

Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины



Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей

Авторский коллектив:

академик РАМН Н.Н.Володин (руководитель группы), проф., д.м.н. А.Г.Антонов, к.м.н. Е.В.Аронскинд, проф., д.м.н. Е.Н.Байбарина, проф., д.м.н. Д.Н.Дегтярев, к.м.н. А.В.Дегтярева, проф. д.м.н. О.П.Ковтун, Ф.Г.Мухаметшин, О.В.Паршикова

Протокол РАСПМ основан на анализе современных подходов и обобщении практического опыта по диагностике и лечению патологических состояний у новорожденных, проявляющихся непрямой гипербилирубинемией в дни жизни.

Изложенные в нем диагностические и лечебные алгоритмы рекомендуются для внедрения в работу отделений новорожденных перинатальных центров, акушерских и педиатрических стационаров (по согласованию с администрацией ЛПУ и территориальными органами управления здравоохранением).

Замечания и предложения по совершенствованию документа просьба направлять в письменном виде в адрес исполкома РАСПМ:

Адрес: 103287, Москва, 4-й Вятский переулок, 39, ГБ №8, кафедра неонатологии ФУВ РГМУ, профессору Д.Н.Дегтяреву
E-mail: glav_neolog@yahoo.com; rasp2004@mail.ru; rasp2005@mail.ru

1. Вопросы этиопатогенеза и принципы диагностики

1.1. Транзиторная гипербилирубинемия и физиологическая желтуха новорожденных

Транзиторное повышение концентрации билирубина в крови в первые 3–4 дня после рождения отмечается практически у всех новорожденных детей. Примерно у половины доношенных и большинства недоношенных это сопровождается развитием желтухи. Визуальное появление желтухи отмечается при концентрации билирубина от 68 до 137 мкмоль/л.

1.1.1. Причины транзиторного повышения концентрации билирубина в крови после рождения:

1. повышена скорость образования билирубина за счет:
 - а) физиологической полицитемии;
 - б) более короткой продолжительности жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин,

в) катаболической направленности обмена веществ, приводящей к образованию билирубина из незэритроцитарных источников (миоглобин, пирролы, печеночный цитохром и др.);

2. снижена функциональная способность печени по выведению билирубина:

- а) снижен захват билирубина гепатоцитом;
- б) снижена активность глюкуронилтрансферазы и других ферментных систем гепатоцитов (активность ГТФ увеличивается на 50% в течение первой недели, достигая уровня взрослых только к 1–2 мес жизни);

в) снижена экскреция;

3. повышено повторное поступление (рециркуляция) непрямого билирубина из кишечника в кровь в связи с:

- а) высокой активностью фермента b-глюкуронидазы в кишечнике;
- б) поступлением части крови из кишечника через венозный (аранцев проток) в нижнюю полую вену, минуя печень;
- в) транзиторным дисбиозом кишечника.

Неблагоприятное влияние патологических факторов в период ранней неонатальной адаптации повышает риск развития и степень выраженности гипербилирубинемии у новорожденных детей.

Важной задачей медицинского работника в период наблюдения за состоянием здоровья новорожденного ребенка является разграничение физиологических особенностей и патологических нарушений билирубинового обмена.

1.1.2. Физиологическая желтуха обусловлена транзиторным повышением концентрации билирубина в крови, связанным с физиологическими особенностями обмена веществ в раннем неонатальном периоде.

Клинические критерии.

Динамика желтухи:

- появляется спустя 24–36 ч после рождения;
- нарастает в течение первых 3–4 дней жизни;
- начинает угасать с конца первой недели жизни;
- исчезает на второй–третьей неделе жизни.

Особенности клинической картины:

- кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- общее состояние ребенка – удовлетворительное;
- не увеличены размеры печени и селезенки;
- обычная окраска кала и мочи.

Лабораторные критерии:

- концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) – менее 51 мкмоль;
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови: ≤ 256 мкмоль/л у доношенных, ≤ 171 мкмоль/л у недоношенных;
- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%;
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.

1.2. Патологическая гипербилирубинемия и патологические желтухи новорожденных

Любые отклонения от «нормального течения» физиологической желтухи (более раннее (до 24 ч жизни) появление или более позднее (после 3–4 сут) нарастание, длительное сохранение (более 3-х нед), «волнообразное» течение), наличие бледности кожных покровов или зеленоватого оттенка, ухудшение общего состояния ребенка на фоне прогрессирующего нарастания желтухи, темный цвет мочи или обесцвеченный стул, увеличение концентрации общего билирубина в крови (более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных), относительное увеличение прямой фракции билирубина должны рассматриваться как признаки патологии.

1.3. Методы определения концентрации билирубина

Наиболее точен биохимический метод определения концентрации билирубина. Однако его недостатком является необходимость забора венозной крови для исследования.

Следует стремиться к тому, чтобы для определения билирубина, впрочем, как и для других методов исследования, использовались микрометоды, что достигается оснащением лабораторий автоматическими биохимическими анализаторами.

Определение общего билирубина прямым фотометрическим методом чрезвычайно просто, удобно, не требует венепункции (исследуется капиллярная кровь), может повторяться неоднократно в течение суток. Недостатком метода является невозможность определить фракции билирубина, меньшая точность при выраженном гемолизе.

Определение транскутанного билирубинового индекса позволяет объективизировать степень выраженности желтухи. Этот метод является вспомогательным, его адекватное использование способствует уменьшению частоты взятия крови для определения уровня билирубина. Однако транскутанное определение степени желтушности не может заменить биохимический и прямой фотометрический метод при решении вопроса о показаниях к проведению заменного переливания крови.

1.4. Основные причины патологической гипербилирубинемии

Выделяют четыре основных механизма развития патологической гипербилирубинемии:

- гиперпродукция билирубина за счет гемолиза;
- нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах;
- нарушение экскреции билирубина в кишечник;
- сочетанное нарушение конъюгации и экскреции.

В связи с этим на этапе родильного дома с практической точки зрения целесообразно выделять четыре типа желтух:

- 1) гемолитические, 2) конъюгационные, 3) механические, 4) печеночные.

В соответствии с этиологией гипербилирубинемии на первом этапе диагностики у новорожденных дифференцируют гемолитические, конъюгационные, печеночные и механические желтухи. Наиболее часто в неонатологической практике встречаются конъюгационные желтухи. У тяжелобольных детей гипербилирубинемия связана с одновременным наличием нескольких нарушений. Максимальный риск для здоровья и жизни новорожденного ребенка, связанный с развитием билирубиновой энцефалопатии, отмечается при прогрессирующей непрямой гипербилирубинемии, вызванной бурным гемолизом или стойким нарушением конъюгации.

1.4.1. Гипербилирубинемия, обусловленная гемолизом (гемолитические желтухи).

Основной причиной желтухи является усиленный гемолиз эритроцитов. Чаще всего причиной гемолиза в раннем неонатальном периоде является несовместимость крови матери и ребенка по эритроцитарным антигенам. Желтуха и анемия, обусловленные этой причиной, обозначаются термином «гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН)». Однако в ряде случаев к гемолизу приводят структурные и ферментные аномалии мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия Минковского–Шоффара, дефицит фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), дефекты строения и синтеза гемоглобина (альфа-и бета-талассемии), а также некоторые лекарст-

венные препараты (высокие дозы викасола). Гемолиз может возникнуть и при ряде инфекционных заболеваний (врожденные инфекции – цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис; неонатальный сепсис), возбудители и токсины которых обладают гемолизирующими свойствами.

Диагноз ГБН по Rh-фактору может быть установлен на основании анамнеза (выявление во время беременности прироста титра анти-D антител у Rh-женщин, УЗ-признаки водянки плода и др.), клинических и лабораторных данных уже в первые часы жизни.

Ранними клиническими признаками ГБН по Rh-фактору являются:

- желтуха (при тяжелой форме – желтушное прокрашивание кожи живота и пуповины);
- бледность (различной степени выраженности);
- пастозность или отечность;
- увеличение размеров печени и селезенки.

К ранним лабораторным признакам относятся:

- положительная прямая проба Кумбса*;
- снижение концентрации гемоглобина в пуповинной крови менее 160 г/л;
- повышение концентрации билирубина пуповинной крови выше 51 мкмоль/л.

На основании клинических и лабораторных данных выделяют три степени тяжести ГБН по Rh-фактору:

а) легкая форма гемолитической болезни (1-я степень тяжести) характеризуется желтухой, некоторой бледностью кожи, незначительным снижением концентрации гемоглобина в пуповинной крови (до 150 г/л), умеренным повышением билирубина в пуповинной крови (до 85,5 мкмоль/л), незначительной пастозностью подкожно-жировой клетчатки;

б) среднетяжелая форма (2-я степень тяжести) характеризуется желтухой, бледностью кожных покровов, снижением гемоглобина пуповинной крови в пределах 150–110 г/л, повышением билирубина в пределах 85,6–136,8 мкмоль/л, пастозностью подкожно-жировой клетчатки, увеличением печени и селезенки;

в) тяжелая форма (3-я степень тяжести) характеризуется желтухой, резкой бледностью кожных покровов, значительным снижением гемоглобина (менее 110 г/л), значительным повышением билирубина в пуповинной крови (136,9 мкмоль/л и более), генерализованными отеками.

Гемолитическая болезнь по АВ0-системе (ГБН по АВ0), как правило, не имеет специфических признаков в первые часы после рождения. В некоторых случаях у ребенка в родильном зале отмечаются клинические признаки, напоминающие легкую форму гемолитической болезни по Rh-фактору. При этом лабораторными методами может быть выявлена слабо положительная проба Кумбса. В остальных случаях диагноз ГБН по АВ0 должен быть установлен в процессе динамического наблюдения за ребенком от матери с I (0) группой крови (если у ребенка будет выявлена II (A) или III (B) группа крови при гематологическом обследовании).

Гемолитическую болезнь новорожденного, независимо от ее этиологии, в первые сутки жизни характеризуют следующие признаки.

Клинические критерии:

динамика желтухи

- появляется в первые 24 ч после рождения (обычно – первые 12 часов);
- нарастает в течение первых 3–5 дней жизни;
- начинает угасать с конца первой-начала второй недели жизни;
- исчезает к концу третьей недели жизни.

Особенности клинической картины

- кожные покровы при АВ0-конфликте, как правило, ярко желтые, при Rh-конфликте могут иметь лимонный оттенок (желтуха на бледном фоне);
- общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии (от удовлетворительного до тяжелого);
- в первые часы и дни жизни, как правило, отмечается увеличение размеров печени и селезенки;
- обычно – нормальная окраска кала и мочи, на фоне фототерапии может быть зеленая окраска стула и кратковременное потемнение мочи.

Лабораторные критерии:

- концентрация билирубина в пуповинной крови (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, в тяжелых случаях – более 8,5 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови: > 256 мкмоль/л у доношенных, > 171 мкмоль/л у недоношенных;
- общий билирубин крови повышается преимущественно за счет непрямой фракции,
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%;
- снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в клинических анализах крови в течение 1-й нед жизни.

Для наследственных гемолитических желтух характерно отсроченное (после 24 ч жизни) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости в динамике.

1.4.2. Гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационные желтухи).

Конъюгационные желтухи обусловлены преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах. К ним относятся желтуха условно здоровых недоношенных и незрелых новорожденных детей, желтуха при диабетической фетопатии и врожденном гипотиреозе, желтуха при вы-

*В некоторых случаях тяжелой формы гемолитической болезни прямая проба Кумбса может быть ложно отрицательной.

сокой кишечной непроходимости и др. Выраженные нарушения конъюгации билирубина отмечаются при ряде наследственных заболеваний: семейной транзиторной гипербилирубинемии типа Ариаса–Люцера–Дрискола, синдроме Криглера–Найяра, синдроме Жильбера.

Клинические критерии:

динамика желтухи:

- появляется обычно не ранее 24 ч после рождения;
- продолжает нарастать после 4-х сут жизни;
- не угасает до конца 3-й нед жизни;

Особенности клинической картины:

- кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- общее состояние ребенка обычно – удовлетворительное, при выраженной гипербилирубинемии – может ухудшаться;
- нет увеличения размеров печени и селезенки;
- обычная окраска кала и мочи.

Лабораторные критерии:

- концентрация билирубина в пуповинной крови (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-е сут в периферической или венозной крови: > 256 мкмоль/л у доношенных, > 171 мкмоль/л у недоношенных;
- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 10%;
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.

1.4.3. Гипербилирубинемии, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина (механические желтухи).

Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных является несоответствие между повышенной продукцией билирубина, желчных кислот и других компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению из организма. Последнее объясняется относительной незрелостью ферментных систем печени, обеспечивающих захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутриспеченочную желчную систему, повышенной проницаемостью межклеточных соединений, низкой холекинетической активностью по желчевыводящей системе и повышенной реабсорбцией компонентов желчи в кишечнике. Нарушения периода ранней адаптации, состояния острой и хронической гипоксии, тяжелая сопутствующая перинатальная патология существенно удлиняют сроки их становления и могут приводить к значительному повышению компонентов желчи в крови, увеличению размеров печени, изменению цвета стула вплоть до полной его ахолии и цвета мочи. В основе этих изменений лежат различной степени преходящие деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми и поэтому обозначенные термином транзиторный неонатальный холестаз.

Другой статистически значимой причиной механической желтухи у новорожденных является атрезия внепеченочных желчных протоков. Частота этого заболевания в разных регионах составляет от 1 : 3500 до 1 : 20 000, в среднем – 1 случай на 10 000 живорожденных. Реже механическая желтуха в периоде новорожденности встречается при кистах, желчных камнях, желчных пробках общего желчного протока и сдавлении общего желчного протока опухолью и другими объемными образованиями. Внутриспеченочный холестаз отмечается при синдромальной (синдром Алажиля) и несиндромальной формах гипоплазии внутриспеченочных желчных протоков, перинатальном склерозирующем холангите, муковисцидозе. Кроме того, аномалии развития желчных путей, наряду с пороками развития других органов, могут наблюдаться при хромосомных заболеваниях – трисомии 13, 18, 21 пар хромосом.

Основными клиническими особенностями механических желтух являются:

- желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком;
- увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки;
- темная моча, обесцвеченный стул;
- высокий уровень ПБ, повышение ГГТ, холестерина и других маркеров холестаза;
- отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ, АЛТ/АСТ ≤ 1;
- отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, ПТИ > 80%).

При длительности холестаза более 1,5–2 нед отмечаются последствия нарушений всасывания в ЖКТ жиров и жирорастворимых витаминов в виде плохой прибавки массы, нейро-мышечных расстройств, кровотечений ЖКТ и др.

1.4.4. Гипербилирубинемия, обусловленная сочетанным нарушением функции гепатоцитов. (печеночные желтухи).

Печеночные желтухи являются результатом нарушения функции гепатоцитов с нарушением всех этапов внутриклеточного обмена билирубина. Основными причинами этого вида желтух являются инфекционные и токсические поражения печени, реже встречаются метаболические и эндокринные нарушения. Этиологическими факторами инфекционного гепатита являются вирусы (цитомегалии, краснухи, герпеса, Коксаки, гепатита В, С, редко А), бактерии (листерий, сифилиса, туберкулеза), паразиты (токсоплазмы, микоплазмы). При развитии сепсиса новорожденного причиной гепатита могут быть также условно-патогенные микроорганизмы. Токсический гепатит может быть вызван широким спектром лекарственных препаратов, первостепенное значение среди которых имеют антибиотики (ампициллин, клавулановая кислота, левомицетин, гентамицин, цефалоспорины 1 поколения, имипинем), мочегонные (лазикс), нестероидные противовоспалительные (индометацин), нитрофураны (фурагин, 5-нок), сульфониламидные препараты, некоторые антиконвульсанты и нейролептики. Соответствующие метаболические нарушения выявляются при галактоземии, фруктоземии, тирозинемии, неонатальном гемохроматозе, митохондриальных болезнях, нарушениях синтеза желчных кислот, пероксисомальных нарушениях, дефиците α₁-антитрипсина, болезни Ниманна–Пика, болезни и синдроме Байлера и др.

Основными клиническими особенностями гипербилирубинемии, связанной с инфекционным, токсическим или метаболическим поражением печени являются:

- раннее появление желтухи и волнообразный характер желтухи;
- увеличение печени и селезенки;
- раннее появление геморрагического синдрома;
- непостоянный характер ахолии стула;
- темно-желтая моча;
- биохимический синдром холестаза (повышение прямой фракции билирубина > 20%, ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-ЛПД, желчных кислот);
- выраженное повышение АЛТ, АСТ; (как правило, отношение АЛТ/АСТ > 1);
- нарушение синтетической функции печени (снижение концентраций альбумина, фибриногена, ПТИ < 80%);
- визуализация желчного пузыря при УЗИ;
- вовлечение в патологический процесс других органов и систем с развитием характерного для той или иной инфекции, метаболического или эндокринного нарушения, симптомокомплекса.

2. Билирубиновая энцефалопатия и ядерная желтуха: исторические аспекты, этиология, патогенез, предрасполагающие факторы

Прогрессивное повышение концентрации неконъюгированного билирубина в крови в ряде случаев сопровождается его проникновением через гематоэнцефалический барьер и накоплением в нейронах головного мозга (преимущественно в его подкорковых образованиях, в первую очередь – ядрах мозга). Проникновение билирубина внутрь клеток блокирует дыхательные ферменты митохондрий, тормозит реакции с участием аденилатциклазы и К-Na-АТФ-азы, нарушает функциональное состояние мембраны клетки и приводит к гибели нейронов. При этом ядра головного мозга приобретают характерный желтый цвет, обусловленный накоплением в них билирубина, что служит основанием для использования термина «ядерная желтуха». Наряду с этим термином используется другой термин – «билирубиновая энцефалопатия».

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии включает 4 фазы:

1. доминирование признаков билирубиновой интоксикации: угнетение безусловно-рефлекторной деятельности – апатия, вялость, сонливость, плохо сосут, может быть монотонный крик, срыгивания, рвота, «блуждающий взгляд» (первые часы заболевания). Раньше при неблагоприятном течении гемолитической болезни новорожденного клиническая картина поражения ЦНС обычно появлялась к 4-му дню жизни – «болезнь четвертого дня». В этой фазе заболевания преобладают нарушения функции нейроглии. При срочном проведении операции обменного переливания крови возникшие изменения обычно обратимы;

2. появление классических признаков ядерной желтухи: спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, «негнуцимся» 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 занимает от нескольких дней до нескольких недель. Поражение ЦНС носит необратимый характер);

3. фаза ложного благополучия и полного или частичного исчезновения спастичности (2–3-й мес жизни);

4. период формирования клинической картины неврологических осложнений (обычно – 3–5 мес жизни): ДЦП, параличи, парезы, атетоз, хореоатетоз, глухота, задержка психического развития, дизартрия и др.

Ретроспективная оценка причин возникновения ядерной желтухи в середине 40–50-х гг. прошлого века (до эры активного использования у новорожденных из группы риска фототерапии и операции обменного переливания крови) показала, что данное состояние развивалась чаще всего у новорожденных детей с гемолитической болезнью по Rh-фактору в случаях, когда концентрация общего билирубина в сыворотке крови превышала 298–342 мкмоль/л. При этом вероятность развития ядерной желтухи при ГБН составляла при концентрации 340–425 мкмоль/л – 20 %, при концентрации 425–510 мкмоль/л – 30–40 %, при концентрации более 685 мкмоль/л – выше 50 %. Гораздо реже выявлялись случаи билирубинового поражения мозга при ГБН по АВ0 и конъюгационных желтухах. Вместе с тем были выявлены дополнительные факторы, повышающие риск развития билирубиновой энцефалопатии.

1. Факторы, повышающие проницаемость ГЭБ для билирубина: гиперосмолярность крови, ацидоз, кровоизлияния в мозг, нейроинфекции, артериальная гипотензия.

2. Факторы, повышающие чувствительность нейронов головного мозга к токсическому действию неконъюгированного билирубина: недоношенность, тяжелая асфиксия, голодание, гипогликемия, анемия.

3. Факторы, снижающие способность альбумина крови прочно связывать неконъюгированный билирубин: недоношенность, гипоальбуминемия, инфекция, ацидоз, гипоксия, повышение уровня незэстерифицированных жирных кислот в крови, использование сульфаниламидов, фуросемида, дефенина, диазепамы, индометацина, салицилатов, полусинтетических пеницилинов, цефалоспоринов.

В 50–60-е гг. было установлено, что риск развития ядерной желтухи у недоношенных детей повышается с уменьшением массы тела при рождении. При этом вероятность развития ядерной желтухи была клинически значимой, если при массе тела ребенка 2000–2499 г концентрация билирубина крови была больше 298 мкмоль/л; при массе тела 1500–1999 г > 256 мкмоль/л, при массе тела 1000–1499 г > 205 мкмоль/л, при массе тела менее 1000 г > 171 мкмоль/л.

До середины 80-х годов прошлого века выявленные закономерности являлись основанием для проведения операции обменного переливания крови с целью устранения риска ядерной желтухи при соответствующих клинических ситуациях.

Совершенствование перинатальных технологий, широкое использование с профилактической целью фототерапии к началу 90-х годов позволило существенно уменьшить

частоту развития билирубиновой энцефалопатии, что привело в ряде экономически развитых стран к пересмотру показаний для операции обменного переливания крови. Вместе с тем, в последние 10 лет в некоторых странах выявлена тенденция к повторному увеличению частоты билирубиновой энцефалопатии. Последнее может быть связано с ранней выпиской условно здоровых новорожденных детей из акушерских стационаров и недостаточно тщательной организацией медицинского наблюдения за ними в домашних условиях.

3. Современные принципы профилактики и лечения

3.1. Тактика ведения

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. В случаях противопоказаний к раннему прикладыванию к груди или избыточной убыли первоначальной массы тела к 3–4 дню жизни новорожденным необходимо организовать докорм донорским женским молоком или адаптированной питательной смесью. Польза от профилактического (с 1-х сут жизни) докармливания или допаивания детей водой или 5% раствором глюкозы в период относительной гипогалактии является сомнительной.

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, гипоальбуминемия, гипоксемия и ацидоз.

Для оптимизации процесса динамического наблюдения за новорожденными детьми в условиях родильного дома среди них целесообразно выделять **группу высокого риска по гемолитической болезни новорожденного (ГБН)**, т.к. именно при этом заболевании наиболее вероятно развитие билирубиновой энцефалопатии. К данной группе относятся новорожденные, имеющие антигенную несовместимость с кровью матери по системе АВ0 или Rh-фактору. При этом, если у матери любая группа крови и отрицательный резус-фактор или группа 0(I)Rh+, при рождении ребенка в обязательном порядке необходимо взять образцы пуповинной крови для лабораторного исследования концентрации общего билирубина и гемоглобина, а также определить группу крови и Rh-фактор ребенка.

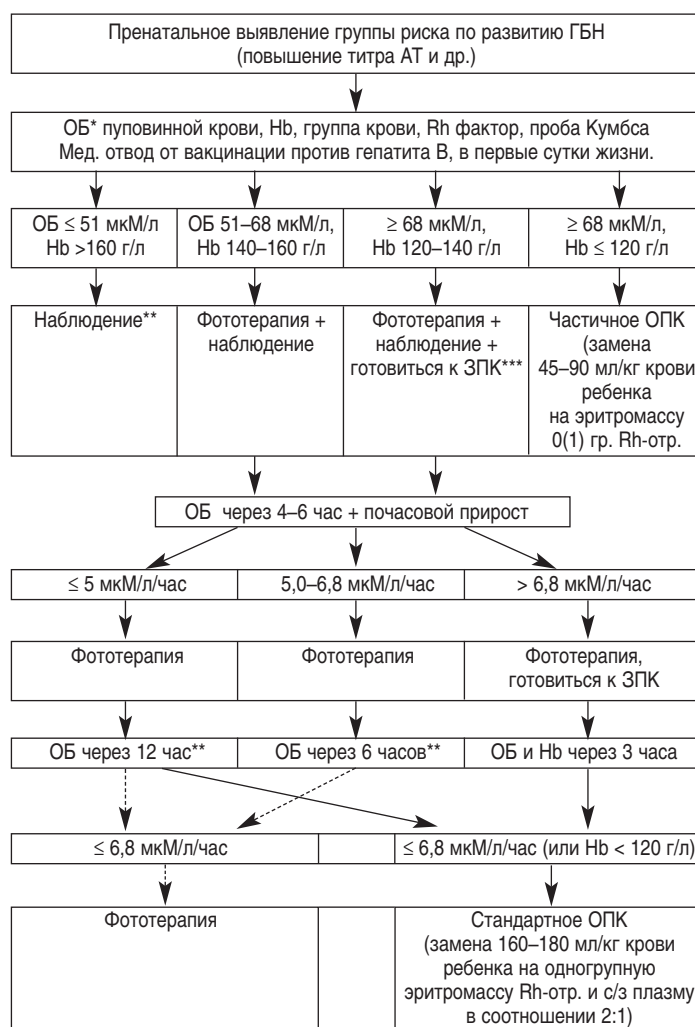
В случаях наличия клинических признаков тяжелой формы гемолитической болезни в момент рождения ребенка у женщины с Rh-отрицательной кровью (выраженная бледность кожи, желтушное прокрашивание кожи живота и пуповины, отечность мягких тканей, увеличение размеров печени и селезенки) показано экстренное проведение операции обменного переливания крови (ОПК) не дожидаясь лабораторных данных. (В этом случае используется техника частичного ОПК, при которой производится замена 45–90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объ-

ем донорской эритроцитарной массы 0(1) группы, резус-отрицательной.

В остальных случаях тактика ведения таких детей зависит от результатов первичного лабораторного обследования и динамического наблюдения (рис. 1).

С целью предупреждения ОПК новорожденным с изоиммунной ГБН по любому из факторов крови (проба Кумбса – положительная), у которых отмечается почасовой прирост билирубина более 6,8 мкмоль/л/час, несмотря на проводимую фототерапию, целесообразно назначать **стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения**. Препараты иммуноглобулина человеческого новорожденным с ГБН вводятся внутривенно медленно (в течение 2 часов) в дозе 0,5–1,0 г/кг (в среднем, 800 мг/кг) в первые часы после рождения. При необходимости повторное введение осуществляется через 12 ч от предыдущего.

Тактика ведения детей с ГБН в возрасте более 24 ч жизни зависит от абсолютных значений билирубина (табл. 1) или динамики этих показателей.



*ОБ – общий билирубин;

** при появлении желтухи в течение первых 24 часов жизни – неотложное исследование ОБ, дальнейшая тактика ведения зависит от величины почасового прироста билирубина;

*** заказать необходимые препараты крови (плазма + эрмасса), стабилизировать жизненно важные функции организма.

Рис. 1. Тактика ведения новорожденных детей, угрожаемых по развитию ГБН в 1-е сутки жизни.

Таблица 1. Показания к фототерапии и заменному переливанию крови у новорожденных детей 24–168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела при рождении (в граммах)	Фототерапия	ОПК
< 1500	*85–140 мкмоль/л	*220–275 мкмоль/л
1500–1999	*140–200 мкмоль/л	*275–300 мкмоль/л
2000–2500	*190–240 мкмоль/л	*300–340 мкмоль/л
> 2500	*255–295 мкмоль/л	*340–375 мкмоль/л

*Минимальные значения билирубина являются показанием к началу соответствующего лечения в случаях, когда на организм ребенка действуют патологические факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии.

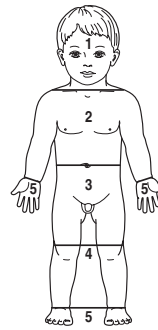


Таблица 2. Диапазон уровня билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи.

Кожные зоны	Билирубин, мкМ/л
1	31,5–136
2	93,5–204
3	136–280
4	187–306
5	> 255

Группу высокого риска по развитию тяжелой гипербилирубинемии, не связанной с ГБН, составляют:

- новорожденные с выраженными признаками морфофункциональной незрелости, в том числе глубоконедошенные дети;
- новорожденные с множественными подкожными кровоизлияниями и обширными кефалогематомами;
- новорожденные, нуждающиеся в проведении реанимации и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде;
- новорожденные с высоким риском раннего проявления наследственных гемолитических анемий (отягощенный семейный анамнез или наличие соответствующих лабораторных признаков);

Дети данной группы с момента поступления в детское отделение требуют:

1. динамического наблюдения и определения уровня билирубина через 12–24 ч;
2. медицинского отвода от прививки против гепатита В и БЦЖ (до момента стабилизации состояния).

Как правило, патологическая желтуха, не связанная с ГБН, появляется после 24 ч жизни и тактика ведения этой категории больных определяется массой тела при рождении наличием отягощающих факторов и уровнем общего билирубина (табл. 1).

Факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии:

- гемолитическая анемия;
- оценка по Апгар на 5 мин < 4 баллов;
- РаО₂ < 40 мм рт.ст. (РкО₂ < 35 мм рт.ст) длительностью более 1 ч;
- рН арт. кр. < 7,15 (рН кап. кр. < 7,1) длительностью более 1 ч;
- ректальная температура ≤ 35°C;
- концентрация сывороточного альбумина ≤ 25 г/л;
- ухудшение неврологического статуса на фоне гипербилирубинемии;
- генерализованное инфекционное заболевание или менингит.

В случаях появления желтухи спустя 24 ч после рождения у детей, не отнесенных к группе риска, необходимо оценить интенсивность желтухи с описанием количества прокрашенных билирубином зон кожи (см. рис.).

При этом следует помнить о наличии относительного соответствия между визуальной оценкой желтухи и концентрацией билирубина: чем большая поверхность кожи имеет желтую окраску, тем выше уровень общего билирубина в крови (табл. 2). Прокрашивание 3-й зоны у недоношенных и 4-й зоны у доношенных новорожденных требуют срочного

определения концентрации общего билирубина крови для дальнейшей тактики ведения детей.

С целью предупреждения избыточного количества инвазивных процедур по забору крови для оценки концентрации билирубина, предварительная оценка степени выраженности гипербилирубинемии после 24 ч жизни у детей, не получающих фототерапию, может осуществляться путем транскутанного определения в области грудины. При выявлении коэффициентов прокрашивания кожи, соответствующих гипербилирубинемии 256 мкмоль/л и более показано определение концентрации билирубина в периферической или венозной крови стандартным методом.

На основании лабораторных результатов решается вопрос о необходимости проведения ребенку фототерапии и операции ОПК (табл. 1). При этом у условно здоровых недоношенных детей в возрасте старше 24 ч жизни показаниями к началу лечения являются максимальные значения билирубина соответствующего диапазона.

Выраженная гипербилирубинемия у исходно здорового доношенного новорожденного, не имеющего ГБН и других факторов риска развития ядерной желтухи, также может явиться показанием к проведению лечебных мероприятий в случае повышения уровня билирубина до потенциально опасной отметки (табл. 1).

3.2. Техника фототерапии

Показания к фототерапии представлены выше.

В основе фототерапии лежит способность молекул билирубина под воздействием световой энергии изменять химическую структуру и связанные с ней физико-химические свойства. Фототерапия приводит к постепенному уменьшению концентрации неконъюгированного билирубина в сыворотке крови и снижению риска билирубиновой энцефалопатии.

Наиболее часто в стандартных установках для фототерапии используются люминисцентные лампы синего света. Хорошо зарекомендовала себя комбинация: 4 лампы синего света и 2 лампы дневного света, создающие достаточный световой поток в диапазоне 400–500 нм. При этом, как было уже отмечено, терапевтическое воздействие на организм ребенка обеспечивается преимущественно синим светом.

В настоящее время в стандартных установках фототерапии используются люминисцентные лампы синего света повышенной мощности, обеспечивающие около 12 мкВт/см²/нм, что достаточно для эффективной фотоизомеризации билирубина в коже ребенка. В последние годы наряду с люминисцентными источниками света используются и галогеновые лампы. Наряду со стандартными установками для фототерапии могут быть использованы «фотоодеяла». В последнем

случае свет к коже ребенка передается от мощных галогеновых ламп при помощи световодов. В наиболее тяжелых случаях хорошо себя зарекомендовало комбинированное использование «классических» установок и «фотоодеял» или использование установок повышенной мощности.

Так как фотоизомеризация билирубина происходит в коже, то, чем большая поверхность тела подвергается воздействию света, тем эффективнее фототерапия. И наоборот, чем выраженнее гипербилирубинемия, тем большая площадь тела должна быть использована для фототерапии. При использовании стандартных установок необходимо регулярно менять положение ребенка по отношению к источнику света, переворачивая его поочередно вверх животом или спиной.

Продолжительность сеансов фототерапии.

Учитывая, что в последние годы доказана одинаковая эффективность непрерывной и прерывистой схем фототерапии, продолжительность и кратность сеансов фототерапии может определяться следующими соображениями:

а) максимальный перерыв между сеансами фототерапии, не наносящий ущерба конечной эффективности фототерапии, составляет не более 2–4 ч;

б) до тех пор, пока существуют показания, сеансы фототерапии должны повторяться регулярно;

в) оптимальной схемой фототерапии для большинства новорожденных детей с конъюгационной гипербилирубинемией является последовательное чередование сеансов фототерапии с перерывами на кормление;

д) при быстром нарастании уровня билирубина и при критической гипербилирубинемии фототерапию необходимо проводить в непрерывном режиме.

Практические рекомендации по проведению фототерапии:

- ребенок помещается в кувез (открытую реанимационную систему или кроватку с подогревом) полностью обнаженным;

- глаза ребенка и половые органы (у мальчиков) должны быть защищены светонепроницаемым материалом. При защите глаз следует отдавать предпочтение специальным очкам, чем лицевой повязке, так как последняя может сместиться и нарушить проходимость верхних дыхательных путей ребенка;

- источник фототерапии помещается над ребенком на высоте около 50 см (если в техническом описании установки для фототерапии не предписано иначе); необходимо следить, чтобы расстояние между лампами и крышкой кувеза было не менее 5 см для избежания перегрева воздуха в кувезе;

- каждые 1–2 ч фототерапии необходимо менять положение ребенка по отношению к источнику света, переворачивая его поочередно вверх животом или спиной;

- каждые 2 ч необходимо измерять температуру тела ребенка (лучше ректальную), если кувез не поддерживает режим автоматической регулировки по кожной температуре; при использовании серворегулируемого кувеза необходимо защищать датчик кожной температуры специальным экраном из фольги;

- при отсутствии противопоказаний необходимо сохранить энтеральное питание в полном объеме (лучше женским молоком);

- суточный объем вводимой ребенку жидкости необходимо увеличить на 10–20% (у детей с экстремально низкой массой тела – на 40%) по сравнению с физиологической потребностью ребенка;

- проведение инфузионной терапии показано только в том случае, если дополнительную гидратацию невозможно осуществить путем выпаивания ребенка;

- в случаях частичного или полного парентерального питания детей использование жировых эмульсий должно быть ограничено до момента устранения угрозы билирубиновой энцефалопатии;

- в процессе проведения фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов как показатель интенсивности гипербилирубинемии;

- всем детям, получающим фототерапию, необходимо ежедневно проводить биохимический анализ крови на билирубин (при угрозе билирубиновой энцефалопатии – каждые 6–12 часов); только 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;

- спустя 12 ч после окончания фототерапии необходимо контрольное исследование билирубина крови.

Побочные эффекты. Использование в медицинской практике фототерапии в течение более чем 40-летнего периода не выявило каких-либо неблагоприятных отдаленных последствий для организма человека. Вместе с тем, в опытах на лабораторных животных было показано потенциальное повреждающее действие яркого света на сетчатку глаза и семенники яичек. Это явилось основанием для соответствующей защиты (экранирования) глаз и мужских половых органов у новорожденных детей в период проведения фототерапии.

У некоторых детей в ответ на фототерапию может возникнуть аллергическая сыпь и участиться стул. В единичных случаях цвет кожи может приобрести бронзовый оттенок. Все три эффекта связаны с накоплением в организме фотоизомеров билирубина и, как правило, бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

3.3. Техника операции обменного переливания крови (ОПК)

Показания к операции ОПК при гипербилирубинемии представлены выше. Отдельного внимания заслуживает операция ОПК при тяжелой форме ГБН.

Учитывая тяжелую степень гемической гипоксии, безусловным показанием для экстренного (в первые 2 часа жизни) проведения операции ОПК являются клиничко-лабораторные признаки тяжелой формы гемолитической болезни у новорожденного ребенка. В этом случае используется техника частичного ОПК, при которой производится замена 45–90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитарной массы 0(1) группы, резус-отрицательной.

В остальных случаях операция ОПК проводится с заменой 2-х объемов циркулирующей крови ребенка (160–180 мл/кг). Техника операции описана выше. При этом:

а) для обменного переливания крови при резус-конфликтах используется комбинация однокрупной резус-отрицательной эритроцитомассы с однокрупной плазмой в соотношении 2 : 1;

б) при несовместимости по групповым факторам используется комбинация эритроцитарной массы 0(1) группы соответственно резус-принадлежности ребенка и плазмы 1У группы в соотношении 2 : 1;

в) при несовместимости и по резус-фактору, и по группе крови используется комбинация эритроцитарной массы 0(1) группы резус-отрицательную и плазмы 1У группы в соотношении 2 : 1;

г) при несовместимости крови матери и крови плода по редким факторам, ребенку необходимо переливать кровь от индивидуально подобранного донора.

Необходимо помнить, что для детей с ГБН используется только свежеприготовленная эритроцитарная масса (срок хранения не более 72 ч).

У детей с конъюгационной гипербилирубинемией операция ОПК выполняется свежеприготовленной донорской эритроцитарной массой той же группы и резус-фактора, что группа крови и резус-фактор ребенка, и одноклассовой донорской плазмой. Необходимо провести ОПК в объеме 160–180 мл/кг. При этом эритроцитарная масса, как правило, составляет 2/3 от общего объема гемотрансфузии, 1/3 объема составляет плазма. Исключения составляют случаи сочетания конъюгационной гипербилирубинемии с полицитемией, при которых целесообразно использовать соотношение 1 : 1.

Предоперационная подготовка.

а) У детей, находящихся в тяжелом состоянии, стандартными методами интенсивной терапии до операции должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия.

б) Для проведения операции ОПК должен быть подготовлен чистый кувез или реанимационный столик, обогреваемый источником лучистого тепла.

в) Дети не должны получать энтерального питания в течение последних 3 ч до предполагаемого начала операции.

г) В желудок таким детям перед операцией должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически осуществлять удаление желудочного содержимого. Кроме того, перед операцией необходимо сделать очистительную клизму.

д) До начала операции ОПК должны быть подготовлены:

- пупочные катетеры, шприцы разного объема, набор инструментов, необходимый для операции;
- подогретые до 27–37°C флаконы с эритроцитарной массой и плазмой;
- набор для определения группы крови и ее совместимости;
- набор медикаментов, необходимых для реанимационных мероприятий и оборудование для вспомогательной ИВЛ;
- лотки для использованной крови и инструментов;
- 70% медицинский спирт, 0,5% раствор хлоргексидина или 5% раствор йода;
- физиологический раствор и стерильный раствор гепарина;
- стерильный перевязочный материал (вата, салфетки, бинты), шелк;
- стерильные пеленки, хирургические халаты и перчатки.

Операция может проводиться в операционной, процедурной комнате или чистом боксе, на реанимационном столике, обогреваемом источником лучистого тепла, или в кувезе. Перед началом операции конечности ребенка фиксируются тугим пеленанием, кожа живота обнажается,

зона вокруг пуповинного остатка обкладывается стерильными пеленками. После стандартной обработки рук оператора, остаток пуповины дезинфицируют стерильным марлевым шариком, смоченным 70% раствором спирта и 0,5% раствором хлоргексидина. Сначала круговыми движениями обрабатывают пупочное кольцо и кожу вокруг пупочного остатка, другим марлевым тампоном – сам пупочный остаток. При отсутствии хлоргексидина у доношенных детей допустима последовательная обработка пуповинного остатка 70% спиртом, 5% водным раствором йода и снова 70% спиртом. Проводят пробу на индивидуальную совместимость крови ребенка с донорской кровью или эритроцитарной массой.

Техника операции ОПК (по Даймонду).

а) Операцию ОПК выполняет врач при помощи ассистента. Оператор и ассистент перед началом ОПК проводят предоперационную обработку рук по общепринятым методам, одевают стерильные халаты и перчатки.

б) Обменное переливание крови проводится через стерильный полиэтиленовый катетер (№№6, 8, 10 – в зависимости от диаметра вены), введенный после отсечения верхней части пуповинного остатка в вену пуповины на расстоянии 3–5 см (у крупных детей до 6–8 см) от пупочного кольца вверх по направлению к печени. (Более подробно техника постановки пупочного катетера описана в соответствующих рекомендациях РАСПМ). В возрасте старше 4-х дней и/или наличии противопоказаний к катетеризации пупочной вены операцию ОПК проводят через любую другую центральную вену, к которой может быть обеспечен надежный и безопасный доступ.

в) В вену пуповины катетер вводится заполненным физиологическим раствором, содержащим 0,5–1 Ед/мл гепарина.

г) Первые порции крови, полученные из катетера, собирают в 3 пробирки: для определения группы крови, для проведения теста на биологическую совместимость, для определения исходной концентрации билирубина.

д) Дробными порциями по 10–20 мл (у глубоконедоношенных и тяжелобольных новорожденных – по 5–10 мл) медленно выводят кровь ребенка и замещают ее попеременно эритроцитарной массой и плазмой донора в эквивалентном количестве (через каждые 2 шприца введенной эритроцитарной массы вводят один шприц плазмы).

е) После введения каждых 100 мл компонентов донорской крови для профилактики гипокальциемии необходимо введение 1–2 мл 10% раствора глюконата кальция или 0,5 мл 10% раствора хлористого кальция, предварительно разведенных в 5–10 мл 10% раствора глюкозы.

ж) После замены двух объемов циркулирующей крови ребенка операцию заканчивают. Средняя продолжительность операции составляет 1,5–2,5 ч, в зависимости от массы тела ребенка. Более быстрое и более медленное проведение операции может отрицательно сказываться на общем состоянии новорожденного.

з) Перед окончанием операции повторно осуществляют забор крови в сухую пробирку для контрольного определения уровня билирубина.

и) В самом конце операции в пупочный катетер вводят антибиотик широкого спектра действия (в половине от суточной дозы). Пупочный катетер удаляют.

к) При наличии длинного пуповинного остатка на него накладывается шелковая лигатура, а при его отсутствии – стерильная давящая повязка, пропитанная гемостатическим раствором или гемостатическая губка. Зона вокруг пупочной ранки обрабатывается спиртом.

В результате операции (с учетом крови, взятой на исследование) суммарный объем введенных компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка. О безусловной эффективности проведенной ОПК свидетельствует более чем 2-кратное снижение концентрации билирубина к концу операции.

В послеоперационном периоде осуществляют мониторинг жизненно важных функций организма ребенка и продолжают проведение поддерживающей, посиндромной и фототерапии.

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

Инфузионная терапия излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии. Токсическим действием обладает не прямой жирорастворимый билирубин, и его уровень не может быть снижен путем введения раствора глюкозы. Вводимые плазма и альбумин не играют существенной роли в снижении риска билирубиновой энцефалопатии, в то время как риск от введения этих препаратов имеется. Назначение парентерального введения жидкости новорожденному с желтухой определяется другими показаниями, например: наличием рвоты и срыгивания; потерей жидкости при проведении фототерапии и невозможностью восполнить их энтеральным путем; наличием других состояний, требующих проведения инфузионной терапии.

Назначение фенобарбитала. В настоящее время большинство авторов считают, что лечение гипербилирубинемии путем назначения фенобарбитала новорожденному неэффективно, так как значимая индукция ферментов происходит достаточно поздно, к концу второй недели жизни, когда и так снижается риск билирубиновой энцефалопатии. Кроме того, при лечении желтухи фенобарбиталом появляются нежелательные эффекты в виде вялости и снижения активности сосания. В течение последних 15 лет в Европе фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии не применяется.

Нет ни доказательств, ни патогенетического обоснования для лечения не прямой гипербилирубинемии такими препаратами, как эссенциале, ЛИВ-52 и другими «гепатопротекторами».

Литература

1. Гойтсман Б.В., Веннберг Р.П. Руководство по интенсивной терапии в неонатологии. Пер. с англ. 2-ое издание. Екатеринбург, 1996.
2. Неонатология. Под ред. Н.Н.Володина, В.Н.Чернышова, Д.Н.Дегтярева. М.: «Академия», 2005, 440 с.
3. Неонатология. Под ред. Т.Л.Гомеллы, М.Д.Каннигам. Пер. с англ. М.: Медицина, 1995.
4. Практическое руководство по детским болезням. Под общей редакцией В.Ф.Кокониной и А.Г.Румянцев. Том V «Неотложная педиатрия». Под ред. Б.М.Блохина. Неотложные состояния в неонатологии. Н.Н.Володин, Д.Н.Дегтярев: 215-283
5. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 1, 2.
6. Робертон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии. Пер. с англ., М.: Медицина, 1998.
7. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. PEDIATRICS 2004; 144(1): 297–316.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Исходы у новорожденных детей с уровнем билирубина выше 25 мг%

Для оценки влияния уровня общего билирубина у новорожденных на последующее нервно-психическое развитие сравнивались две группы новорожденных: в первой группе (140 детей) уровень билирубина при рождении составлял минимум 25 мг% (428 мкм/л), вторую группу из 419 детей сформировали путем случайной выборки из более чем 100 000 детей, родившихся в срок. У 130 детей первой группы уровень билирубина составлял 25,0–25,9 мг% и у 10 детей – выше 30 мг% и более. Лечение включало фототерапию в 136 случаях и заменное переливание крови – в пяти. В течение по меньшей мере двух лет наблюдались 132 ребенка из первой группы (94%) и 372 ребенка из второй (89%), в течение 5 лет – 59 и 40% соответственно. Билирубиновой энцефалопатии не было зарегистрировано ни у одного ребенка. По данным тестов когнитивного статуса различий между двумя группами обнаружено не было. Также не было выявлено различий в доле детей с той или иной патологией нервной системы. У 14 детей первой группы (17%) были выявлены сомнительные или патологические неврологические знаки, в то время как в группе контроля таких было 48 (29%) детей ($p = 0,04$). Заключение: при адекватной терапии повышение уровня общего билирубина у доношенных новорожденных детей не приводит к патологии со стороны нервной системы в будущем.

Reading R. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. Child Care Health Dev 2006; 32(5): 605–6.