стоп | 187–306 |
| 5 — кисти и стопы | Более 255 |

Желтуха наблюдается у 65–70 % новорожденных на первой неделе жизни, но только примерно в 10 % случаев она является патологической.

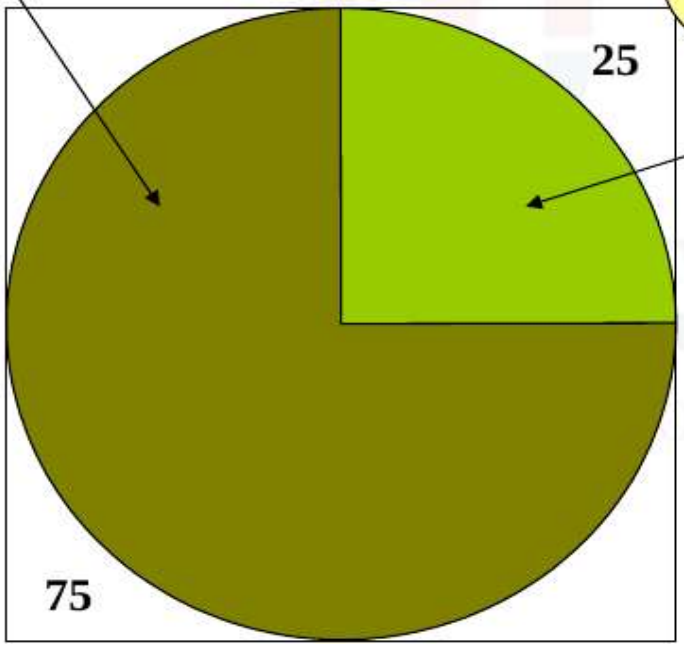
# История

- В течение многих веков при уходе за новорожденными отмечали феномен неонатальной желтухи, однако научные исследования и описание этого феномена появились во второй половине XVIII века. В 1785 году Jean Baptiste Thimotee Baumes получил премию Парижского Университета за работу, в которой описал 10 клинических случаев желтухи новорожденных.
- В 1847 году Jaques Hervieux получил степень доктора медицины, проанализировав большое количество неонатальных желтух, в том числе и результаты аутопсии у 44 умерших новорожденных. Многие наблюдения и выводы до сих пор актуальны, например, цефалокаудальное распространение желтухи, а также утверждение, что большинство неонатальных желтух,появляющихся на 2-4 день жизни и исчезающих в конце первой-второй недели жизни, является физиологическим состоянием и не опасны для новорожденного. В Берлине Johannes Orth, будучи ассистентом знаменитого Вирхова, в 1875 году в опубликованных результатах аутопсии у доношенных новорожденных с желтухой отмечал интенсивное прокрашивание базальных ганглиев, стенок третьего желудочка, гиппокампа и центральной части мозжечка. В 1903 году Christian Schmorl представил Германскому обществу патологоанатомов результаты аутопсии 120 новорожденных с явлениями прокрашивания головного мозга.

# ИСТОЧНИКИ ОБРАЗОВАНИЯ БИЛИРУБИНА

Стареющие эритроциты 75-80%

Незрелые эритроциты
Негемовые источники:
-цитохром Р450
-каталаза
-пероксидаза
Миоглобин

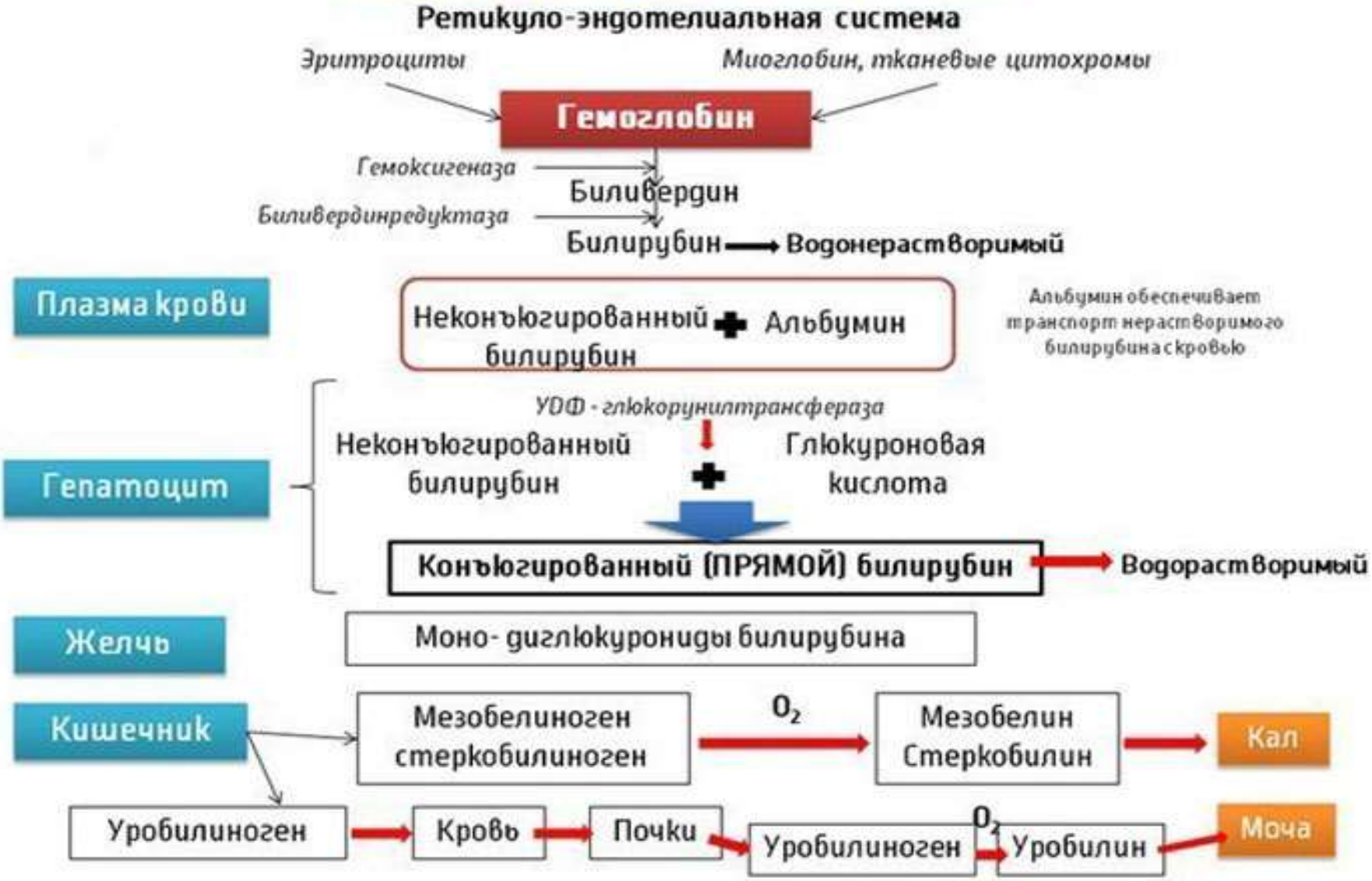


# Этапы обмена билирубина

- I этап
- В макрофагах печени, селезенки и костного мозга под влиянием микросомального фермента гемоксигеназы и при участии кислорода и кофермента НАДФН гемоглобин расщепляется на 4 основных компонента:
- глобин, железо, монооксид углерода и линейный тетрапиррол (или IXα-биливердин).
- II этап
- Цитозольный фермент биливердинредуктаза трансформирует IXα-биливердин в жирорастворимое вещество IXα-билирубин (свободный или неконъюгированный, или непрямой билирубин), способный растворяться в липидах, но нерастворимый в воде.
- III этап
- Образовавшийся в макрофагах непрямой билирубин в свободном состоянии поступает в кровь, где прочно связывается с альбумином и транспортируется в синусоиды печени (1 г альбумина может связать от 1 до 8,2 мг билирубина).
- IV этап
- В синусоидах печени на уровне мембраны гепатоцита неконъюгированный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина и диффундирует с помощью транспортных белков через слой воды, окружающей гепатоцит, и цитомембрану внутрь гепатоцита.

- V этап.
- В гепатоцитах под влиянием микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) неконъюгированный (непрямой) билирубин связывается (конъюгируется) с глюкуроновой кислотой, и в значительно меньшей степени - с сульфатами, ксилозой, глюкозой.
- Образуются моно- и диглюкуронид билирубина (конъюгированный или прямой, или связанный водорастворимый билирубин).
- Образование прямого билирубина требует присутствия кислорода и глюкозы.
- VI этап
- Конъюгированный (прямой) билирубин секретируется в просвет желчных капилляров и в составе желчи, пройдя желчные протоки, поступает
- в желчный пузырь и кишечник.
- VII этап
- В толстой кишке конъюгированный (прямой) билирубин подвергается гидролизу с образованием уробилиногена (свободного билирубина). Часть уробилиногена реабсорбируется в кишечнике и вновь поступает в кровь (этот путь называется кишечно-печеночная рециркуляция билирубина).

# СХЕМА ОБМЕНА БИЛИРУБИНА



# Особенности регуляции билирубинового обмена у новорожденных

- Во внутриутробном периоде билирубин в организме плода практически не подвергается конъюгации, что объясняется отсутствием в печени плода белков, обеспечивающих захват билирубина гепатоцитами, и угнетением активности уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы материнскими гормонами. Основным органом, осуществляющим выведение билирубина из организма плода, является плацента, через которую билирубин поступает в кровоток матери, где подвергается дальнейшей утилизации.
- У новорожденных связывание билирубина с альбумином снижено, особенно у недоношенных детей, замедлена конъюгация и транспорт билирубина в печени, повышена реабсорбция билирубина (кишечно-печеночная рециркуляция) в кишечнике. Повышение реабсорбции билирубина в кишечнике обусловлено преобладанием в крови новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом. Кроме этого, в кишечнике новорожденных повышена концентрация β-глюкуронидазы, вызывающей гидролиз, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

**Следствием особенностей билирубинового обмена новорожденного является развитие ряда состояний, которые характерны для неонатального периода:**

- Развитие физиологической желтухи на 2 - 5 сутки жизни.
- У новорожденных с низкой массой тела при рождении желтуха может сохраняться до 2 недель и более. Возможно обесцвечивание кала, наличие уробилина и билирубина в моче за счет развития транзиторного холестаза.
- Интенсивность желтухи у новорожденных увеличивается при гипоксии и гипогликемии, а также при назначении водорастворимых аналогов витамина К.
- При высоком уровне свободного (неконъюгированного, непрямого) билирубина в сыворотке крови возникает угроза развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), которая встречается, исключительно в период новорожденности.

# Классификация желтух:

- В связи с существованием двух фракций билирубина (прямого или связанного и непрямого или свободного), а также множества причин, способных вызвать гипербилирубинемию, различают несколько вариантов классификаций желтух.
- Наиболее распространенными являются классификация по уровню нарушения обмена билирубина (надпеченочная желтуха, печеночная или печеночно-клеточная, постпеченочная) и по содержанию фракций билирубина (конъюгированная или прямая; неконъюгированная или непрямая).

# Клинико-лабораторные признаки надпеченочной желтухи:

- развивается при гемолизе и наследственных нарушениях обмена билирубина;
- уровень билирубина в сыворотке крови повышен в основном за счет фракции свободного билирубина;
- активность сывороточных трансаминаз(АлАт и АсАт), щелочной фосфатазы сохраняется в пределах нормы;
- билирубин не определяется в моче;
- нередко отмечается гепатоспленомегалия

# Клинико-лабораторные признаки печеночной (печеночно-клеточной) желтухи:

- развивается при гепатитах, сепсисе, токсическом повреждении печени (например, при отравлении бледной поганкой);
- уровень билирубина в сыворотке крови повышен за счет двух фракций: свободного и связанного (уровень связанного билирубина более 30% от общего количества билирубина);
- повышена активность трансаминаз;
- имеются признаки печеночной недостаточности разной степени выраженности;
- может развиться очень быстро (в течение нескольких часов);
- нарушается сознание от незначительных изменений психического статуса до спутанности, комы, появления “хлопающего” тремора;
- слабость и утомляемость;
- появляются кровоподтеки (спонтанные и после венепункций);
- задерживается жидкость (от увеличения массы тела до появления отеков и асцита);
- нередко гепатоспленомегалия.

# Постпеченочная (холестатическая) желтуха:

- развивается при различных врожденных и приобретенных заболеваниях, сопровождающихся развитием холестаза (например,при атрезии желчевыводящих путей);
- в крови повышен прямой (конъюгированный или связанный) билирубин (более 15 % от уровня общего билирубина);
- желтуха прогрессирует и имеет зеленоватый оттенок;
- повышен уровень щелочной фосфатазы;
- в моче определяется конъюгированный билирубин;
- кал обесцвечен;
- отмечается кожный зуд;
- развивается синдром мальабсорбции (стеаторея);
- при хроническом холестазе прогрессирует остеодистрофия;
- в крови появляются тригидроксижелчные кислоты;
- нарушается адаптация глаза к темноте (“куриная слепота”);
- повышен уровень сывороточных липопротеинов;
- появляются ксантомы и ксантелазмы (отложение холестерина в коже);
- усилена пигментация кожи;
- снижена масса тела;
- накапливается медь в печени;
- гепатоспленомегалия.

# Причины неконъюгированной (непрямой) гипербилирубинемии у новорожденных в зависимости от времени возникновения

- (уровень непрямого билирубина более 85% от общего билирубина)

а) С момента рождения до 2-го дня жизни:

- гемолитическая болезнь новорожденных.

б) 3 - 7 дни жизни:

- физиологическая гипербилирубинемия.

в) 1 - 8 недели жизни:

- врожденные гемолитические анемии;
- желтуха грудного молока;
- синдром Люцея-Дрискола (преходящая семейная гипербилирубинемия;
- гипербилирубинемия Криглера-Найяра;
- гипотиреоз:
- кефалогематома;
- сепсис;
- пилоростеноз;

**Наиболее частые причины непрямой гипербилирубинемии у новорожденных.**

# Физиологическая желтуха :

- Под физиологической желтухой понимают желтушное окрашивание кожных покровов, которое наблюдается у большинства новорожденных детей в первые дни жизни .
- Патогенез физиологической желтухи обусловлен накоплением в крови непрямого билирубина в результате временной незрелости глюкуронил-трансферазной системы печени.
- У недоношенных детей восстановление глюкуронил-трансферазной системы наступает позднее, желтуха имеет пролонгированное течение, иногда до 2 – 3 месяцев . Физиологическая желтуха отмечается у подавляющего большинства доношенных и недоношенных новорожденных [у 60% и 80% соответственно по данным Р.Е.Бермана и В.К.Вогана] и характеризуется следующими основными признаками:

- появляется спустя 48 часов после рождения, иногда на вторые сутки жизни;
- подъем уровня билирубина не достигает критического уровня,способного стать причиной ядерной желтухи;
- состояние новорожденного остается удовлетворительным.
- При физиологической желтухе нет необходимости в широком обследовании и лечении.

# Нарастание билирубина в первые сутки жизни обусловлено следующими факторами:

- Большим количеством в костном мозге, печени, селезенке предшественников эритроцитов, которые не успевают созревать;
- Более коротким периодом существования циркулирующих эритроцитов (в среднем 70-80 дней);
- Большим объемом циркулирующих эритроцитов.

**Физиологическая желтуха проходит 2 временные фазы. Первая охватывает 5 дней жизни с момента рождения и характеризуется относительно быстрым повышением уровня свободного (неконъюгированного) билирубина до средней пиковой величины, составляющей приблизительно 5 мг% (85 мкмоль/л) на третий день жизни, и резким снижением концентрации билирубина к 5 дню. Вторая фаза характеризуется медленным снижением непрямого билирубина, который достигает нормального уровня, свойственного взрослым, к 11-14 дню жизни.**

- В первую очередь при физиологической желтухе окрашиваются лицо, затем шея, туловище и конечности. При уровне билирубина 68 – 136 мкмоль/л окрашиваются только лицо и шея. У доношенных новорожденных с физиологической желтухой непрямой билирубин варьирует от 85 до 204 мкмоль/л, у недоношенных – до 255 мкмоль/л . Уровень билирубина выше, когда имеется задержка мекония (т.е. возникают условия для кишечно-печеночной рециркуляции билирубина).
- **Желтуха у новорожденных по данным Ш.Шерлок и Дж. Дули не может считаться физиологической, если:**
- **в первый день жизни концентрация билирубина более 86 мкмоль/л;**
- **во второй день жизни уровень билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л;**
- **на третий день жизни и в последующие дни концентрация билирубина более 206 мкмоль/л.**

# В настоящее время выделяют две наиболее частые причины желтухи здоровых новорожденных:

1. Раннее усиление физиологической неконъюгационной гипербилирубинемии, обусловленное нехваткой грудного молока желтуха грудного вскармливания;
2. Возникающая на более поздних сроках затяжная желтуха, обусловленная потреблением грудного молока - желтуха грудного молока.

# Желтуха грудного вскармливания

- Отмечается у новорожденных при неправильно организованном грудном вскармливании, когда, в силу различных причин, снижено потребление грудного молока. В первые несколько дней жизни новорожденные, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, обычно получают меньше жидкости и молока, чем при вскармливании заменителями грудного молока. Максимальный уровень билирубина у таких детей на 4 -5 сутки жизни обычно выше. До настоящего времени неясно, почему грудное вскармливание в этот период повышает уровень свободного билирубина в сыворотке крови. Причинами могут быть усиленная реабсорбция билирубина из кишечника, пониженное содержание продуктов обмена билирубина в стуле, медленное отхождение мекония, что приводит к повышению экстрапеченочной рециркуляции билирубина.

Кожные покровы обычного цвета

Желтушка кожных покровов

# Желтуха грудного молока

- Также не является патологическим состоянием и характеризуется следующими особенностями:

1 Уровень непрямого (свободного) билирубина в сыворотке, как правило,выше 184 мкмоль/л (12 мг%).

2 Продолжительность желтухи от 3-х недель до 3-х месяцев.

3 Прекращение грудного вскармливания (на 24-48 часов) приводит к резкому снижению билирубина и уменьшению желтухи.

Причины желтухи грудного молока окончательно не определены, по-

видимому, ведущую роль играют:

• высокая концентрация жирных кислот в молоке матери (угнетается конъюгация билирубина);

• повышенная активность β-глюкуронидазы в молоке матери (повышается уровень непрямого билирубина в кишечнике и усиливается его реабсорбция и кишечно-печеночная рециркуляция).

Несмотря на длительное сохранения желтушного окрашивания кожи, при желтухе от материнского молока прекращать грудное вскармливание нецелесообразно. **Следует подчеркнуть, что уровень билирубина менее 20,8 мг% (< 354 мкмоль/л) у здоровых доношенных новорожденных не влияет отрицательно на развитие ребенка.**

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Абрамченко, В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко, Н.П. Шабалов // Петрозаводск: Издательство Интел Тех, 2016. - 424 с.
2. Актуальные проблемы неонатологии / под ред. Н.Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2016. - 448 с.
3. Анастасевич, Л.А. Желтухи у новорожденных / Л.А. Анастасевич, Л.В. Симонова // Лечащий врач. - 2006. - №10. - С. 3-9.
4. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ / под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. - М.: Медицина. - 2016. - 527 с.
5. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2016. - Т. 1. - С. 140-143.
6. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2016. - Т. 2. - С. 109-161.