

ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

[illegible]

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступниця директора з перинатальної медицини, завідувач відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професорка, заступниця голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Мавропуло Тетяна Карлівна	завідувачка кафедри госпітальної педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, професор;
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерт Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професор;
Анікін Іван Олександрович	доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького медичного університету, к.мед.н., доцент;
Аряєв Микола Леонідович	завідувач кафедри педіатрії № 1, неонатології та біоетики Одеського національного медичного університету, член- кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;
Бакаєва Олена Миколаївна	лікар-неонатолог відділення інтенсивного виходжування і ранньої реабілітації центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;
Батман Юрій Анастасович	професор кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор;

Власова Олена Василівна	доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, д.мед.н.;
Воробйова Ірина Іванівна	завідувачка відділенням наукових проблем невиношування вагітності Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», д.мед.н. (за згодою);
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділу неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професорка (за згодою);
Голованець Юлія Дмитрівна	професорка кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, д.мед.н., професорка;
Гончарь Маргарита Олександрівна	завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професорка;
Горбатюк Ольга Миколаївна	професорка кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії і травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професорка;
Клименко Тетяна Михайлівна	в.о. завідувача кафедри педіатрії № 3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, експерт Міністерства охорони здоров'я України, професор;
Ковальова Олена Михайлівна	головний спеціаліст відділу стратегічного розвитку програми медичних гарантій управління розробки програми медичних гарантій Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами Національної служби здоров'я України, д.мед.н., професор;

Корнійчук Олег Володимирович	завідувач відділення анестезіології й інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2»;
Македонський Ігор Олександрович	генеральний директор КНП «Міська багатoproфільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева» Дніпровської міської ради, професор кафедри хірургії Дніпровського медичного інституту традиційної та нетрадиційної медицини, професор;
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувачка відділення інтенсивної терапії глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;
Павлишин Галина Андріївна	завідувачка кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професорка;
Похилько Валерій Іванович	проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, експерт Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професор;
Редько Ірина Іванівна	професорка кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професорка;
Тишкевич Валерія Миколаївна	завідувачка відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва»;
Ткаченко Вікторія Борисівна	провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», к.мед.н. (за згодою);

Хаджинова
наталія
Афанасіївна

начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;

Яблонь Ольга
Степанівна

завідувачка кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професорка;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана
Іванівна

начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Бекетова Галина
Володимирівна

завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професорка;

Марушко Юрій
Володимирович

завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	2
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ.....	7
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ АМЕРИКАНСЬКОЇ АКАДЕМІЇ ПЕДІАТРІЇ «Лікування гіпербілірубінемії у новонародженого 35 і більше тижнів гестації» (2022)	10
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ «Клінічна рекомендація штату Квінсленд (Австралія): жовтяниця новонароджених» (2022)	35
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ Національного інституту здоров'я та досконалої допомоги (Великобританія) «Жовтяниця у новонароджених до 28 днів» (2016)	74
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСУ uptodate (2022).....	89
Некон'югована гіпербілірубінемія у недоношеної дитини (гестаційний вік менше 35 тижнів).....	89
Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: скринінг	100
Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: лікування	117
Некон'югована гіпербілірубінемія у новонароджених: втручання	127
Постнатальна діагностика та лікування гемолітичної хвороби плода та новонародженого	141
Підхід до оцінки холестазу у новонароджених та дітей раннього віку ...	155

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Гіпербілірубінемія новонароджених є одним із найпоширеніших неонатальних клінічних станів. Вона вражає приблизно 60% доношених і 80% недоношених новонароджених. Приблизно у 10% новонароджених може розвинутиися клінічно значуща гіпербілірубінемія, яка потребує ретельного спостереження та лікування. У ранній неонатальний період гіпербілірубінемія є 7-ю за поширеністю провідною причиною неонатальної смертності в Південній Азії, 8-ю у країнах Африки на південь від Сахари, 9-ю у Західній Європі та 13-ю у Північній Америці.

Ефективне та своєчасне лікування може зменшити виникнення неврологічної дисфункції у новонароджених з гіпербілірубінемією. Для допомоги в прийнятті клінічних і системних рішень існують рекомендації з клінічної практики. Критерії діагностики та лікування в опублікованих рекомендаціях відрізняються в різних регіонах і країнах. Тому виникла нагальна потреба забезпечення відповідності вітчизняної клінічної практики сучасним науково-обґрунтованим підходам.

Важливим завданням нових медико-технологічних документів, присвячених проблемі неонатальних гіпербілірубінемій, є стандартизація й оптимізація медичної допомоги новонародженим дітям з цими станами.

Вітчизняні методико-технологічні документи на цю тему були розроблені в 2006 році (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 квітня 2006 року № 255 «Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтениця новонароджених») й потребують перегляду.

Клінічна настанова, заснована на доказах (КН) розроблена з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з метою створення єдиної комплексної й ефективної системи надання медичної допомоги відповідній категорії пацієнтів з цією патологією. В КН висвітлено питання діагностики та лікування неонатальних гіпербілірубінемій, що дозволять суттєво поліпшити якість та зменшити витрати на медичну допомогу.

За основу даної КН використано настанови: Американської академії педіатрії «Лікування гіпербілірубінемії у новонародженого 35 і більше тижнів гестації» (2022), Національного інституту здоров'я та досконалої допомоги (Великобританія) «Жовтениця у новонароджених до 28 днів» (2016), «Клінічна рекомендація штату Квінсленд (Австралія): жовтениця новонароджених» (2022), а також приклади найкращої практики надання медичної допомоги новонародженим, які ґрунтуються на даних доказової медицини, інтернет-ресурсу Uptodate «Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: скринінг», «Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: лікування», «Некон'югована гіпербілірубінемія у недоношених дітей (менше 35 тижнів гестаційного віку)», «Постнатальна діагностика та лікування гемолітичної хвороби. плода та новонародженого», «Некон'югована гіпербілірубінемія у новонароджених: заходи», «Підхід до оцінки холестазу у новонароджених та дітей раннього віку» (2022).

Настанови з клінічної практики Американської академії педіатрії містять конкретні рекомендації, якщо докази або значний клінічний досвід свідчать про користь клінічної дії. У деяких випадках надаються варіанти надання клінічної допомоги, коли докази або клінічний досвід є менш певними. Для вибраних рекомендацій, які є центральними для настанови, є звіт про сукупні докази якості та силу рекомендації відповідно до політики Американської Академії Педіатрії «Класифікація рекомендацій для клінічних практичних настанов» (American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics. 2004;114(3):874–877). Ці рекомендації відформатовано як Заяви про ключові дії (KAS) для легкої ідентифікації.

Сила рекомендацій, якість доказів та доказові оцінки, які використані в інших настановах, наведено у таблиці.

Сила рекомендацій, якість доказів та доказові оцінки

Сила рекомендацій	
1	Сильна рекомендація. Це означає, що якщо ви дотримуватиметеся рекомендацій, ви принесете більше користі, ніж шкоди для більшості, якщо не для всіх ваших пацієнтів.
1A	Рівень А означає, що найкращі оцінки критичних переваг і ризиків походять із узгоджених даних із добре виконаних, рандомізованих, контрольованих досліджень або переважної кількості даних в іншій формі (наприклад, добре виконані обсерваційні дослідження з дуже великим ефектом лікування). Подальші дослідження навряд чи вплинуть на нашу впевненість у оцінці користі та ризику.
1B	Рівень В означає, що найкращі оцінки критичних переваг і ризиків отримані з рандомізованих контрольованих досліджень із важливими обмеженнями (наприклад, суперечливі результати, методологічні недоліки, неточні результати, екстраполяція з іншої популяції чи середовища) або дуже переконливі докази якоїсь іншої форми. Подальші дослідження (якщо вони будуть проведені) можуть вплинути на нашу впевненість у оцінках користі та ризику та можуть змінити оцінки.
1C	Ступінь С означає, що докази отримані з обсерваційних досліджень, несистематичного клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень із серйозними недоліками. Будь-яка оцінка ефекту невизначена. Рекомендація може змінитися, коли стануть доступними докази вищої якості.
2	Слабка рекомендація. Це означає «це наша пропозиція, але ви можете подумати над нею». Малоймовірно, що вам слід дотримуватися запропонованого підходу для всіх ваших пацієнтів, і ви можете розумно вибрати альтернативний підхід. Для рекомендацій 2 ступеня переваги та ризики можуть бути точно збалансованими, або переваги та ризики можуть бути невизначеними.
2A	Ступінь А означає, що найкращі оцінки критичних переваг і ризиків походять із узгоджених даних із добре виконаних, рандомізованих, контрольованих досліджень або переважної кількості даних в іншій формі (наприклад, добре виконані обсерваційні дослідження з дуже великим ефектом лікування). Подальші дослідження навряд чи вплинуть на нашу впевненість у оцінці користі та ризику.
2B	Рівень В означає, що найкращі оцінки критичних переваг і ризиків отримані з рандомізованих контрольованих досліджень із важливими обмеженнями (наприклад, суперечливі результати, методологічні недоліки, неточні результати, екстраполяція з іншої популяції чи середовища) або дуже переконливі докази якоїсь іншої форми. Подальші дослідження (якщо вони будуть проведені) можуть вплинути на нашу впевненість у оцінках користі та ризику та можуть змінити оцінки.
2C	Рівень С означає, що докази отримані з обсерваційних досліджень, несистематичного клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень із серйозними недоліками. Будь-яка оцінка ефекту невизначена.
3	Неаналітичні дослідження (наприклад, звіти про випадки, серії випадків)
4	Думка експерта, формальний консенсус
Рекомендаційні оцінки	
Сильна рекомендація	Переваги явно переважають ризики та тягар (або навпаки) для більшості, якщо не для всіх пацієнтів
Слабка рекомендація	Переваги та ризики тісно збалансовані та/або невизначені
Доказові оцінки	
Високоякісні докази.	Послідовні докази рандомізованих досліджень або переконливі докази в іншій формі
Докази середньої якості	Докази рандомізованих досліджень із важливими обмеженнями або дуже вагомими доказами в іншій формі
Докази низької якості	Докази обсерваційних досліджень, несистематичних клінічних спостережень або рандомізованих досліджень із серйозними недоліками

Клінічна настанова розроблена мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли лікарі-неонатологи, лікарі-педіатри, лікарі-хірурги дитячі, лікарі-анестезіологи дитячі, керівники закладів охорони здоров'я й інші медичні працівники.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу новонародженим з гіпербілірубінемією.

Лікування гіпербілірубінемії у новонародженого 35 і більше тижнів гестації

Alex R. Kemper, Thomas B. Newman, Jonathan L. Slaughter, M. Jeffrey Maisels, Jon F. Watchko, Stephen M. Downs, Randall W. Grout, David G. Bundy, Ann R. Stark, Debra L. Bogen, Alison Volpe Holmes, Lori B. Feldman-Winter, Vinod K. Bhutani, Steven R. Brown, Gabriela M. Maradiaga Panayotti, Kymika Okechukwu, Peter D. Rappo, Terri L. Russell; Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2022; e2022058859. 10.1542/peds.2022-058859. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/doi/10.1542/peds.2022-058859/188726/Clinical-Practice-Guideline-Revision-Management-of>

Скорочення

AAP Американська академія педіатрії
 DAT прямий антиглобуліновий тест
 ETCO₂ з поправкою на окис вуглецю наприкінці видиху
 G6PD глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
 IVIG внутрішньовенне введення імуноглобуліну
 NICU відділення інтенсивної терапії новонароджених
 KAS заява про ключові дії
 RhIG імуноглобулін Rh(D)
 TcB черезшкірний білірубін
 TSB загальний білірубін сироватки крові
 BBIG внутрішньовенне введення імуноглобуліну

Понад 80% новонароджених мають певний ступінь жовтяниці^{1,2}. Необхідно ретельно спостерігати за всіма новонародженими та застосовувати відповідне лікування, оскільки високі концентрації білірубину можуть спричинити гостру білірубінову енцефалопатію та ядерну жовтяницю³. Ядерна жовтяниця – це неврологічний стан, що призводить до постійної інвалідизації, що характеризується дечим або всім з наведеного нижче: хореоатетодним церебральним паралічем, парезом погляду вгору, дисплазією емалі молочних зубів, сенсоневральною втратою слуху або слуховою нейропатією чи розладом диссинхронічного спектру, а також характерними змінами МРТ головного мозку.

Ця стаття оновлює та замінює клінічні практичні рекомендації Американської академії педіатрії (AAP) 2004 року щодо лікування та профілактики гіпербілірубінемії у новонароджених із терміном вагітності ≥ 35 тижнів³. Ця клінічна практична настанова, як і попередня, стосується питань профілактики, оцінки ризику, моніторингу та лікування.

І. Профілактика гіпербілірубінемії

А. Профілактика гіпербілірубінемії, пов'язаної з ізоімунною гемолітичною хворобою

Профілактика гіпербілірубінемії починається під час вагітності з виявлення та лікування жінок, у яких є ризик розвитку антитіл до антигенів еритроцитів, що може призвести до гемолітичної хвороби новонароджених (тобто ізоімунної гемолітичної хвороби). Якщо мати не проходила скринінг на наявність антиеритроцитарних антитіл під час вагітності, обстеження та лікування слід провести незабаром після пологів. Американський коледж акушерів і гінекологів рекомендує вагітним жінкам пройти тестування для визначення групи крові ABO та типу Rh(D) і отримати аналіз на антитіла для визначення потреби в імуноглобуліні Rh(D) (RhIG) і оцінити потенціал ізоімунних захворювань гемолітичної хвороба плода або новонародженого¹⁴.

Коментар робочої групи: Профілактичні дії щодо виявлених вагітних жінок із групи ризику, які спрямовані на уникнення сенсibiliзації організму матері Rh-антигенами еритроцитів плода, здійснюють відповідно до рекомендацій чинних вітчизняних

уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги і/або стандартів медичної допомоги з акушерства.

KAS 1: Якщо тест на материнські антитіла позитивний або невідомий, тому що мати не проходила пренатальний скринінг на антитіла, немовляті слід зробити прямий антиглобуліновий тест (DAT) і якнайшвидше визначити групу крові немовляти за допомогою пуповинної або периферійної крові. (Рівень якості сукупних доказів В, рекомендація)

DAT допомагає ідентифікувати немовлят із ризиком гіпербілірубінемії, спричиненої гемолізом. DAT-негативні немовлята можуть мати звичайний догляд. Матері, які отримували RhIG, можуть мати позитивний скринінг антитіл на анти-Rh(D), і RhIG може викликати позитивний DAT (анти-Rh[D]) у немовляти, але, як правило, без гемолізу¹⁶. Якщо відомо, що DAT немовляти є позитивним лише до анти-Rh(D), оскільки мати отримувала RhIG під час вагітності, а у матері було відомо, що до отримання RhIG у матері не було Rh(D) антитіл, немовля можна лікувати так, ніби немовля DAT негативний. Проте, будь-яке немовля з позитивним DAT, пов'язаним з антитілом, відмінним від анти-Rh(D), після отримання матер'ю RhIG, слід вважати DAT-позитивним¹⁵.

Якщо група крові матері Rh(D)–, слід визначити Rh-тип немовляти, щоб оцінити необхідність введення RhIG матері. Якщо материнська кров має значення O+, а тест на материнські антитіла негативний, можна перевірити пуповинну кров на групу крові немовляти та/або DAT. Визначення групи крові немовляти або DAT не є необхідним, якщо нагляд за білірубіном та оцінка ризику відповідають цій клінічній практичній настанові та організовано відповідне подальше спостереження після виписки. В іншому випадку слід провести це тестування.

В. Забезпечення підтримки годування

Виключно грудне вигодовування та гіпербілірубінемія тісно пов'язані¹³. Жовтяниця у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, поділяється на 2 основні категорії залежно від часу її появи. Ці типи жовтяниці необхідно диференціювати, щоб скерувати відповідне лікування. Недостатнє годування може призвести до гіпербілірубінемії, так званої «жовтяниці грудного вигодовування», яка зазвичай досягає піку на 3-5 день після народження і часто пов'язана з надмірною втратою ваги. Оскільки цей тип жовтяниці, особливо коли вона є надмірною, майже завжди пов'язаний із недостатнім споживанням молока, а не з грудним вигодовуванням як таким, його правильніше описати як «гіпербілірубінемію субоптимального споживання»¹³. Грудне вигодовування менше 8 разів на день було пов'язане з вищими концентраціями TSB¹⁷. Гіпогалактія і низька калорійність споживання сприяють зменшенню частоти стільця і посиленню кишково-печінкової циркуляції білірубіну¹³. На відміну від субоптимального споживання, гіпербілірубінемія, яка зберігається при достатньому споживанні людського молока та збільшенні ваги, називається «жовтяницею грудного молока» або «синдромом жовтяниці грудного молока». Ця причина тривалої некон'югованої гіпербілірубінемії, яка може тривати до 3 місяців, майже завжди не є патологічною та не пов'язана з прямою або кон'югованою гіпербілірубінемією¹³. Одне дослідження показало, що через 28 днів після народження 34% немовлят, які перебували переважно на грудному вигодовуванні, мали концентрацію TcB ≥ 5 мг/дл, 9% мали концентрацію ≥ 10 мг/дл і 1% мали концентрацію $\geq 12,9$ мг/дл¹⁸.

Хоча ця клінічна практична настанова не може повністю розглянути раннє годування немовлят, адекватне годування є важливим компонентом запобігання гіпербілірубінемії¹⁹. ААР рекомендує впровадження практик догляду за материнством, які сприяють комплексній підтримці грудного вигодовування, заснованій на фактичних даних, орієнтованій на сім'ю^{19,20}. Клініцисти повинні сприяти підтримці грудного вигодовування для всіх матерів і годування грудним молоком протягом першої години після народження з частим годуванням на вимогу (тобто принаймні 8 разів протягом 24 годин)¹⁹. Ознаки адекватності смоктання включають відповідне виділення сечі та випорожнення, нормальну

втрату ваги за годину віку та способом пологів, відсутність дискомфорту матері та чутне ковтання зі збільшенням об'єму молока матері^{20,21}. Немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні і мають належну гідратацію, не повинні регулярно отримувати доповнення наявними у продажу дитячими сумішами¹⁹.

KAS 2: Не слід приймати пероральні добавки води або розчину глюкози для запобігання гіпербілірубінемії або зниження концентрації білірубину. (Рівень якості сукупних доказів В, сильна рекомендація)

Рішення про тимчасове догодовування донорським грудним молоком або дитячою сумішшю слід приймати спільно з батьками немовляти, коли це можливо, після обговорення ризиків і переваг^{22–25}.

II. Оцінка та моніторинг гіпербілірубінемії

A. Виявлення факторів ризику гіпербілірубінемії

Немовлята з факторами ризику гіпербілірубінемії (**таблиця 1**) потребують більш ретельного спостереження, ніж немовлята без факторів ризику. Визначення наявності цих факторів ризику вимагає обстеження немовляти, оцінки лабораторних даних і отримання сімейного анамнезу захворювань крові або неонатальної жовтяниці.

Таблиця 1

Чинники ризику розвитку значної гіпербілірубінемії

Чинники ризику
• Менший термін вагітності (тобто ризик зростає з кожним додатковим тижнем менше 40 тижнів)
• Жовтяниця в перші 24 години після народження
• Концентрація черезшкірного білірубину (ТсВ) або загального білірубину в сироватці крові (TSB) перед випискою близька до порогу фототерапії
• Гемоліз з будь-якої причини, якщо він відомий або підозрюється на основі швидкого підвищення TSB або ТсВ >0,3 мг/дл на годину протягом перших 24 годин або >0,2 мг/дл на годину після цього.
• Світлотерапія перед випискою
• Батьки або брат або сестра потребують фототерапії або обмінного переливання
• Сімейний анамнез або генетичне походження вказують на спадкові захворювання еритроцитів, включаючи дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD).
• Виключно грудне вигодовування з неоптимальним споживанням
• Гематома шкіри голови або значні синці
• Синдром Дауна
• Макросомна дитина матері, хворої на діабет

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD), X-зчеплена рецесивна ензимопатія, яка знижує захист від окисного стресу, зараз визнана однією з найважливіших причин небезпечної гіпербілірубінемії, що призводить до ядерної жовтяниці в Сполучених Штатах і в усьому світі^{9,26–28}. Виявлення новонароджених із дефіцитом G6PD є проблемою. Більшість постраждалих немовлят не матимуть позитивного сімейного анамнезу. Генетичне походження від популяції, в якій цей стан поширений (наприклад, країни Африки на південь від Сахари, Близького Сходу, Середземномор'я, Аравійського півострова та Південно-Східної Азії), може бути корисним для прогнозування ризику. Це приклад того, як надання расово-свідомої медицини може призвести до покращення результатів здоров'я²⁹. Знання інформації про генетичне походження може допомогти оцінити ризик G6PD. Загалом 13% афроамериканських чоловіків і близько 4% афроамериканських жінок мають дефіцит G6PD^{30–34}.

Існують клінічні події, які повинні викликати підозру щодо наявності дефіциту G6PD. Новонароджені немовлята з дефіцитом G6PD частіше отримують фототерапію перед випискою з лікарні³¹, ймовірно через збільшення виробництва білірубину та зниження кон'югації³⁵, і мають більший ризик повторної госпіталізації та повторного лікування³⁶. Важка гіпербілірубінемія або атипичний розвиток гіпербілірубінемії, такий як підвищення TSB у немовляти на штучному вигодовуванні або жовтяниця з пізнім початком, повинні підвищувати ймовірність дефіциту G6PD.

У немовляти з дефіцитом G6PD може розвинути раптове та екстремальне збільшення TSB, яке може бути важко передбачити або запобігти^{26,27,34,37-40}. Після того, що здається гострим гемолітичним явищем, лабораторні докази гемолізу можуть бути незначними або відсутніми⁴⁰. Для клініцистів важливо усвідомлювати, що вимірювання активності G6PD під час або незабаром після гемолітичної події або після обмінного переливання може призвести до помилково нормального результату. Якщо існує серйозна підозра на дефіцит G6PD, але вимірювання активності G6PD є нормальним або близьким до норми, активність G6PD слід виміряти щонайменше через 3 місяці.

В. Визначення потреби в лікуванні

Незважаючи на те, що вимірювання TSB в лабораторних умовах значно варіюються⁴¹⁻⁴³, **практично** всі **дослідження** лікування базуються на рівнях TSB, виміряних у клінічних лабораторіях лікарень.

KAS 3: Використовуйте TSB як остаточний тест для прийняття рішень щодо фототерапії та ескалації лікування, включаючи обмінне переливання. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

Рішення про початок фототерапії або ескалації лікування приймаються з урахуванням терміну вагітності, конкретної години TSB та наявності факторів ризику нейротоксичності білірубину (**таблиця 2**). Наявність факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії знижує поріг для лікування фототерапією та рівень, на якому необхідно посилити лікування. Важливо, щоб клініцисти використовували своє судження для визначення наявності факторів ризику нейротоксичності, включаючи клінічну нестабільність або сепсис. Незважаючи на те, що ацидемія може вказувати на клінічну нестабільність, недостатньо доказів для визначення конкретного порогу рН для підвищення ризику нейротоксичності.

Таблиця 2

Гіпербілірубінемія. Фактори ризику нейротоксичності

Фактори ризику
• Гестаційний вік <38 тижнів, і цей ризик зростає зі ступенем недоношеності
• Альбумін <3,0 г/дл
• Ізоімунна гемолітична хвороба (тобто позитивний прямий антиглобуліновий тест), дефіцит G6PD або інші гемолітичні стани
• Сепсис
• Значна клінічна нестабільність протягом попередніх 24 годин

Менший термін вагітності та ізоімунна гемолітична хвороба є факторами ризику як для розвитку значної гіпербілірубінемії, так і для нейротоксичності білірубину. Хоча не зрозуміло, чи гемоліз, спричинений іншими причинами, крім ізоімунізації, також підвищує ризик нейротоксичності білірубину, розумно припустити, що це так. Інші важливі фактори ризику нейротоксичності пов'язані з серйозною хворобою новонародженого (наприклад, сепсис). Низький рівень сироваткового альбуміну може збільшити ризик нейротоксичності через більшу доступність незв'язаного білірубину (тобто білірубину, який не зв'язаний з альбуміном)^{44,45}. Більшість клінічних лабораторій не можуть безпосередньо виміряти концентрації незв'язаного білірубину, і навіть якщо ця інформація була доступна, немає достатніх даних, щоб керувати клінічною допомогою за допомогою специфічних

концентрацій незв'язаного білірубину. Щоб усунути ці прогалини, у цих рекомендаціях концентрація альбуміну $<3,0$ г/дл вважається фактором ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії (**таблиця 2**). Хоча було недостатньо даних для того, щоб комітет рекомендував вимірювати концентрацію альбуміну у всіх новонароджених, вимірювання альбуміну рекомендується як частина ескалації догляду.

Коментар робочої групи: Вимірювання альбуміну не рекомендується при визначенні тактики лікування.

С. Візуальна оцінка концентрації TSB

Кілька досліджень вивчали точність візуальної оцінки концентрації TSB, співвідносячи або цефалокаудальне прогресування жовтяниці⁴⁶, або візуально оцінену концентрацію TSB з виміряним TSB. Хоча кореляції, як правило, є високостатистично значущими, спостерігаються відмінності від 13 до 15 мг/дл між фактичними значеннями TSB або ТсВ і значеннями білірубину, оціненими за рівнем жовтяниці^{1,18,47,48}. Більш послідовний висновок полягає в тому, що якщо у немовляти зовсім немає жовтяниці^{18,47,48} або візуальна оцінка клініциста становить <4 мг/дл білірубину^{48,49}, $TSB \geq 12$ мг/дл дуже мало ймовірний. Візуальна оцінка зазвичай використовується для прийняття рішень щодо отримання показників ТсВ або TSB у доношених амбулаторних пацієнтів віком 3 або більше днів, для яких пороги лікування є достатньо високими, щоб розрізнити легкі ступені жовтяниці не важливо. Однак усім немовлятам слід виміряти принаймні 1 ТсВ або TSB, як описано нижче (KAS 5).

KAS 4: Усіх немовлят слід візуально перевіряти на наявність жовтяниці принаймні кожні 12 годин після пологів до виписки. TSB або ТсВ слід виміряти якнайшвидше у немовлят, які мають жовтяницю менше ніж через 24 години після народження. (Рівень якості сукупних доказів X, сильна рекомендація)

Хоча жовтяниця до 24-годинного віку може не мати визначеної причини⁵⁰, коли її виявлено, швидше за все, це буде гемолітичний процес. Наслідки відсутності ранньої жовтяниці, пов'язані зі значним гемолізом, виправдовують вимірювання TSB або ТсВ. Ця рекомендація щодо візуальної оцінки не замінює необхідності отримати принаймні 1 скринінг TSB або ТсВ, як описано нижче. Візуальна оцінка є доповненням до вимірювання TSB або ТсВ.

D. Черезшкірний рівень білірубину

Рівень TSB можна оцінити на основі вимірювань ТсВ.

Хоча вимірювання ТсВ безпосередньо не оцінює рівень білірубину, воно є дійсним і надійним, коли використовується як скринінговий тест для виявлення немовлят, які потребують вимірювання TSB⁵⁴. Використання заходів вимірювання ТсВ таким чином може призвести до зменшення кількості заборів крові⁵⁵. Впровадження універсального скринінгу ТсВ під час перебування в дитячому відділенні та під час наступних візитів медсестер громадського здоров'я було пов'язано зі зменшенням як кількості заборів крові, так і ймовірністю мати рівень $TSB \geq 20$ мг/дл⁵⁶.

Існує хороша кореляція між показниками ТсВ і концентраціями TSB, причому TSB зазвичай знаходиться в межах 3 мг/дл від ТсВ у новонароджених з концентрацією TSB <15 мг/дл⁵⁷⁻⁶¹. Величина та напрямок середньої різниці між показниками ТсВ і концентраціями TSB можуть залежати від концентрації меланіну в шкірі та інструменту, який використовується для вимірювання ТсВ. Наприклад, інструменти BiliChek можуть недооцінювати TSB на вищих рівнях (наприклад, вище приблизно 15 мг/дл) у немовлят із більшою концентрацією меланіну в шкірі в середньому приблизно на 1-2 мг/дл⁶²⁻⁶⁴. Навпаки, інструменти JM можуть переоцінювати TSB у немовлят із більшою концентрацією меланіну в шкірі в середньому приблизно на 0,7–2,5 мг/дл⁶⁴⁻⁶⁸. Рекомендації щодо використання показників ТсВ враховують ступінь невизначеності, пов'язаної з концентрацією меланіну в шкірі.

KAS 5: ТсВ або TSB слід вимірювати між 24 і 48 годинами після народження або перед випискою, якщо це відбувається раніше. (Рівень якості сукупних доказів C, рекомендація)

Кров на TSB можна взяти під час забору для скринінгових тестів новонароджених, щоб уникнути додаткових п'яткових уколів.

Немовлята, народжені вдома, також повинні пройти аналіз на білірубін між 24 і 48 годинами після народження⁶⁹.

KAS 6: TSB слід вимірювати, якщо ТсВ перевищує або знаходиться в межах 3 мг/дл від порогового значення лікування фототерапією або якщо ТсВ становить ≥ 15 мг/дл. (Рівень якості сукупних доказів C, рекомендація)

KAS 7: Якщо доступно більше ніж 1 вимірювання ТсВ або TSB, швидкість збільшення може бути використана для ідентифікації немовлят із вищим ризиком подальшої гіпербілірубінемії^{70–72}. Швидка швидкість підвищення ($\geq 0,3$ мг/дл на годину в перші 24 години або $\geq 0,2$ мг/дл на годину після цього) є винятком⁷³ і свідчить про гемоліз. У цьому випадку виконайте DAT, якщо цього не було зроблено раніше. (Рівень якості сукупних доказів D, варіант)

Якщо доступне, вимірювання утворення оксиду вуглецю в кінці припливу з поправкою на оксид вуглецю в навколишньому середовищі (ETCOc) є потенційно корисним методом для кількісного визначення гемолізу⁷⁴. Окис вуглецю утворюється в еквімолярних кількостях з білірубіном, коли гем катаболізується до білірубину.

***Коментар робочої групи:** Вимірювання ETCOc не рекомендоване робочою групою.*

KAS 8: Якщо неможливо організувати належне спостереження за немовлям, якому рекомендовано амбулаторне контрольне вимірювання білірубину, виписка може бути відкладена. (Рівень якості сукупних доказів D, варіант)

Серед немовлят, у яких концентрація TSB нижча від порогу фототерапії, потенційна потреба в майбутній фототерапії або ескалації допомоги зростає, чим ближче TSB до порогу фототерапії. Однак, як тільки спонтанне зниження ТсВ або TSB (тобто не пов'язане з фототерапією) протягом принаймні 6 годин було задокументовано, ризик подальшої гіпербілірубінемії є низьким, і немає необхідності проводити додаткові вимірювання білірубину, якщо немає інших тривожних ознак, як-от загострення жовтяниці або гостре захворювання.

Е. Оцінка підвищених концентрацій прямого або кон'югованого білірубину

У деяких лабораторіях концентрацію прямого або кон'югованого білірубину вимірюють щоразу, коли вимірюють TSB. Корисно розуміти, що прямий і кон'югований білірубін відрізняються. Білірубін стає водорозчинним шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою в печінці, що полегшує виведення. Кон'югований білірубін і невелика кількість некон'югованого білірубину реагують безпосередньо (тобто без додавання прискорювача) у хімічних реакціях, які використовуються для вимірювання концентрації білірубину, таким чином вимірюється «прямий» або «прямий» білірубін. Після вимірювання білірубину прямої реакції додають прискорювач і знову вимірюють білірубін, щоб отримати загальний білірубін. Концентрації прямого білірубину вищі та більш варіабельні, ніж кон'югованого білірубину^{75,76} і мають тенденцію до збільшення разом із TSB⁴¹. Референсні діапазони для прямого вимірювання білірубину відрізняються залежно від клінічної лабораторії⁷⁷.

Спільна рекомендація Північноамериканського та Європейського товариств педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування визначає концентрацію прямого білірубину в сироватці $>1,0$ мг/дл як аномальну⁷⁸, тоді як для кон'югованого білірубину використовується порогове значення $\geq 0,3$ мг/дл⁷⁶. Оскільки поширеність атрезії жовчовивідних шляхів є низькою (приблизно 1 на 14 000⁷⁹), а це порогове значення становить лише приблизно 95-й перцентиль^{75,80}, майже всі ($> 99\%$) немовлята, які мають одноразове підвищення прямого або концентрації кон'югованого білірубину не мають

атрезії жовчовивідних шляхів. Позитивне прогностичне значення для атрезії жовчовивідних шляхів та інших причин патологічного холестазу може бути значно покращено за допомогою повторного вимірювання протягом кількох днів до 2 тижнів⁷⁶. Підвищення концентрації прямого або кон'югованого білірубину свідчить про можливість патологічного холестазу, який потребує подальшого обстеження^{76,81,82}. Концентрація прямого білірубину $>20\%$ від загального більше не вважається необхідною для діагностики холестазу⁷⁸. Важливо також враховувати причини неонатальної прямої гіпербілірубінемії, крім атрезії жовчних шляхів, які потребують раннього лікування. До них відносяться інфекції сечовивідних шляхів, ізоімунна гемолітична хвороба, сепсис і деякі вроджені порушення метаболізму.

KAS 9: Для немовлят на грудному вигодовуванні, які все ще мають жовтяницю у віці від 3 до 4 тижнів, і для немовлят на штучному вигодовуванні, які все ще мають жовтяницю у віці 2 тижнів, слід виміряти концентрацію загального та прямого (або кон'югованого) білірубину. виявити можливий патологічний холестаз. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

При виникненні тривалої жовтяниці клініцистам також слід переглянути результати скринінгу новонароджених, оскільки деякі захворювання, виявлені під час скринінгу новонароджених (наприклад, галактоземія, гіпотиреоз, тирозинемія), можуть призвести до стійкої жовтяниці. Немовлятам на штучному вигодовуванні з будь-якою тривалою жовтяницею або немовлятам на грудному вигодовуванні з прямою або кон'юговою гіпербілірубінемією рекомендується консультація гастроентеролога або іншого спеціаліста.

III. Лікування гіпербілірубінемії

A. Забезпечення фототерапії

Фототерапія знижує концентрацію білірубину за допомогою різноманітних фотохімічних реакцій, які дозволяють білірубину легше виводитися. Ефективність фототерапії залежить від інтенсивності проведеної фототерапії та площі поверхні немовляти, яка піддається фототерапії. На жаль, не існує стандартного методу проведення фототерапії, а обладнання для фототерапії суттєво відрізняється.

Загальний підхід полягає в тому, щоб забезпечити інтенсивну фототерапію якомога більшій частині поверхні немовляти. Для інтенсивної фототерапії потрібне синє світлодіодне світло вузького спектру з опроміненням щонайменше 30 мВт/см^2 на нм при довжині хвилі близько 475 нм. Світло за межами діапазону від 460 до 490 нм створює непотрібне тепло та потенційно шкідливі довжини хвиль^{84,86}. Перевага інтенсивної фототерапії полягає в тому, що вона може швидко знизити TSB і повинна скоротити тривалість лікування⁸⁴.

Основною метою фототерапії є зменшення ймовірності подальшого підвищення концентрації TSB, що призведе до необхідності ескалації допомоги, включаючи обмінне переливання крові. Рекомендовані пороги фототерапії значно нижчі від тих, при яких виникає явна гостра нейротоксичність білірубину або серцева жовтяниця^{9,26,87–95}. Фототерапія не повинна використовуватися виключно з метою запобігання незначним несприятливим розвитком нервової системи, оскільки літературні дані про зв'язок незначних аномалій з білірубіном є суперечливими; немає жодних доказів того, що фототерапія покращує або запобігає будь-якому з цих результатів⁹⁶, і є деякі докази того, що фототерапія може призвести до невеликого збільшення ризику наступної дитячої епілепсії^{97,98}. Комітет вважає, що переваги фототерапії перевищують невеликий потенційний ризик епілепсії, коли TSB дорівнює або перевищує порогове значення фототерапії.

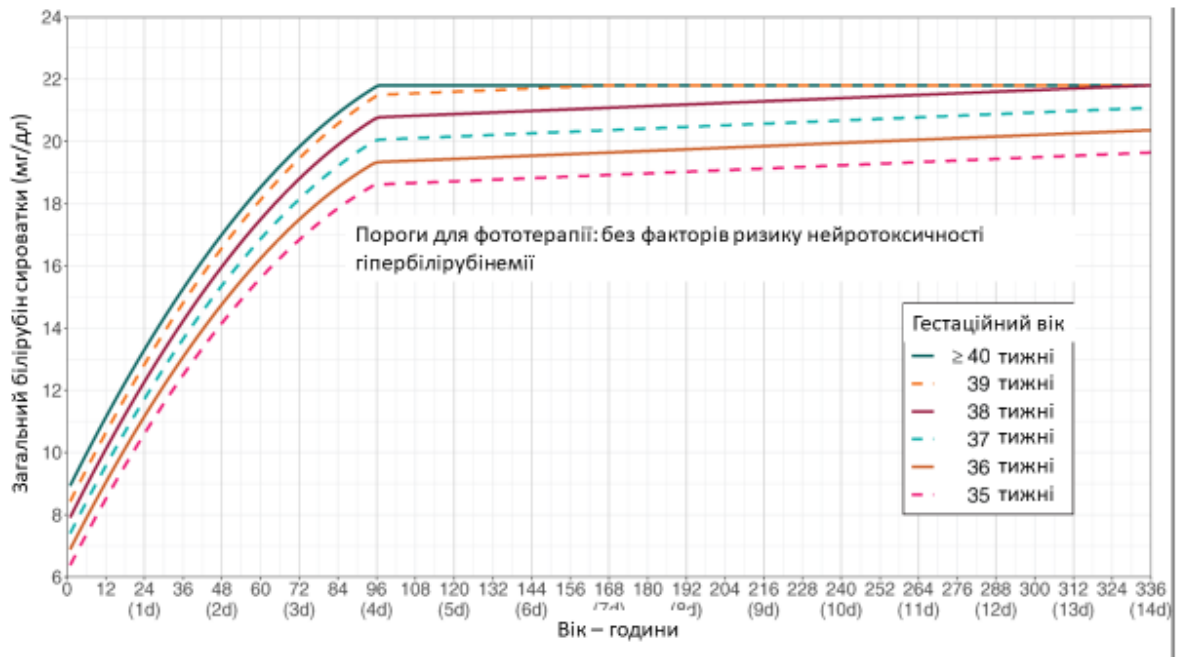


Рисунок 1. Порогові значення фототерапії за гестаційним віком і віком у годинах для немовлят, у яких немає визнаних факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії, крім гестаційного віку. Ці порогові значення базуються на експертній думці, а не на переконливих доказах того, коли потенційні переваги фототерапії перевищують потенційну шкоду. Використовуйте концентрацію загального білірубіну в сироватці крові; не віднімайте білірубін прямої реакції або кон'югований білірубін із загального білірубіну сироватки. У рідкісних випадках тяжкої гіпербілірубінемії, коли білірубін прямої реакції або кон'югований білірубін перевищує 50% TSB, проконсультуйтеся з експертом. Зауважте, що немовлята віком до 24 годин із TSB на рівні або вище порога фототерапії, ймовірно, мають гемолітичний процес, і їх слід оцінити на наявність гемолітичної хвороби, як описано в рекомендації 14. Фактори ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії включають гестаційний вік <38 тижнів; альбумін <3,0 г/дл; ізоімунна гемолітична хвороба, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) або інші гемолітичні стани; сепсис; або будь-яка значна клінічна нестабільність протягом попередніх 24 годин.

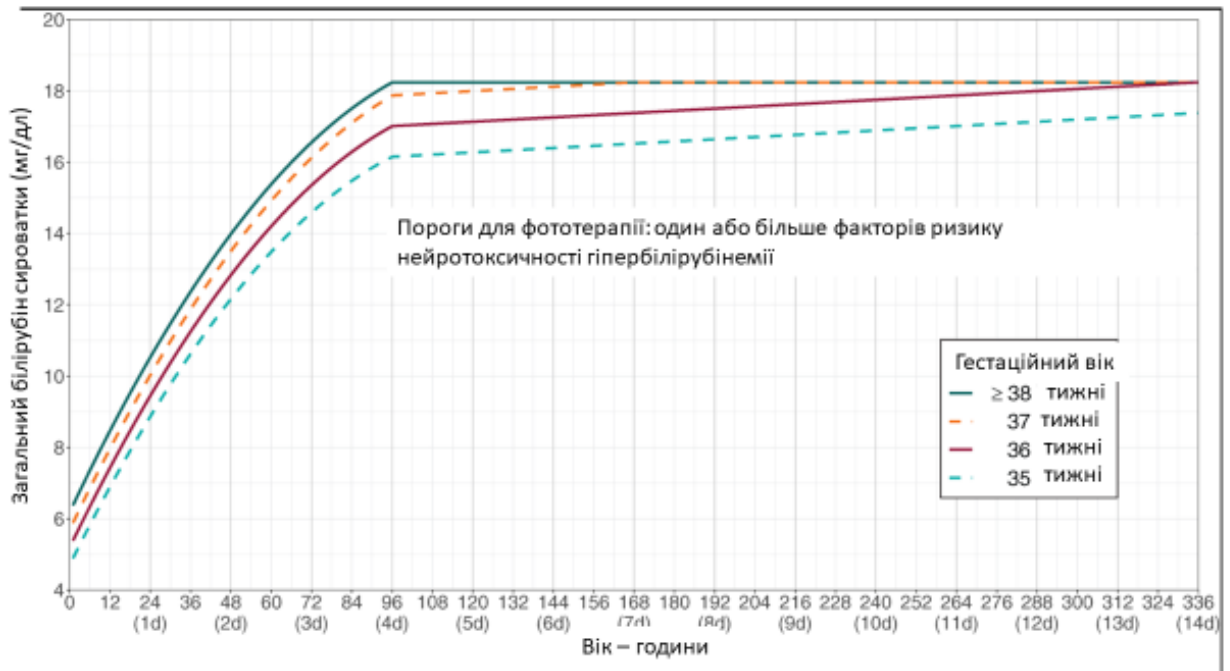


Рисунок 2. Порогові значення фототерапії за гестаційним віком і віком у годинах для немовлят з будь-якими визнаними факторами ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії, крім гестаційного віку. Ці порогові значення базуються на експертній думці, а не на переконливих доказах того, коли потенційні переваги фототерапії перевищують потенційну шкоду. Використовуйте концентрацію загального білірубіну в сироватці крові; не віднімайте білірубін прямої реакції або кон'югований білірубін із загального білірубіну сироватки. У рідкісних випадках тяжкої гіпербілірубінемії, коли білірубін прямої реакції або кон'югований білірубін перевищує 50% TSB, проконсультуйтеся з експертом. Фактори ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії включають гестаційний вік <38 тижнів; альбумін <3,0 г/дл; ізоімунна гемолітична хвороба, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) або інші гемолітичні стани; сепсис; або будь-яка значна клінічна нестабільність протягом попередніх 24 годин.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне при розробці вітчизняного клінічного протоколу звстосовувати рекомендовані порогові значення фототерапії й обмінного переливання крові, зазначені в Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.

Причини:

- наявність диференційованого підходу до передчасно народжених новонароджених різного гестаційного віку та маси;

- порогові значення загального білірубіну сироватки крові, зазначені в клінічному протоколі Американської академії педіатрії, перевищують відповідні значення Австралійської настанови, що може бути небезпечним для менш економічно розвинутих країн.

Комітет визначив, що нові докази того, що нейротоксичність білірубіну не виникає, доки концентрації значно не перевищать порогові значення обмінного переливання 2004 року, виправдовують підвищення порогових значень лікування фототерапією на вузький діапазон^{9,91-94}. **Зі збільшеними пороговими значеннями фототерапії важливим є**

належне дотримання поточних рекомендацій, включаючи скринінг білірубіну під час госпіталізації пологів і своєчасне спостереження після виписки.

Незважаючи на те, що було показано, що прямий вплив сонячного світла знижує концентрацію TSB¹⁰⁰, практичні труднощі, пов'язані з безпечним перебуванням немовлят на сонці всередині чи зовні, а також уникаючи сонячних опіків, перешкоджають використанню сонячного світла як надійного терапевтичного засобу, а отже, це не рекомендується. Хоча відфільтроване сонячне світло безпечно використовувалося в умовах обмежених ресурсів, де фототерапія недоступна, ці рекомендації не були розроблені для використання в таких умовах¹⁰¹.

Коментар робочої групи: *Пряме сонячне світло не рекомендується для лікування гіпербілірубінемії.*

Зауважте, що ці рекомендації, включаючи порогові значення фототерапії та обмінного переливання крові, не були розроблені для використання в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де описані ресурси для скринінгу, подальшого спостереження та лікування можуть бути недоступними.

KAS 10: Інтенсивна фототерапія рекомендована при порогових значеннях загального білірубіну в сироватці крові на рис. 1 або на рис. 2 на основі гестаційного віку, факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії та вік немовляти в годинах. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

Пороги лікування фототерапією враховують як термін вагітності, так і наявність інших факторів ризику нейротоксичності. На рисунку 1 наведено запропоновані порогові значення фототерапії, якщо немає відомих факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії на додаток до гестаційного віку. Малюнок 2 слід використовувати, якщо існують будь-які фактори ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії, крім гестаційного віку. Немовлята, народжені на терміні вагітності ≥ 38 тижнів, згруповані разом на рис. 1, тому що, хоча немовлята, народжені на терміні вагітності ≥ 39 тижнів, мають нижчий ризик подальшої гіпербілірубінемії, ніж немовлята, народжені на терміні вагітності 38 тижнів, немає доказів того, що вони мають нижчий ризик нейротоксичності. Концентрацію прямореагуючого або кон'югованого білірубіну не слід віднімати від загальної концентрації білірубіну в сироватці при використанні рис. 1 або 2. Якщо прямореагуюча або кон'югована фракція TSB перевищує 50% TSB, рекомендується проконсультуватися з досвідченим спеціалістом (наприклад, дитячим гастроентерологом або неонатологом).

Ці порогові значення, як і в рекомендаціях 2004 року, базуються на експертній думці, а не на вагомих доказах того, що вони розрізняють немовлят, у яких переваги фототерапії перевищують або не перевищують ризики. Клініцисти та сім'ї можуть вибрати лікування на нижчих рівнях, виходячи з індивідуальних обставин і переваг. Наприклад, можна розпочати фототерапію на підпороговому рівні під час госпіталізації пологів, щоб зменшити ризик повторної госпіталізації, якщо абсолютний рівень або швидкість підвищення по відношенню до нахилу порогу фототерапії свідчить про те, що існує висока ймовірність перевищення поріг після виписки²². Ті, хто приймає рішення розпочати фототерапію при зниженні порогу лікування, повинні враховувати ризик надмірного лікування для немовляти та сім'ї. По можливості фототерапію слід проводити в кімнаті матері або в кімнаті, де мати може залишатися з немовлям.

Щоб оптимізувати ефективність стаціонарної фототерапії, лікарні повинні перевірити, чи системи фототерапії забезпечують належне опромінення, дотримуючись рекомендацій виробника. Хоча регулярно вимірювання опромінення у немовлят, які отримують фототерапію, заохочується, дослідження цього питання в Сполучених Штатах відсутні. Проте дослідження, проведені в Нідерландах, показали, що неоптимальні дози фототерапії є поширеними¹⁰². Різні пристрої для вимірювання опромінення можуть призвести до різних результатів⁸³, тому доцільно дотримуватися рекомендацій виробника

щодо того, як і коли вимірювати опромінення. Також важливо визнати, що кількість опромінення, яке отримують немовлята, вище безпосередньо під джерелом світла, ніж на периферії¹⁰³. Рівні освітленості, рекомендовані в цих інструкціях, стосуються рівнів, виміряних нижче центру джерела світла.

KAS 11: Для новонароджених, які вже були виписані, а потім розвинули TSB вище порогу фототерапії, лікування за допомогою домашнього світлодіодного фототерапевтичного пристрою замість повторної госпіталізації є варіантом для немовлят, які відповідають наступним критеріям^{104,105}. (сукупний рівень якості доказів D, варіант)

- Гестаційний вік ≥ 38 тижнів
- ≥ 48 годин
- Клінічно добре при адекватному годуванні
- Немає відомих факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії (таблиця 2)
- Без попередньої фототерапії
- Концентрація TSB не більше ніж на 1 мг/дл перевищує порогове значення лікування фототерапією (рис. 1)
- Світлодіодний пристрій для фототерапії з'явиться вдома без затримки
- TSB можна вимірювати щодня

Домашня фототерапія може бути менш дорогою та руйнівною для сімейних процедур і грудного вигодовування, а також може допомогти покращити зв'язок і зменшити стрес порівняно з повторним прийомом для фототерапії¹⁰⁶. Проте його ефективність залежить від якості домашнього фототерапевтичного пристрою, а також від здатності сім'ї правильно його використовувати. Тому при виборі домашньої фототерапії потрібна обережність. Крім того, домашня фототерапія не рекомендується для немовлят з будь-яким фактором ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії.

Домашню фототерапію не слід використовувати, якщо є питання щодо якості домашнього пристрою для фототерапії, можливості швидкої доставки пристрою додому, занепокоєння щодо здатності сім'ї користуватися пристроєм або занепокоєння щодо можливості вимірювання білірубіну концентрації щодня. Як і у випадку зі стаціонарною фототерапією, можна почати домашню фототерапію з нижчого порогу (наприклад, 2 мг/дл нижче порогу фототерапії), щоб зменшити ризик повторної госпіталізації.

Коментар робочої групи: Домашня фототерапія не рекомендована вітчизняним клінічним протоколом.

Годування слід підтримувати під час стаціонарної або домашньої фототерапії, щоб сприяти виведенню білірубіну та уникнути зневоднення. Переривання фототерапії для грудного вигодовування не впливає на загальну ефективність фототерапії, якщо вона використовується належним чином^{107,108}. Ці перерви слід звести до мінімуму, якщо концентрація білірубіну наближається до необхідної ескалації допомоги.

Незважаючи на те, що грудне вигодовування та жіноче молоко мають багато переваг, короткочасне використання молочної суміші може призвести до більш швидкого зниження концентрації TSB і зменшити ризик повторної госпіталізації для фототерапії²². Незважаючи на недостатню кількість даних, догодовування з використанням зцідженного молока матері може мати такі ж переваги, як і догодовування дитячою сумішшю, без потенційних проблем, пов'язаних із сумішшю. Ризики для встановлення грудного вигодовування, включаючи потенційні наслідки для здоров'я немовляти та матері, не пов'язані з жовтяницею, повинні бути зважені проти будь-якої користі від запровадження прикорму дитячою сумішшю для зниження білірубіну. Використання внутрішньовенних рідин не рекомендується, якщо немає ознак дегідратації, яку неможливо виправити ентеральним шляхом, або якщо TSB перевищує поріг ескалації допомоги.

В. Тривала непряма гіпербілірубінемія

Немовлята віком 7 днів або старше зі стійко підвищеним TSB в межах 2 мг/дл від порогу фототерапії можуть мати тривалу непряму гіпербілірубінемію, яку можна підтвердити вимірюванням рівня прямого або кон'югованого білірубіну на додаток до загального білірубіну. Концентрація прямого білірубіну - це різниця між загальним і прямим або кон'югованим білірубіном. Більшість цих немовлят мають жовтяницю грудного молока¹³, але інші причини включають гемолітичну хворобу, гіпотиреоз, позасудинну кров, стеноз пілоричного відділу з синдромом Гілбера¹⁰⁹ та синдром Кріглера-Наджара. Обмежені дослідження показують, що тривалий вплив непрямої гіпербілірубінемії може бути пов'язаний із підвищеним ризиком нейротоксичності¹¹⁰, хоча інші дослідження не виявили цього зв'язку¹¹¹. Оскільки більшість немовлят із тривалою непрямою гіпербілірубінемією були виписані з лікарні, можна лікувати тривалу непряму гіпербілірубінемію в межах 2 мг/дл від порогу фототерапії за допомогою фототерапії в домашніх умовах.

С. Спостереження за немовлятами, які отримують фототерапію

KAS 12: У госпіталізованих немовлят TSB слід виміряти протягом 12 годин після початку фототерапії. Час початкового вимірювання TSB після початку фототерапії та частота моніторингу TSB під час фототерапії повинні визначатися віком дитини, наявністю факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії, концентрацією TSB і траєкторією TSB. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

Вимірювання TcB на шкірі, що піддається фототерапії, як правило, недооцінює концентрації TSB^{112–115}.

KAS 13: У немовлят, які отримують домашню фототерапію, TSB слід вимірювати щодня. Немовлят слід госпіталізувати для стаціонарної фототерапії, якщо TSB збільшується, а різниця між TSB і порогом фототерапії зменшується або TSB на ≥ 1 мг/дл перевищує порогове значення фототерапії. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

Коментар робочої групи: Домашня фототерапія не рекомендована вітчизняним клінічним протоколом.

KAS 14: У немовлят, яким потрібна фототерапія, виміряйте концентрацію гемоглобіну, гематокрит або повний аналіз крові, щоб оцінити наявність анемії та визначити базовий рівень у разі розвитку наступної анемії. Оцініть основну причину або причини гіпербілірубінемії у немовлят, яким потрібна фототерапія, шляхом отримання DAT у немовлят, чия мати мала позитивний скринінг на антитіла або чия мати має групу крові O незалежно від статусу Rh(D) або чия мати має Rh(D)–. Активність G6PD слід вимірювати у будь-якого немовляти з жовтяницею невідомої причини, у якого TSB підвищується, незважаючи на інтенсивну фототерапію, у якого TSB раптово підвищується або підвищується після початкового зниження, або хто потребує ескалації догляду. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

Немовля віком <24 години з концентрацією TSB вище порогу фототерапії, ймовірно, має гемолітичну хворобу. Вимірювання ETCOc, якщо доступне, може допомогти визначити гемоліз. Визначення наявності дефіциту G6PD або спадкового сфероцитозу чи інших дефектів мембрани еритроцитів може допомогти ідентифікувати немовлят із ризиком повторного гемолізу, а також надати інформацію для сімей про підвищений ризик у майбутніх вагітностях^{27,30–32,35,116}. Однак у багатьох випадках основна причина гіпербілірубінемії не виявляється¹¹⁷. У складних клінічних обставинах, таких як збільшення TSB, незважаючи на інтенсивну фототерапію, що вказує на гемоліз, можна проконсультуватися з неонатологом або гематологом для отримання рекомендацій. Геномне секвенування може бути корисним, коли причину гемолізу

неможливо визначити іншим способом у новонароджених, які отримують посилене лікування¹¹⁶.

Д. Припинення фототерапії

Рішення припинити фототерапію ґрунтується на балансі між бажанням мінімізувати вплив фототерапії та розлучення матерів і немовлят із бажанням уникнути відскоку TSB після фототерапії. Відворотна гіпербілірубінемія визначається як концентрація TSB, яка досягає порогу фототерапії для віку немовляти протягом 72–96 годин після припинення фототерапії. Немовлята, які отримують фототерапію під час госпіталізації після пологів, мають значно більшу ймовірність відчувати рикошетну гіпербілірубінемію, ніж ті, чиє перше лікування фототерапією відбувається під час повторної госпіталізації^{90,118,119}. Фактори ризику рикошетної гіпербілірубінемії включають молодший постнатальний вік (тобто <48 годин) на початку фототерапії, гемолітичну хворобу, термін вагітності <38 тижнів і вищий TSB на момент припинення фототерапії відносно порогу фототерапії¹²⁰. Хоча більшість досліджень виявили ті самі предиктори відскоку^{118,119,120–123}, загальний ризик відскоку змінювався в п'ять разів у різних дослідженнях, від 4,6%^{118,120,124} до приблизно 24%^{121,122}. Незважаючи на те, що більшість цих варіацій може бути пов'язана з відмінностями в поширеності факторів ризику, це, а також той факт, що зацікавлені сторони можуть відрізнятися у відносній цінності, яку вони надають коротшому курсу фототерапії порівняно з нижчим ризиком відскоку, перешкоджають чітким рекомендаціям щодо того, коли фототерапія має бути припинено.

KAS 15: Припинення фототерапії є варіантом, коли TSB знизився щонайменше на 2 мг/дл нижче порогового значення, що відповідає годині, на початку фототерапії. Більш тривалий період фототерапії є варіантом, якщо існують фактори ризику рикошету гіпербілірубінемії (наприклад, термін вагітності <38 тижнів, вік <48 годин на початку фототерапії, гемолітична хвороба). (Рівень якості сукупних доказів С, варіант)

Е. Спостереження після фототерапії

Час проведення контрольного аналізу білірубіну після припинення фототерапії має ґрунтуватися на ризику рикошету гіпербілірубінемії. За винятком особливих обставин, описаних у рекомендації 16, має пройти принаймні 12 годин, а краще 24 години, щоб дати достатньо часу для концентрації білірубіну, щоб продемонструвати, чи існує рикошетна гіпербілірубінемія¹¹⁹. Лікувати рикошетну гіпербілірубінемію слід відповідно до попередніх рекомендацій щодо початку фототерапії (див. Рекомендацію 10).

KAS 16: Повторне вимірювання білірубіну після фототерапії базується на ризику рикошету гіпербілірубінемії.

- Немовлята, які перевищили поріг фототерапії під час госпіталізації та (1) отримали фототерапію до 48 годин; (2) мали позитивний DAT; або (3) мали відому або підозрювану гемолітичну хворобу, слід виміряти TSB через 6-12 годин після припинення фототерапії та повторити вимірювання білірубіну на наступний день після припинення фототерапії.

- Усім іншим немовлятам, які перевищили поріг фототерапії під час госпіталізації після пологів, слід виміряти рівень білірубіну на наступний день після припинення фототерапії.

- Немовлятам, які отримували фототерапію під час госпіталізації після пологів і які пізніше були госпіталізовані через перевищення порогу фототерапії, слід виміряти рівень білірубіну на наступний день після припинення фототерапії.

- Немовлятам, які повторно госпіталізовані через те, що вони перевищили поріг фототерапії після виписки, але які не отримували фототерапію під час госпіталізації після пологів, і немовлятам, які отримували домашню фототерапію, які перевищили поріг фототерапії, слід виміряти білірубін через 1-2 дні після припинення фототерапії або клінічного спостереження. Фактори ризику рикошету гіпербілірубінемії, які слід враховувати при цьому визначенні, включають TSB на момент припинення фототерапії у зв'язку з порогом фототерапії, гестаційний вік <38 тижнів, достатність годування та

збільшення ваги, а також інші фактори ризику гіпербілірубінемії та нейротоксичності гіпербілірубінемії.

Можна виміряти ТсВ замість TSB, якщо минуло щонайменше 24 години після припинення фототерапії^{125,126}. (сукупний рівень якості доказів X, рекомендація)

Г. Посилення лікування та забезпечення обмінного переливання

Посилення лікування відноситься до інтенсивної терапії, яка потрібна деяким немовлятам з підвищеною або швидко зростаючою концентрацією білірубіну, щоб запобігти необхідності обмінного переливання крові та, можливо, запобігти серцевій жовтяниці. Алгоритм, представлений на **рис. 3**, описує підхід до ескалації допомоги. Цей алгоритм вимагає знання порогу обмінного переливання крові немовляти.

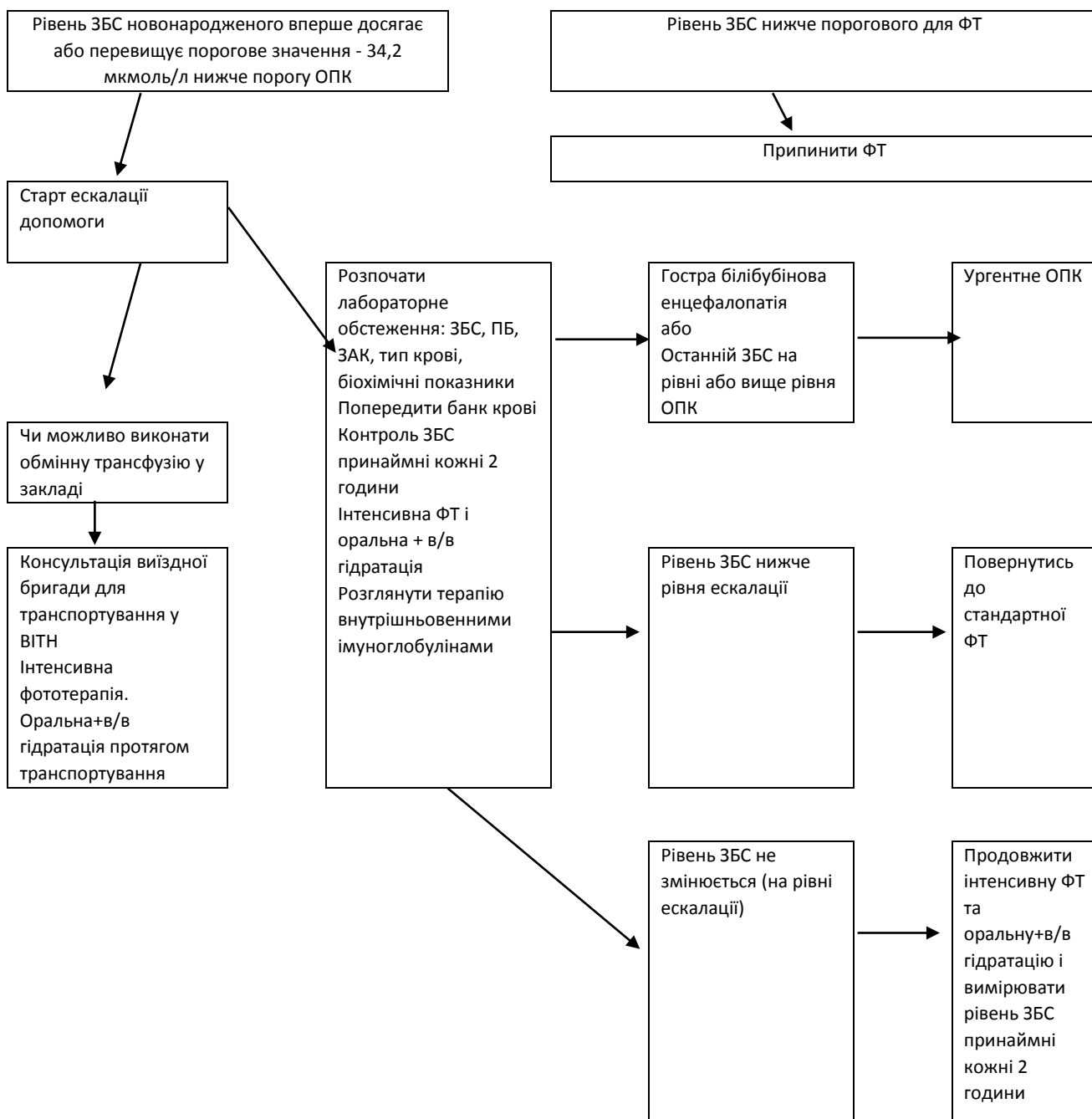


Рисунок 3. Підхід до посилення лікування. Поріг посилення лікування становить 2 мг/дл нижче порогу обмінного переливання. IVIG, внутрішньовенний імунний глобулін; Б/А, співвідношення білірубіну до альбуміну.

Поріг ескалації допомоги становить 2 мг/дл нижче порогу обмінного переливання.

Значення білірубину прямої реакції або кон'югованого білірубину не слід віднімати від значення загального білірубину при визначенні тактики.

KAS 17: Лікування має бути посилене, коли TSB немовляти досягає або перевищує порогове значення посилення лікування, визначене як 2 мг/дл нижче порогу обмінного переливання (рис. 4, рис. 5). (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

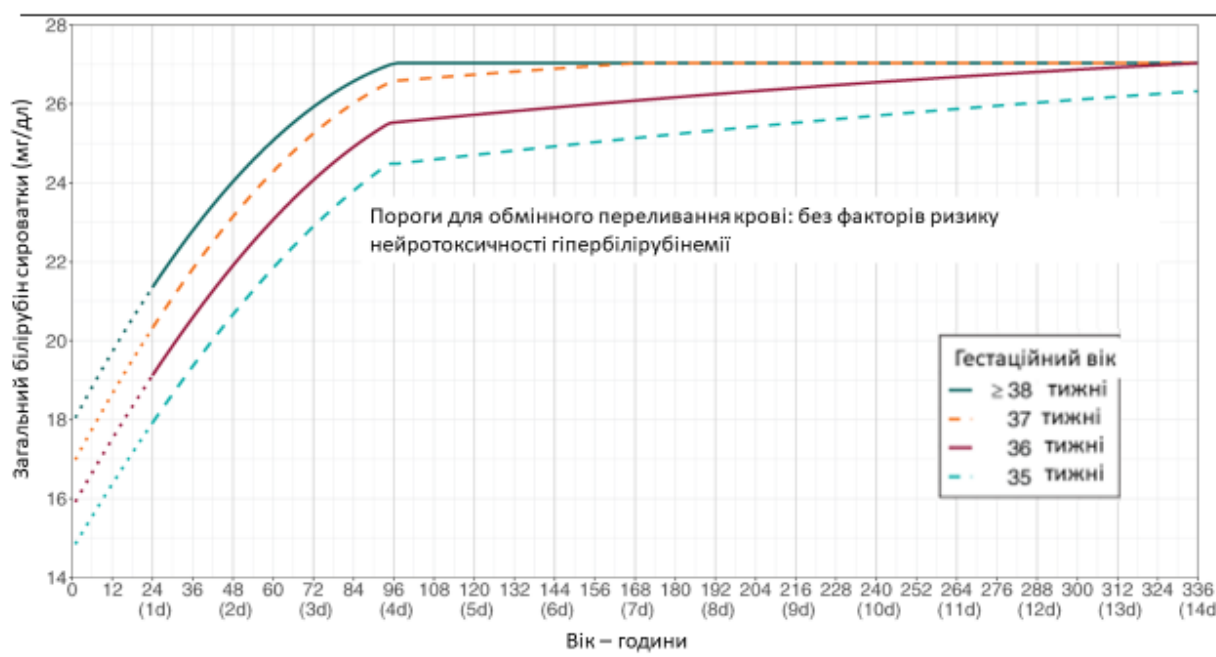


Рисунок 4. Порогові значення обмінної трансфузії за гестаційним віком для немовлят, у яких немає визнаних факторів ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії, крім гестаційного віку. Ці порогові значення базуються на експертній думці, а не на переконливих доказах. Пунктирні лінії протягом перших 24 годин вказують на невизначеність через широкий спектр клінічних обставин і відповідей на інтенсивну фототерапію. Використовуйте концентрацію загального білірубину в сироватці крові; не віднімайте прямий білірубін із загального білірубину сироватки. У рідкісних випадках тяжкої гіпербілірубінемії, коли білірубін прямої реакції або кон'югований білірубін перевищує 50% TSB, проконсультуйтеся з експертом. Фактори ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії включають альбумін <3,0 г/дл; ізоімунна гемолітична хвороба, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) або інші гемолітичні стани; сепсис; або будь-яка значна клінічна нестабільність протягом попередніх 24 годин.

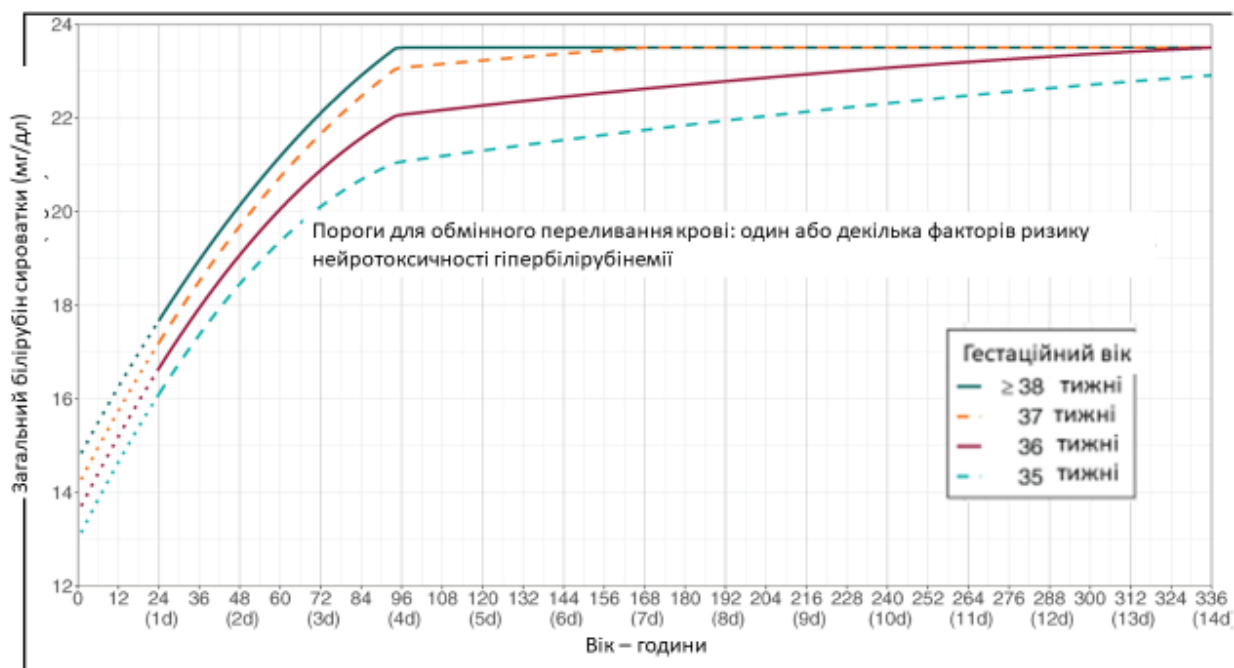


Рисунок 5. Пороги обмінного переливання за гестаційним віком для немовлят з будь-якими визнаними факторами ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії, крім гестаційного віку. Ці порогові значення базуються на експертній думці, а не на переконливих доказах. Пунктирні лінії протягом перших 24 годин вказують на невизначеність через широкий спектр клінічних обставин і відповідей на інтенсивну фототерапію. Використовуйте концентрацію загального білірубіну в сироватці крові; не віднімайте прямий білірубін із загального білірубіну сироватки. У рідкісних випадках тяжкої гіпербілірубінемії, коли білірубін прямої реакції або кон'югований білірубін перевищує 50% TSB, проконсультуйтеся з експертом. Фактори ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії включають альбумін $<3,0$ г/дл; ізоімунна гемолітична хвороба, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) або інші гемолітичні стани; сепсис; або будь-яка значна клінічна нестабільність протягом попередніх 24 годин.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне при розробці вітчизняного клінічного протоколу використовувати рекомендовані порогові значення фототерапії і обмінного переливання крові, зазначені в *Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland)*, 2022.

Причини:

- наявність диференційованого підходу до передчасно народжених новонароджених різного гестаційного віку та маси;

- порогові значення загального білірубіну сироватки крові, зазначені в клінічному протоколі Американської академії педіатрії, перевищують відповідні значення Австралійської настанови, що може бути небезпечним для менш економічно розвинутих країн.

Початок посилення лікування є невідкладною медичною допомогою. Період посилення лікування починається з моменту, коли результат TSB немовляти вперше вимагає початку посилення лікування, і закінчується, коли TSB стає нижчим за порогове значення посилення лікування. Ці немовлята оптимально перебувають у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (NICU). Якщо немовля перебуває в установі, де немає можливостей для екстреного обмінного переливання крові, слід проконсультуватися з

неонатологом щодо термінового переведення до відділення інтенсивної терапії, де можна провести обмінне переливання. Якщо можливо, інтенсивну фототерапію та внутрішньовенну гідратацію слід розпочати та продовжити під час госпіталізації. Коли це можливо, немовля слід госпіталізувати безпосередньо до відділення інтенсивної терапії, а не через відділення невідкладної допомоги, щоб уникнути затримки надання допомоги.

KAS 18: У немовлят, які потребують посилення лікування, слід обстежити кров на загальний білірубін і білірубін прямої реакції в сироватці крові, зробити повний аналіз крові, сироватковий альбумін, хімічний аналіз сироватки, тип і перекресну відповідність. (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

KAS 19: Немовлята, які потребують посиленого лікування, повинні отримувати внутрішньовенну гідратацію та екстрену інтенсивну фототерапію. Необхідно проконсультуватися з неонатологом щодо термінового переведення до відділення інтенсивної терапії, де можна провести обмінне переливання. (Рівень якості сукупних доказів C, рекомендація)

KAS 20: TSB слід вимірювати принаймні кожні 2 години від початку періоду посилення лікування до кінця періоду посилення лікування. Коли TSB стає нижчим за порогове значення посилення лікування, лікування має діяти відповідно до розділу «C. Спостереження за немовлятами, які отримують фототерапію». (Рівень якості сукупних доказів X, рекомендація)

KAS 21: Внутрішньовенний імуноглобулін (IVIG; від 0,5 до 1 г/кг) протягом 2 годин можна вводити немовлятам із ізоімунною гемолітичною хворобою (тобто позитивним DAT), у яких TSB досягає або перевищує пороговий рівень допомоги. Дозу можна повторити через 12 годин. (Рівень якості сукупних доказів C, варіант)

Ефективність ВВІГ для запобігання необхідності обмінного переливання крові невідома. Спостережні дослідження свідчать про зв'язок між ВВІГ і некротичним ентероколітом. Детальний огляд потенційної користі та шкоди наведено в технічному звіті. Фактори, які слід враховувати, включають реакцію на фототерапію, швидкість збільшення TSB і проблему забезпечення своєчасного обмінного переливання. Усі аспекти вказівок щодо ескалації лікування слід продовжувати дотримуватися, якщо використовується ВВІГ.

KAS 22: Необхідно провести термінове обмінне переливання крові немовлятам із ознаками середньої або прогресуючої стадії гострої білірубінової енцефалопатії (наприклад, гіпертонус, вигин, нахил голови назад, опістотонус, пронизливий крик або повторне апное). (Рівень якості сукупних доказів C, рекомендація)

KAS 23: Немовлятам слід проводити термінове обмінне переливання, якщо TSB дорівнює або перевищує порогове значення обмінного переливання. Якщо під час підготовки до обмінного переливання, але перед початком обмінного переливання, концентрація TSB нижча за порогове значення обмінного переливання і у немовляти немає ознак проміжної або розвиненої стадії гострої білірубінової енцефалопатії, то обмінне переливання можна відкласти, але продовжити інтенсивну фототерапію та вимірювання TSB кожні 2 години, доки TSB не стане нижчим порога посилення лікування. (Рівень якості сукупних доказів C, рекомендація)

Перекресно зіставлені промиті упаковані еритроцити, змішані з розмороженою свіжозамороженою плазмою дорослих до гематокриту приблизно 40%, є кращим для обмінного переливання¹²⁷⁻¹²⁹. Додаткова свіжозаморожена плазма, що містить альбумін, яку отримують немовлята, підтримуючи гематокрит близько 40%, посилить виведення білірубину¹²⁷⁻¹²⁹.

Співвідношення білірубину до альбуміну можна використовувати в поєднанні з рівнем TSB для визначення необхідності обмінного переливання.

Коментар робочої групи: Співвідношення білірубину до альбуміну не рекомендується використовувати для визначення необхідності обмінного переливання.

IV. Спостереження після виписки

A. Терміни подальшого спостереження після виписки

Настанова³ 2004 р. і подальше роз'яснення⁶ 2009 р. рекомендували оцінювати ризик розвитку клінічно значущої гіпербілірубінемії на основі номограми з використанням постнатального віку в годинах і концентрації білірубіну в поєднанні з наявністю або відсутністю факторів ризику гіпербілірубінемії для визначення необхідності моніторингу. Ці рекомендації щодо подальшого спостереження використовували попередню номограму ризику (**рис. 2** у рекомендаціях 2004 р., засновану на дослідженні Bhutani та ін. 1999 р.¹³¹), яка не враховувала гестаційний вік і фактори ризику нейротоксичності гіпербілірубінемії та була створена з досліджуваної популяції, яка виключала DAT позитивні немовлята.

Поточна настанова рекомендує використовувати різницю між концентрацією білірубіну та порогом фототерапії на момент вимірювання для визначення інтервалу між випискою та подальшим спостереженням і необхідності додаткових вимірювань TSB або TcB

KAS 24: Починаючи принаймні через 12 годин після народження, якщо розглядається виписка, різницю між концентрацією білірубіну, виміряною найближче до виписки, і порогом фототерапії під час вимірювання білірубіну слід обчислювати та використовувати для подальшого спостереження. (Рівень якості сукупних доказів C, рекомендація)

***Коментар робочої групи:** Дана рекомендація не розглядається, так як виписка дітей проводиться після 72 годин життя.*

V. Політика та процедури лікарні

Лікарні та інші типи пологових центрів повинні мати чітко встановлені правила та процедури, щоб допомогти всім немовлятам отримати оптимальний догляд для запобігання ядерній жовтяниці. Клініцисти повинні задокументувати в медичній карті дії, які конкретно стосуються цієї настанови з клінічної практики.

Для фізичної оцінки неонатальної жовтяниці та обставин, за яких медичний персонал може отримати вимірювання TcB або TSB, слід розробити протоколи медсестринства з постійними наказами. Це повинно включати отримання TcB або TSB, якщо жовтяниця помічена протягом перших 24 годин після народження.

Усі установи, де лікуються немовлята, повинні мати необхідне обладнання для проведення інтенсивної фототерапії. Лікарні повинні мати системи для перевірки належного опромінення та слідувати рекомендаціям виробника системи фототерапії. Лікарням рекомендується використовувати підхід до фототерапії, орієнтований на сім'ю, який передбачає проведення фототерапії в кімнаті матері, коли це можливо, щоб забезпечити зв'язок і годування груддю.

Усі заклади, де лікуються немовлята без обладнання чи персоналу для посилення лікування, повинні мати письмові плани швидкої та безпечної передачі немовлят, яким може знадобитися обмінне переливання. Ці плани повинні включати можливість проведення фототерапії під час переведення.

Заклади, які надають допомогу новонародженим немовлятам, повинні мати механізм, за потреби, для подальшого вимірювання TcB або TSB у немовлят, що включає вихідні та святкові дні. Ключовим кроком до досягнення цього є ведення списку ключових контактів для підтримки безперебійного надання допомоги. Повинна існувати система для надання допомоги, коли є невизначеність щодо забезпечення відповідного подальшого спостереження. Ця допомога включає механізм надання результатів будь-якого тестування сім'ям і надання допомоги відповідно до цих інструкцій.

KAS 25: Перед випискою всі сім'ї повинні отримати письмову та усну інформацію про неонатальну жовтяницю. Батькам слід надати письмову інформацію

для полегшення догляду після виписки, включно з датою, часом і місцем контрольного огляду, а також, якщо необхідно, рецептом і записом на наступний контроль ТсВ або TSB. Інформацію про госпіталізацію при народженні, включно з останнім ТсВ або TSB і віком, у якому вони були виміряні, а також результати DAT (якщо такі є) слід передати постачальнику первинної медичної допомоги, який спостерігатиме за немовлям під час подальшого спостереження. Якщо є невизначеність щодо того, хто забезпечуватиме подальший догляд, цю інформацію також слід надати сім'ям. (Рівень якості сукупних доказів X, сильна рекомендація)

Навчання повинно включати пояснення жовтяниці; необхідність спостереження за немовлятами на наявність жовтяниці, зневоднення та млявості; ознаки неефективного годування, метушливості, хвороби; а також оцінка розуміння цих питань і рекомендовані подальші дії.

Список літаратури

1. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(5): F317–F322
2. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, et al; Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Study Group. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr.* 2013;162(3): 477–482.e1
3. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1): 297–316
4. Perlman J, Volpe J. Bilirubin. In: Volpe J, Inder T, Barras D, et al, eds. *Volpe's Neurology of the Newborn.* Philadelphia: Elsevier; 2018:730–762
5. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004;114(3):874–877
6. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, %Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124(4):1193–1198
7. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol.* 2004;24(10): 650–662
8. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics.* 2006;117(5):e855–e862
9. Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, Wu YW, et al. Incidence, etiology, and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns. *Pediatrics.* 2014; 134(3):504–509
10. Mah MP, Clark SL, Akhigbe E, et al. Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of predischARGE bilirubin screening. *Pediatrics.* 2010;125(5): e1143–e1148
11. Slaughter JL, Kemper AR, Newman TB, et al. Technical report: Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2022;150(3):e2022058865
12. Northern California Neonatal Consortium. NCNC hyperbilirubinemia treatment guideline. Available at: <https://phototherapyguidelines.com>. Accessed February 15, 2022
13. Flaherman VJ, Maisels MJ; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation — revised. *Breastfeed Med.* 2017;12(5): 250–257
14. Practice Bulletin No. Practice bulletin no. 181 summary: prevention of Rh D alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):481–483

15. Vats K, Watchko JF. Coordinating care across the perinatal continuum in hemolytic disease of the fetus and newborn: the timely handoff of a positive maternal anti-erythrocyte antibody screen. *J Pediatr*. 2019;214: 212–216
16. Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J, Merlob P. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84(1):F60–F62
17. Chen YJ, Yeh TF, Chen CM. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. *Pediatr Int*. 2015;57(6):1121–1125
18. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):e340–e345
19. Meek JY, Noble L; American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057989
20. Feltner C, Weber RP, Stuebe A, Grodensky CA, Orr C, Viswanathan M. Breastfeeding Programs and Policies. Rockville, MD: Breastfeeding Uptake, and Maternal Health Outcomes in Developed Countries; 2018
21. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. *Pediatrics*. 2015; 135(1):e16–e23
22. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. Efficacy of subthreshold newborn phototherapy during the birth hospitalization in preventing readmissions for phototherapy. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):378–385
23. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun*. 2018;9(1):4169
24. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1137–1145
25. Patnode CD, Henninger ML, Senger CA, Perdue LA, Whitlock EP. Primary care interventions to support breastfeeding: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316(16):1694–1705
26. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA kernicterus registry (1992 to 2004). *J Perinatol*. 2009; 29(suppl 1):S25–S45
27. Watchko JF. Hyperbilirubinemia in African American neonates: clinical issues and current challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):176–182
28. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006; 175(6):587–590
29. Wright JL, Davis WS, Joseph MM, Ellison AM, Heard-Garris NJ, Johnson TL. Eliminating race-based medicine [published online ahead of print May 2, 2022]. *Pediatrics*. 2022; doi: 10:1542/peds.2022-057998
30. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(3):267–278
31. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia among African American, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics*. 2004; 114(2):e213–e219
32. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, %Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *J Perinatol*. 2013;33(7): 499–504
33. Chinevere TD, Murray CK, Grant E Jr, Johnson GA, Duerm F, Hospenthal DR. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in US Army personnel. *Mil Med*. 2006;171(9): 905–907
- Google ScholarCrossref PubMed
34. Okolie F, South-Paul JE, Watchko JF. Combating the hidden health disparity of kernicterus in black infants: a review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(12): 1199–1205

35. Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, et al. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2): F123–F127
36. Nock ML, Johnson EM, Krugman RR, et al. Implementation and analysis of a pilot in-hospital newborn screening program for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States. *J Perinatol.* 2011;31(2): 112–117
37. MacDonald MG. Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics.* 1995;96(4 Pt 1): 734–738
38. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Severe hemolysis with normal blood count in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonate. *J Perinatol.* 2008; 28(4):306–309
39. Nair PA, Al Khusaiby SM. Kernicterus and G6PD deficiency--a case series from Oman. *J Trop Pediatr.* 2003;49(2): 74–77
40. Mukthapuram S, Dewar D, Maisels MJ. Extreme Hyperbilirubinemia and G6PD deficiency with no laboratory evidence of hemolysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(7):686–688
41. Greene DN, Liang J, Holmes DT, Resch A, Lorey TS. Neonatal total bilirubin measurements: Still room for harmonization. *Clin Biochem.* 2014;47(12): 1112–1115
42. Lo SF, Doumas BT. The status of bilirubin measurements in US laboratories: why is accuracy elusive? *Semin Perinatol.* 2011;35(3):141–147
43. Lo SF, Doumas BT, Ashwood ER. Performance of bilirubin determinations in US laboratories--revisited. *Clin Chem.* 2004;50(1):190–194
44. Ahlfors CE, Parker AE. Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborns with jaundice. *Pediatrics.* 2010;126(3): e639–e643
45. Watchko JF, Spitzer AR, Clark RH. Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin/albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2017; 188:280–286.e4
46. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child.* 1969;118(3): 454–458
47. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(4): 391–394
48. Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics.* 1998;102(3):E28
49. Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr.* 2008;152(6):782–787, 787 e781–782
50. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(12):1244–1250
51. Engle WD, Jackson GL, Engle NG. Transcutaneous bilirubinometry. *Semin Perinatol.* 2014;38(7):438–451
52. De Luca D, Jackson GL, Tridente A, Carnielli VP, Engle WD. Transcutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(11):1054–1059
53. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al; Better Outcomes through Research for Newborns Network. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements. *Pediatrics.* 2015;135(2):224–231
54. Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, et al. Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res.* 2021;90(2):272–276
55. van den Esker-Jonker B, den Boer L, Pepping RM, Bekhof J. Transcutaneous bilirubinometry in jaundiced neonates: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20162414

56. Wainer S, Parmar SM, Allegro D, Rabi Y, Lyon ME. Impact of a transcutaneous bilirubinometry program on resource utilization and severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012;129(1):77–86
57. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106(2):E17
58. Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics*. 2004;113(6):1628–1635
59. Kolman KB, Mathieson KM, Frias C. A comparison of transcutaneous and total serum bilirubin in newborn Hispanic infants at 35 or more weeks of gestation. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(3):266–271
60. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics*. 2001;107(6): 1264–1271
61. Konana OS, Bahr TM, Strike HR, %Coleman J, Snow GL, Christensen RD. Decision accuracy and safety of transcutaneous bilirubin screening at intermountain healthcare. *J Pediatr*. 2021;228:53–57
62. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):61–67
63. Slusher TM, Angyo IA, Bode-Thomas F, et al. Transcutaneous bilirubin measurements and serum total bilirubin levels in indigenous African infants. *Pediatrics*. 2004;113(6):1636–1641
64. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences between transcutaneous and serum bilirubin measurements in Black African neonates. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160907
65. Maya-Enero S, Candel-Pau J, Garcia-Garcia J, Duran-Jordà X, López-Vilchez MA. Reliability of transcutaneous bilirubin determination based on skin color determined by a neonatal skin color scale of our own. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):607–616
66. Chimhini GLT, Chimhuya S, Chikwasha V. Evaluation of transcutaneous bilirubinometer (DRAEGER JM 103) use in Zimbabwean newborn babies. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2018;4:1
67. Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, Allegro D, Lyon M. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr*. 2009;98(12): 1909–1915
68. Samiee-Zafarghandy S, Feberova J, %Williams K, Yasseen AS, Perkins SL, %Lemyre B. Influence of skin colour on diagnostic accuracy of the jaundice meter JM 103 in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(6): F480–F484
69. Watterberg K; Committee on Fetus and Newborn. Providing care for infants born at home. *Pediatrics*. 2020;145(5): e20200626
70. Kaplan M, Maisels MJ. Natural history of early neonatal bilirubinemia: a global perspective. *J Perinatol*. 2021; 41(4):873–878
71. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr*. 2008;153(2):234–240
72. Kuzniewicz MW, Park J, Niki H, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Predicting the need for phototherapy after discharge. *Pediatrics*. 2021;147(5): e2020019778
73. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009; 29(9):612–617
74. Elsaie AL, Taleb M, Nicosia A, et al. Comparison of end-tidal carbon monoxide measurements with direct antiglobulin tests in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2020;40(10):1513–1517
75. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *J Pediatr*. 2011;158(4):562–565.e1

76. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. *JAMA*. 2020;323(12): 1141–1150
77. Doumas BT, Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1991;28(5–6):415–445
78. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154–168
79. Wang KS; Section on Surgery; Committee on Fetus and Newborn; Childhood Liver Disease Research Network. Newborn screening for biliary atresia. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1663–e1669
80. Noorulla F, Dedon R, Maisels MJ. Association of early direct bilirubin levels and biliary atresia among neonates. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913321
81. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL. Newborn bilirubin screening for biliary atresia. *N Engl J Med*. 2016; 375(6):605–606
82. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1428–e1433
83. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2011;128(4): e1046–e1052
84. Lamola AA. A pharmacologic view of phototherapy. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):259–276
85. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*. 2008;358(9):920–928
86. Tridente A, De Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2012; 101(5):458–465
87. Sgro M. Kernicterus, January 2007 to December, 2008. In: CPSP Canadian Paediatric Surveillance Program. Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada; 2009:41–43
88. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2005;94(1):59–64
89. Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(5):F342–F346
90. Chang PW, Newman TB, Maisels MJ. Update on predicting severe hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity risks in neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(3):181–187
91. Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr*. 2012; 101(4):384–389
92. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2011;128(4):e925–e931
93. Wickremasinghe AC, Risley RJ, Kuzniewicz MW, et al. Risk of sensorineural hearing loss and bilirubin exchange transfusion thresholds. *Pediatrics*. 2015;136(3):505–512
94. Wu YW, Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, et al. Risk for cerebral palsy in infants with total serum bilirubin levels at or above the exchange transfusion threshold: a population-based study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3): 239–246
95. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Mathiasen R, Kasper F, Ebbesen F. Follow-up of extreme neonatal hyperbilirubinaemia in 5- to 10-year-old children: a Danish population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(4):378–384
96. Wu YW, Kuzniewicz MW, Croen L, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Risk of autism associated with hyperbilirubinemia and phototherapy. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20161813

97. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE. Childhood seizures after phototherapy. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20180648
98. Maimburg RD, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016;124:67–72
99. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al; Jaundice and Infant Feeding Study Team. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1889–1900
100. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958; 1(7030):1094–1097
101. Slusher TM, Vreman HJ, Olusanya BO, et al. Safety and efficacy of filtered sunlight in treatment of jaundice in African neonates. *Pediatrics*. 2014; 133(6):e1568–e1574
102. van Imhoff DE, Hulzebos CV, van der Heide M, van den Belt VW, Vreman HJ, Dijk PH; BARTrial Study Group. High variability and low irradiance of phototherapy devices in Dutch NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(2):F112–F116
103. Dam-Vervloet AJ, Bosschaart N, van Straaten HLM, Poot L, Hulzebos CV. Irradiance footprint of phototherapy devices: a comparative study [published online ahead of print November 2, 2021]. *Pediatr Res*. doi: 10.1038/s41390-021-01795-x
104. Chang PW, Waite WM. Evaluation of home phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2020; 220:80–85
105. Pettersson M, Eriksson M, Albinsson E, Ohlin A. Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates-an unblinded multicentre randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(5):1603–1610
106. Pettersson M, Eriksson M, Odland A, Ohlin A. Home phototherapy of term neonates improves parental bonding and stress: findings from a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2022;111(4):760–766
107. Lau SP, Fung KP. Serum bilirubin kinetics in intermittent phototherapy of physiological jaundice. *Arch Dis Child*. 1984;59(9):892–894
108. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, %Kandragu H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):177–181
109. Trioche P, Chalas J, Francoual J, et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):301–303
110. Ozmert E, Erdem G, Topçu M, et al. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr*. 1996;85(12):1440–1444
111. Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six-year follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development clinical trial. *Pediatrics*. 1990;85(4):455–463
112. Costa-Posada U, Concheiro-Guisán A, Táboas-Ledo MF, et al. Accuracy of transcutaneous bilirubin on covered skin in preterm and term newborns receiving phototherapy using a JM-105 bilirubinometer. *J Perinatol*. 2020; 40(2):226–231
113. Murli L, Thukral A, Sankar MJ, et al. Reliability of transcutaneous bilirubinometry from shielded skin in neonates receiving phototherapy: a prospective cohort study. *J Perinatol*. 2017;37(2):182–187
114. Hegyi T, Hiatt IM, Gertner IM, Zanni R, Tolentino T. Transcutaneous bilirubinometry II. dermal bilirubin kinetics during phototherapy. *Pediatr Res*. 1983;17(11):888–891
115. Fonseca R, Kyralessa R, Malloy M, Richardson J, Jain SK. Covered skin transcutaneous bilirubin estimation is comparable with serum bilirubin during and after phototherapy. *J Perinatol*. 2012;32(2):129–131
116. Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):515–527

117. Christensen RD, Nussenzeig RH, Yaish HM, Henry E, Eggert LD, Agarwal AM. Causes of hemolysis in neonates with extreme hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2014;34(8):616–619
118. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(7):669–672
119. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child.* 2006;91(1):31–34
120. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A clinical prediction rule for rebound hyperbilirubinemia following inpatient phototherapy. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20162896
121. So V, Coe H, Khurshid F. Validation of published rebound hyperbilirubinemia risk prediction scores during birth hospitalization after initial phototherapy: a retrospective chart review. *Pediatr Res.* 2022;91(4):888–895
122. Elhawary IM, Abdel Ghany EAG, Aboelhamed WA, Ibrahim SGE. Incidence and risk factors of post-phototherapy neonatal rebound hyperbilirubinemia. *World J Pediatr.* 2018;14(4):350–356
123. Almohammadi H, Nasef N, Al-Harbi A, Saidy K, Nour I. Risk factors and predictors of rebound hyperbilirubinemia in a term and late-preterm infant with hemolysis [published online ahead of print November 23, 2020]. *Am J Perinatol.* doi: 10.1055/s-0040-1718946
124. Chang PW, Newman TB. A simpler prediction rule for rebound hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2019;144(1): e20183712
125. Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr.* 2003;92(3): 327–331
126. Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1324–e1329
127. Watchko JF. Emergency release uncross-matched packed red blood cells for immediate double volume exchange transfusion in neonates with intermediate to advanced acute bilirubin encephalopathy: timely but insufficient? *J Perinatol.* 2018; 38(8):947–953
128. Sproul A, Smith L. Bilirubin equilibration during exchange transfusion in hemolytic disease of the newborn. *J Pediatr.* 1964;65:12–26
129. Valaes T. Bilirubin distribution and dynamics of bilirubin removal by exchange transfusion. *Acta Paediatr (Stockh).* 1963;52(suppl 149):57–69
130. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics.* 1994;93(3):488–494
131. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103(1):6–14

Клінічна рекомендація штату Квінсленд (Австралія): жовтяниця новонароджених
 Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.
<https://www.health.qld.gov.au/qcg/publications>;
https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf

Скорочення

ABR Слухова реакція стовбуру мозку
 ANSD Розлад спектру слухової нейропатії
 BIND Білірубін-індукована неврологічна дисфункція
 CMV Цитомегаловірус
 CNS Центральна нервова система
 DAT Прямий антиглобуліновий тест
 G6PD Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
 INR Міжнародні нормовані одиниці
 IVIg Внутрішньовенний імуноглобулін
 LED Світлодіодна лампа
 LFT Функціональні тести печінки
 NST Скринінговий тест новонароджених
 RhD Rh Група крові типу D
 RBC Червоні кров'яні клітини (еритроцити)
 SNHL Сенсорна втрата слуху
 TcB Черезшкірний білірубін
 TSB Загальний білірубін сироватки (ЗБС)
 USS Ультразвукове сканування
 UV Ультрафіолет

Діаграма – допомога новонародженим з жовтяницею

1. Вступ

- Жовтяниця є однією з найбільш поширених станів, що потребують медичної допомоги у новонароджених дітей¹⁸. Упродовж першого тижня життя жовтяниця розвивається приблизно у 60% доношених і 80% передчасно народжених дітей¹⁹.
- Жовтяниця є ознакою підвищеного рівня білірубіну в крові⁴. Ознаки жовтяниці у дитини характеризуються жовтуватим відтінком шкіри, слизових оболонок та кон'юнктиви, що спричинено накопиченням білірубіну¹⁹.
- Гіпербілірубінемія виникає при наявності дисбалансу між продукцією білірубіну, його кон'югацією та елімінацією. Внаслідок пошкодження еритроцитів і гемоглобіну з'являється некон'югований білірубін, щоб накопичується в крові¹⁹. Некон'югований білірубін зв'язується з альбуміном і транспортується до печінки, де він перетворюється в кон'югований білірубін. Кон'югований білірубін є розчинним у воді, внаслідок чого має здатність до виведення з сечею та фекаліями²¹. Некон'югований білірубін розчиняється у ліпідах і може перетинати через гематоенцефалічний бар'єр⁴.
- У перший тиждень життя більшість дітей мають рівень білірубіну, який перевищує верхню межу норми для дорослої людини²². Жовтяниця в результаті незначного збільшення рівня некон'югованого білірубіну після народження є нормальною і, як правило, не потребує обстеження чи лікування. Незначна жовтяниця може зберігатися протягом першого тижня до 10 днів життя без будь-якої причини. Проте рання жовтяниця (виявляється клінічно до 24 годин) є фактором ризику важкої гіпербілірубінемії, яка потребує лікування.
- Коли жовтяниця має високий піковий рівень, незалежно від причини, для запобігання пошкодження мозку необхідне лікування дитини. Окрім того, деякі причини гіпербілірубінемії є серйозними або навіть небезпечними для життя хворобами, які потребують термінового лікування.

• Дослідження є обґрунтованими для визначення основної причини жовтяниці в будь-якому з наступних випадків:

- Ранній початок з високим піковим рівнем²¹.
- Підвищений рівень кон'югованого білірубину²³.
- Персистує більше за часом з урахуванням тривалості фізіологічної жовтяниці⁴.
- Наявність у дитини інших клінічних захворювань або порушень.

2. Фактори ризику клінічно значущої гіпербілірубінемії

2.1. Фактори ризику з боку матері

Таблиця 1

Фактори ризику з боку матері	
Фактори	Коментарі
Група крові	Група крові О (І) Rh - фактор негативний Антиеритроцитарні антитіла — D, C, c, E, e і K та інші ²⁴
Жовтяниця у попередніх дітей ²³	Потребувала фототерапії чи іншого лікування
Діабет ²³	Висока еритроцитарна маса у дитини при неконтрольованому цукровому діабеті у матері (будь-якого типу).
Генетичні	Східна Азія ²³ Середземномор'я ¹⁴ Ускладнений спадковий анамнез щодо гемолітичних розладів (наприклад, дефіцит G6PD, спадковий сфероцитоз) ²³

2.2. Фактори ризику з боку новонародженого

Таблиця 2

Фактори ризику з боку новонародженого	
Фактори	Коментарі
Вигодовування	Грудне молоко: Недостатність β-глюкуронідази може відігравати певну роль, спричиняючи порушення зв'язування білірубину з глюкуроновою кислотою, тим самим роблячи його доступним для реабсорбції ⁴ . Ліпопротеїнова ліпаза (водорозчинний фермент) та неестефіковані жирні кислоти в грудному молоці можуть інгібувати нормальний обмін білірубину ^{25,26} . Фактори, що затримують фізіологічну колонізацію кишечника, спричиняють накопичення високої концентрації білірубину в кишечнику. Недостатня кількість грудного молока (можливо із запізненням його продукції) або прийом суміші, що призводить до дегідратації та підвищеної ентерогепатичної циркуляції ^{4,27} .
Гематологічні ^{18,23,28}	Фактори, що викликають гемоліз (імунні чи неімунні) ⁴ Поліцитемія. Гематома або синці.
Гастроінтестинальні ²⁹	Непрохідність кишечника.

Інші	Інфекції. Передчасне народження. Чоловіча стать.
------	--

3. Причини жовтяниці

Жовтяниця, яка набуває максимальних проявів на 3-5 добу життя, може бути фізіологічною. Проте клінічні ознаки жовтяниці не можуть виключати також патологічної етіології^{24,30}.

Є ряд причин неонатальної жовтяниці. Наступна інформація не є вичерпною та включає в себе найпоширеніші причини, що становлять у дитини ризик розвитку гіпербілірубінемії, що потребує лікування.

3.1. Жовтяниця, яка з'являється до 24 годин життя дитини після народження або з високим піком концентрації білірубіну

Ранній початок жовтяниці (клінічно виявляється до 24 годин) є фактором ризику тяжкої гіпербілірубінемії, що потребує лікування³¹. Діти, у яких розвивається жовтяниця протягом перших 24 годин життя, зокрема через гемоліз, мають високий ризик розвитку гострої та хронічної білірубінової енцефалопатії⁴. Частота жовтяниці вище в перші 24 години життя у немовлят, народжених у терміні 35 - 36 тижнів гестації³³.

Незалежно від основної причини у новонароджених, які мають клінічні прояви жовтяниці, у будь-який час наступні фактори підвищують рівень вільного білірубіну (білірубін, не зв'язаний з альбуміном) у крові, і тому можуть збільшити ризик розвитку білірубінової енцефалопатії:

- Ацидоз або гіпоксія.
- Гіпотермія.
- Гіпоальбумінемія.
- Інфекції.
- Деякі медикаменти, що використовуються у матері або дитини (див. 6.1. Використання медикаментів)

3.1.1. Загальні причини патологічної жовтяниці

Таблиця 3

Поширені причини патологічної жовтяниці

Патогенез	Причини
Гемоліз ^{19,33}	• Крововиливи - Ушкодження/Пологова травма • Кровотечі, наприклад, церебральні, бронхо-легеневі, абдомінальні^{4,18}. • Ізоімунізація: - АВО (низький ризик) or RhD (високий ризик) алоімунізація. - Інші групи алоантитіл крові – найбільш частими є Kell та Rh c та E¹²
Порушення кон'югації білірубіну у печінці ^{28,33}	• Синдром Жильбера (Синдром дефіциту глюкоронілтрансферази) • Вроджений гіпотиреоз
Зниження екскреції білірубіну ^{4,23,25}	• Аномальні жовчні протоки, наприклад внутрішньопечінкова атрезія жовчних шляхів або позапечінковий біліарний стеноз або атрезія • Кістозний фіброз

3.1.2. Менш поширені причини патологічної жовтяниці

Менш поширені причини жовтяниці можуть також з'явитися рано, але можуть бути епізодичними, пов'язаними з інфекцією або дефіцитом ГлбФД. Інші хвороби, такі як пілоростеноз, набагато частіше спричиняють пізню жовтяницю.

Таблиця 4

Менш поширені причини патологічної жовтяниці

Патогенез	Причини
Гемоліз ^{19,33}	- Дефекти ферментів еритроцитів (RBC): - Дефіцит G6PD - Дефіцит піруваткінази²³ - Спадкові порушення мембран еритроцитів: - Сфероцитоз - Еліптоцитоз - Гемоглобінопатії - Альфа-таласемія - Інфекції
Зниження кон'югації білірубину в печінці ^{28,33}	- Інші порушення, викликані дефіцитом глюкуронілтрансферази - Синдром Кріглера-Наджара²⁸ - Транзиторна сімейна гіпербілірубінемія новонароджених / синдром Люсі-Дрискола (може бути важким) - Вроджений гіпопітуїтаризм
Пошкодження печінкової клітини (може спричинити зниження процесів кон'югації та/або екскреції білірубину)	- Внутрішньоутробні інфекції : - ЦМВ (CMV), Герпетична інфекція (<i>Herpes simplex virus</i>) - Токсоплазмоз, Краснуха, Сифіліс, <i>Varicella Zoster</i>, Parvovirus B 19, що викликає гепатит - Вроджені порушення метаболізму (дефекти циклу сечовини, галактоземія, жирнокислотні оксидативні дефекти)
Зниження екскреції білірубину ^{4,23,25}	- Стани, що викликають патологію жовчовивідних протоків, наприклад Синдром Алажиля, кіста холедоха - Підвищений рівень ентерогепатичної циркуляції білірубину: - обструкція кишечника, пілоростеноз - меконіальний ілеус, муковісцидоз

3.2. Жовтяниця, яка з'являється після 24 годин життя і швидко зникає

На першому тижні життя більшість дітей мають підвищений рівень ЗБС, порівняно із дорослими²². Жовтяниця внаслідок незначного збільшення некон'югованого білірубину після народження є нормальною і, як правило, не потребує спостереження чи лікування^{23,33,34}. Незначна жовтяниця може зберігатися протягом першого тижня життя, але, як правило, зникає протягом 10 днів (доношені діти) або трьох тижнів життя (передчасно народжені діти) без будь-якої виявленої причини.

Таблиця 5.

Жовтяниця, яка з'являється після 24 годин життя

Причина	Пояснення
Загальна характеристика	- Фізіологічна жовтяниця є тимчасовою, неважкою, некон'югованою гіпербілірубінемією³¹. - Більш поширена у новонароджених²³.

	• Найчастіше доброякісні⁴.
Причини	• Підвищений рівень білірубіну виникає внаслідок збільшення об'єму та зменшення тривалості життя еритроцитів та незрілості печінки зі зниженою ферментативною активністю^{23,33,34}. • Дозрівання метаболізму жовчі після народження. • Більш поширені на грудному вигодовуванні дитини при недостатньому споживанні молока³¹. • Якщо дитина є хворою, має фактори ризику, обумовлені основним захворюванням або має ЗБС вище лінії, що потребує лікування, розглядають патологічні причини жовтяниці. • Див. Додаток А Номограма: Ведення жовтяниці у дітей, народжених в терміні більше 38 тижнів гестації
Характеристика	• Зазвичай з'являється на другий день життя²³ і пік настає на 3-5 добу. • Пік у доношених дітей на 3-ю добу, на 5-6 добу – передчасно народжених дітей³⁴. • Зазвичай проходить впродовж 7 - 10 діб життя у доношених новонароджених та протягом 3 тижнів - у передчасно народжених дітей.
Ведення	• Зазвичай не вимагає лікування^{33,35}, але може вимагати проведення фототерапії. • Слід заспокоїти батьків і спостерігати за станом дитини³³. • Доцільно провести додаткове обстеження хворої дитини у випадку появи жовтяниці. • Будь-яка жовтяниця, яка має патологічну причину, потребує лікування.

3.3. Пролонгована (затяжна) жовтяниця

Пролонгована жовтяниця з'являється або зберігається після 14-го дня у доношених новонароджених та до 21-го дня - у недоношених²⁵ і частіше характерна для дітей на грудному вигодовуванні. Діагностується у 15-40% випадків у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, до 2-х тижнів та у 9% випадків - у дітей до 4-х тижнів²⁵. Затяжна жовтяниця, як правило, є нешкідливою, але може свідчити про серйозні захворювання, такі як біліарна атрезія.

Таблиця 6

Пролонгована жовтяниця		
Патогенез	Причини, які часто зустрічаються	Менш поширені причини
Некон'югована гіпербілірубінемія	• Недостатнє харчування та гіпогідратація дитини є більш поширеною причиною при виключно грудному вигодовуванні. - Через недостатню кількість грудного молока • Жовтяниця грудного молока^{4,14,36-38} - Зазвичай розвивається у віці між 4 та 7 днями з	• Інфекції • Дефіцит G6PD • Сфероцитоз • Пілоростеноз^{4,14,25} • Синдром Кріглера-Наджара²⁸ • Спадкові розлади, наприклад синдром Жильбера²⁸

	піком у віці від двох до трьох тижнів і зникає до трьох місяців життя³¹ - Внаслідок зміни флори кишечника	
Кон'югована гіпербілірубінемія		• Біліарна атрезія⁴ • Ідіопатичний неонатальний холестаз^{4,39} • Спадкові розлади, наприклад синдром Аладжиля • Вроджений гіпопітуїтаризм
Некон'югована та /або кон'югована гіпербілірубінемія	• Вроджений гіпотиреоз^{33,40} • Гемоліз⁴¹ ○ RhD конфлікт або інші гемолітичні хвороби - Зазвичай спочатку підвищується некон'югований, а потім кон'югований рівень білірубіну ○ Дефіцит G6PD⁴² - Може бути короткочасною або більш затяжною	• Інфекції • Порушення метаболізму • Вроджений гіпопітуїтаризм²⁵ • Парентеральне харчування • Вроджені порушення метаболізму⁴

4. Клінічна оцінка

Виявлення факторів ризику²⁵ та раннє виявлення жовтяниці повинно бути у всіх новонароджених²³.

Всі діти з виявленою жовтяницею потребують діагностики, включаючи анамнез та повне клінічне обстеження. Може виникнути доцільність будь-якої консультації фахівців III рівня стосовно ведення хворого^{23,33}. Будь-яка дитина з клінічними проявами жовтяниці, стан якої погіршується, потребує медичної оцінки. Якщо є інші ознаки, у т.ч., наявність кон'югованої гіпербілірубінемії, зокрема темної сечі та знебарвленого стільця, дитина потребує негайного направлення до лікарні III рівня для невідкладного обстеження та лікування^{14-25,38,43} для запобігання вторинних ускладнень^{17,44}.

Таблиця 7

Клінічна оцінка

Аспекти	Коментарі
Жовтяниця	• Обстежуйте всіх новонароджених на наявність жовтяниці²³: - Кожні 8-12 годин у перші 72 години життя - Перед випискою

	• Жовтяниця розповсюджується у цефалокаудальному напрямку залежно від ступеня тяжкості (у гострих випадках з'являється лише на обличчі) і регресує у зворотному напрямку¹⁸ • Не покладайтеся на візуальне обстеження для оцінки тяжкості жовтяниці^{10,18} - Є недостатня кореляція між рівнем ЗБС та візуальною оцінкою: • При природному світлі або в добре освітленій кімнаті • Якщо є блідість шкіри при натискуванні пальцем¹⁸ - Візуальна оцінка рівня білірубіну може призвести до помилок у дітей, які: • Мають темніші тони шкіри^{10,18,23} • Отримують фототерапію
Потенційні ознаки білірубінової енцефалопатії ^{25,33,43,45}	• Летаргія • Знижений апетит • Блювота • Монотонний крик • Гіпотонія з подальшою гіпертонією • Опістотонус • Судоми
Оцінка харчування та динаміки ваги	• Оцінка харчування⁴: - Див. Клінічні рекомендації щодо грудного вигодовування⁴⁶ • Маса: - Оцінити масу в перший тиждень життя^{4,47} - Втрата до 10% маси при народженні прийнятна в перший тиждень життя • Відновлення ваги при народженні на 7-10 добу життя • Відсоток втрати ваги на 3 день може бути прогностичним показником рівня гіпербілірубінемії⁴⁷ (низький рівень доказів)
Сеча	• Чотири або більше вологі підгузки в день у перші 72 години свідчать про належне споживання молока⁴⁷ • Див. Квінсленд Клінічні рекомендації щодо встановлення грудного вигодовування⁴⁶ • Темна сеча може свідчити про підвищення рівня кон'югованого білірубіну⁴³ • Урати часто присутні у сечі новонароджених у віці до 96 години життя^{38,43}
Стілець	• Перевірте, чи є 3-4 рази на день стілець до четвертого дня життя⁴⁷ • Стілець змінюється від меконію до гірчичного жовтого кольору до третьої доби життя⁴⁷ • Знебарвлений стілець та жовтяниця є ключовими ознаками хвороби печінки⁴³
Патологія	☐ Див. Розділ 5 "Дослідження" о Якщо є підозра на кон'юговану гіпербілірубінемію, перевірте функцію печінки Тести: LFT, INR та рівень глюкози крові

5. Дослідження

Необхідність проведення обстеження та лікування залежить від клінічної картини дитини. Хворий новонароджений вимагає більш термінових досліджень та лікування, оскільки основна етіологія може бути пов'язана з різними захворюваннями.

5.1. Вимірювання білірубіну

Рівень загального білірубіну сироватки (ЗБС/TSB) або рівень транскутанного білірубіну (ТсВ) з урахуванням гестаційного віку рекомендовані до використання для оцінки ризику гіпербілірубінемії. Оцінка рівня TSB проводиться відповідно віку дітей у годинах¹⁸

Таблиця 8

Вимірювання білірубіну

Положення	Практичні рекомендації
Контекст	• Недостатньо доказів для рекомендації щодо загального скринінгу з визначенням білірубіну для попередження білірубінової енцефалопатії²³ • Використовуйте ТсВ, де це можливо, і/або ЗБС, оскільки візуальна оцінка є ненадійною²³ Комбінуйте аналізи крові для зменшення кількості венепункцій у дитини
ТсВ	• Транскутанний білірубінометр - Скринінг некон'югованої гіпербілірубінемії - Вимірює відбите світло, передане на шкіру - Оцінює ЗБС з урахуванням рівня гемоглобіну та кольору шкіри⁴⁸ - Прогнозування для виявлення новонароджених, які потребують фототерапії⁴⁹ - Використовуйте відповідно до рекомендацій виробника та місцевих протоколів • Знижує кількість інвазивних аналізів крові¹⁸ • Вимірювання проводиться у ділянці огруддя або чола дитини⁴⁸ • Використовується у новонароджених при: - Постнатальному віку більше 24 годин⁴⁵ - Гестаційному віку більше 35 тижнів⁴⁵ - більш надійно у доношених дітей⁵⁰ - Вимірювання ТсВ не рекомендується у випадках: - Пролонгована жовтяниця⁴⁹ - Кон'югована гіпербілірубінемія⁴⁹ - Дитина отримує фототерапію⁴⁸ - Дитина отримувала фототерапію^{4,49} - Дитині проводилося ЗПК • Кореляція між ТсВ та TSB на номограмі⁵¹: - Потрібна подальша оцінка - Може призвести до збільшення помилково-негативних показників • Якщо ТсВ більше, ніж 250 мкмоль/л або менше, ніж 50 мкмоль/л нижче порога для фототерапії, вимірюють TSB^{32,52} - Клінічне рішення щодо лікування ґрунтується на динаміці ТсВ, а не на результаті одного вимірювання⁵³

TSB/ЗБС	• Золотий стандарт діагностики гіпербілірубінемії⁴⁸ • Показник рівня ЗБС визначає суму кон'югованого та некон'югованого білірубину у сироватці крові¹⁴ • Для своєчасної діагностики кон'югованої гіпербілірубінемії може знадобитися вимір рівня ЗБС, фракцій некон'югованого та кон'югованого білірубину (особливо у хворих новонароджених та/або за тяжкої або за умов затяжної жовтяниці) • Вимірювання ЗБС потрібно при появі у дитини помітної жовтяниці: - з віком менше 24 годин життя; - з терміном гестації менше 35 тижнів • Вимірювання продовжуйте, коли: - Рівень знаходиться на межі порогового значення або вище³ - Розглядається необхідність терапевтичного втручання³⁰
Номограми	• Погодинний рівень ЗБС у доношених і недоношених дітей • Використовується для: - Визначення дітей з ризиком розвитку значної гіпербілірубінемії⁵⁴ - Моніторингу динаміки TSB/ЗБС або TcB - Порівняйте рівень TSB/ЗБС з номограмою, яка відповідає віку дитини у годинах, гестаційному віку і вазі при народженні⁸ • Якщо TSB/ЗБС знаходиться в зоні лікування або менше 50 мкмоль/л нижче порогу, повторити визначення рівня показника відповідно до номограми⁸

5.2. Жовтяниця, яка виникла в перші 24 год життя

Жовтяниця, яка виникла у дитини протягом 24 год після народження, завжди вимагає термінового обстеження (переважно для виключення гемолізу) та лікування^{19,23}.

Якщо початкові прояви жовтяниці розвинулися в терміні від 24 до 48 год, деякі дослідження можуть бути проведені, але лікування не завжди може бути необхідним. Дитина, яка має фізіологічний перебіг адаптації та добре засвоює їжу, потребує менше досліджень, ніж яка має клінічні ознаки порушення адаптації.

Дитина, яка клінічно добре виглядає, не має факторів ризику щодо основного захворювання, рівень білірубину в якій знаходиться нижче порогового, що потребує переливання, вимагає лише²³:

- Дослідження рівня TSB/ЗБС для визначення доцільності лікування
- Повного аналізу крові (ЗАК) для виявлення гемолізу та/або інфекції
- Прямого антиглобулінового тесту (DAT) для визначення алоїмунізації за групою крові
- Слабкий позитивний DAT може виникнути у RhD-позитивної дитини від RhD-негативної матері, яка мала антенатальну імунопрофілактику - як правило, не має значення, якщо результат материнських дородових антитіл був негативним.

Таблиця 9

Початкові обстеження за наявності жовтяниці (перші 24 год)

Аспекти	Коментарі
Анамнез	• Результати антенатальної діагностики у матері: - Група крові - Тип RhD - Антиеритроцитарні антитіла

TSB/ЗБС	• Див. таблицю 8. Вимірювання білірубіну • Виміряйте загальний, кон'югований і некон'югований рівень білірубіну
Гематологічні дослідження	• Повний аналіз крові^{4,23} - важливий і, можливо, потрібно буде повторити, якщо дитина: - Виглядає погано - Вік менше 24 годин - Виглядає блідим - Є ризик розвитку поліцитемії: • виявляється «вишневий ціаноз»; • є фактори ризику (наприклад, куріння у матері, значне обмеження росту плода, діабет у матері). - Високий TSB, особливо рефрактерний до фототерапії. • Сумісність групи крові: - Якщо материнські антитіла позитивні, перевіряють пуповинну кров дитини або, якщо не доступна, тест крові дитини для: • ABO та RhD крові RhD типу продовження набору може бути вказано, якщо є інші материнські антитіла, наприклад Rhc/C e/E) • Прямий антиглобуліновий тест (DAT) • Забезпечують неонатальний скринінг (NST)
Інші	• Розглянути доцільність визначення електролітів та сечовини, якщо є підозра щодо гідратації дитини • Інфекція^{4,23}: - С-реактивний протеїн, що вказує на інфекцію / запальний процес (примітка: може бути хибно-негативним на початку інфекційного процесу) - Культура крові - дитина виглядає нездоровою, будь-якого віку - Культура та мікроскопія сечі. Інфекція сечовивідних шляхів є потенційною причиною тривалої жовтяниці • Обстеження на вроджені інфекції, якщо є інші ознаки, наприклад: клінічні ознаки обтяженого анамнезу, важка жовтяниця, підвищений рівень кон'югованого білірубіну, тромбоцитопенія ☐ Токсоплазмоз ☐ Краснуха ☐ Цитомегаловірус (CMV) ☐ Вірус простого герпесу ☐ Сифіліс • Дослідження вроджених порушень метаболізму, якщо дитина виглядає поганою і жовтяниця важка, наприклад, галактоземія, тирозинемія • Хвороби печінки^{4,23}: - Рівень альбуміну Зменшення рівня спричиняє недостатнє зв'язування білірубіну та підвищує ризик токсичності білірубіну - Функціональні проби печінки (LFT), оскільки ферменти печінки можуть бути збільшені, наприклад, при вроджених інфекціях, вроджених порушеннях метаболізму

5.3. Пролонгована/затяжна жовтяниця

Клініко-лабораторне обстеження в динаміці є необхідним для дитини, яка має затяжну жовтяницю тривалістю 10-14 днів для доношених та 3 тижнів - для передчасно народжених дітей.

Найбільш поширеною причиною тривалої жовтяниці є жовтяниця грудного молока. Частота випадків сягає 30% при повному грудному вигодовуванні⁵¹. Припинення грудного вигодовування не рекомендується⁴, оскільки ризик жовтяниці не перевищує переваги від грудного молока^{36,55}.

- Діагноз базується на анамнезі та результатах клінічного обстеження^{14,36}
- Зустрічається у здорових дітей з доброю прибавкою ваги³⁷
- Піки TSB на 5 - 6 добу⁵⁶, не перевищують 200 мкмоль/л³⁶
- Проходить самостійно^{14,36}
- Проходить до 12 тижнів життя дитини³⁷

Таблиця 10

Жовтяниця пізніше першого тижня життя

Аспекти	Коментарі
Прогресування ранньої жовтяниці	• Анамнез • Збільшення ваги • Годування • Аналізи крові - TSB, включаючи рівень кон'югованого білірубіну, FBC, LFT • Дослідження функції щитовидної залози: T4, ТТГ
Пролонгована та рецидивуюча жовтяниця	• Сеча^{4,25}: - Мікроскопія та культура сечі - інфекція сечовивідних шляхів є потенційною причиною тривалої жовтяниці - CMV - Порушення обміну речовин – галактоземія • Кров: - Загальний аналіз крові та кількість ретикулоцитів - Повторити NST - CMV (може бути запропонований на NST) - цільові дослідження, наприклад, скринінг G6PD, особливо якщо дитина чоловічої статі з ризиком генетичної історії.
Діти, стан яких є незадовільним	• Сеча-CMV • Перевірте, чи стілець знебарвлений • УЗД органів черевної порожнини для оцінки ймовірності^{23,39}: - Позапечінкових хвороб жовчовивідної системи - Гепато-клітинної хвороби (наприклад, гепатит), вторинної до інфекції • Потовий тест та генетичні маркери для виключення муковісцидозу • Вроджені порушення метаболізму²³ - Можуть бути виявлені при неонатальному скринінгу (NST) - галактоземія, первинний гіпотиреоз, муковісцидоз - Може знадобитися аналіз на рідкісні вроджені порушення метаболізму – органічних амінокислот, жирних кислот

Генетичні хвороби ^{4,25}	• Анамнез ○ Розлади метаболізму еритроцитів^{4,18} - рівень G6PD у сироватці крові • Знижений або нормальний рівень ферменту • Візьміть сироватку, коли дитина старше двох тижнів, щоб уникнути помилково-негативних результатів (високий рівень ферментів у незрілих еритроцитах)²³ • Виключіть порушення недостатності глюкуронілтрансферази • Тест на наявність мембранних ефектів, наприклад, спадковий сфероцитоз або еліптоцитоз • Може бути анемія⁵⁷ або значне падіння гемоглобіну та високий показник ретикулоцитів при негативному DAT • Гемоліз • Підвищений рівень лактатдегідрогенази
Черезшкірна біопсія печінки	• Рідко потрібно • Після консультації з центром третинного рівня вважають виключення^{23,39}: • Розлади метаболізму та хвороби накопичення • Вроджена вірусна інфекція

6. Допомога новонародженим з жовтяницею

Основні принципи ведення новонароджених з жовтяницею включають профілактику, виявлення й обстеження у дітей з ризиком розвитку гіпербілірубінемії та застосування фототерапії або, якщо є показання, обмінного переливання крові (ОПК)^{18,23}. Ведення дітей з гіпербілірубінемією передбачає інтерпретацію рівнів TSB/ЗБС або ТсВ за допомогою номограм з урахуванням гестаційного віку дитини, віку та ваги при народженні²¹. Див. Додаток А Номограма: Ведення жовтяниці для дитини > 38 тижнів вагітності для розробки тактики індивідуального лікування та подальшого плану спостереження⁸.

При наявності факторів ризику (сепсису, гемолізу, ацидозу або асфіксії) використовуйте нижню лінію, за винятком дітей менше 1000 г

- Якщо дитина старше 12 год, має рівень ЗБС/TSB 1-50 мкмоль/л нижче лінії, повторіть дослідження ЗБС/TSB через 6-24 год.
- Діти, які отримують фототерапію:
 - Рекомендовано визначення рівня ЗБС/TSB кожні 4-6 год до того часу, коли буде досягнуто контроль над рівнем білірубіну, після чого вимір проводиться через 12-24 години.
 - Зупиніть фототерапію, якщо рівень TSB знаходиться нижче лінії більше ніж на 50 мкмоль/л і перевірте рівень показника ще раз через 12-24 год.
 - Якщо рівень TSB у дитини вище порогового значення або не очікується, що він стане нижче порогового значення після 6 годин інтенсивної фототерапії, рекомендується проведення ОПК.
 - Якщо виникають ознаки білірубінової енцефалопатії (БЕ)^{8,58,59}, рекомендується негайне ОПК.

6.1. Використання ліків

Наступні ліки використовують з обережністю у дитини з гіпербілірубінемією, оскільки вони можуть конкурувати за зв'язок з альбуміном^{33,60}.

Зверніться до фармакопеї, щоб отримати повну інформацію про такі лікарські засоби.

- Дигоксин
- Діазепам
- Саліцилати

- Діуретики, наприклад фуросемід та гідрохлоротіазид
- Цефтріаксон^{4,14}
- Ібупрофен⁶¹
- Сульфаметоксазол, зокрема триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол) або інші лікарські засоби сірки, протипоказані при жовтяниці або за умов ризику розвитку жовтяниці у дітей⁶².

Потенційно перешкоджають кільком стадіям обміну білірубіну та можуть помітно збільшити ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

6.2. Харчування

Погане харчування призводить до зменшення споживання калорій та зневоднення, що призводить до підвищеного рівня ЗБС/TSB.

Таблиця 11

Рекомендації щодо харчування	
Аспекти	Коментарі
Грудне вигодовування	• Діти на грудному вигодовуванні більше схильні до розвитку тривалої жовтяниці, ніж ті, що знаходяться на штучному вигодовуванні, якщо^{27,63}: - Недостатня продукція молока - Недостатнє засвоєння грудного молока • Заохочуйте грудне вигодовування - дитина може годуватися від 8 до 12 разів на день²³ - Підтримка грудного вигодовування^{14,37} - Консультування з приводу грудного вигодовування - Пропонування щодо зціджування грудного молока, якщо потрібно - Докорм рутинно не рекомендується^{14,37}, навіть якщо дитина отримує фототерапію - Клінічні рекомендації щодо грудного вигодовування⁴⁶ - Забезпечити кроки для визначення клінічно значущих ознак недостатнього харчування і гідратації.
Суміші дитячого харчування	• Заохочуйте годування, щоб забезпечити адекватне споживання штучної суміші³⁸
Внутрішньовенні рідини	• Зазвичай не потрібно • Ведення відповідно до клінічного огляду дитини⁶⁴ • Розглянемо необхідність, якщо дитина отримує фототерапію при рівні TSB, близькому до рівня, при якому рекомендовано ОПК²³
Пробіотики	• Деякі невеликі дослідження у доношених дітей показали, що вони можуть зменшити: - гіпербілірубінемію та - тривалість фототерапії^{65,66}

6.3. Фототерапія

Застосування фототерапії було вперше запропоновано в Англії на підставі результатів спостережень за дітьми, шкіра яких була більш світлою при перебуванні на сонці, порівняно з тими, що не були піддані сонячному опроміненню. Також було помічено, що за умов впливу сонячного опромінення на проби крові в пробірці відмічалось зниження рівня білірубіну, порівняно з неекспонованим зразком¹⁸.

Довідкова інформація

Аспекти	Коментарі
Контекст ⁶⁷	• Швидке зниження рівня білірубину, що піддається впливу денного світла, сонячного світла та штучного світла • Початкові результати, опубліковані у 1958 році, які були підтримані результатами рандомізованого контрольованого дослідження у 1968 році • «Фототерапія» вперше була використана у 1960 році • Значне зниження кількості обмінних переливань крові • Біля 0,5-4% дітей потребують фототерапії • Одне з втручань, що найбільш часто використовуються у новонароджених⁶⁹ • Лікування вибору при жовтяниці у новонароджених дітей
Наука	• Хімічна реакція, при якій світло поглинає білірубін у шкірі: - Перетворює молекулу білірубину на продукти, які можуть обійти систему кон'югації у печінці • Генерує жовті стереоізомери білірубину (фотоізомеризація), які рідше перетинають гематоенцефалічний бар'єр і можуть виділятися з жовчю або сечею, або утворюють безбарвні продукти з меншою молекулярною вагою (фотоокислення)⁷⁰ • Найбільш ефективною є односпрямована (звичайна) фототерапія синьо-зеленим світлом згори у вузькому емісійному спектрі 430-490 нм^{70,71} • Пік абсорбції білірубину становить 460 нм⁷¹ • Відношення лінійної дози залежить від високої кореляції між світловим випромінюванням та загальною кількістю ЗБС⁷¹ • Клінічно відповідь дитини залежить від: - Ефективності блоку фототерапії - Балансу між швидкістю продукції білірубину та його знешкодженням¹¹
Фактори, що впливають на фототерапію	• Іррадіація світла: - Вища спектральна щільність (потужність) опромінення призводить до більш швидкого зниження білірубину - Різні пристрої забезпечують різні рівні опромінення · Стандартне лікування: інтенсивність опромінення 25–30 мкВт на квадратний сантиметр на нанометр (мкВт/см²/нм, microW/cm²/nm) (430–490 нм) · Інтенсивне лікування: 30 мкВт/см²/нм (microW/cm²/nm) або більше (430–490 нм) • Потужність випромінювання збільшується при збільшенні тривалості експозиції на шкірі⁷⁰ - Немає даних про точку насичення для фототерапії (тобто рівень опромінення, вище якого не відбувається подальшого зниження ЗБС⁷¹) • Джерело світла: - Використовуйте додаткове джерело світла під дитиною для інтенсивної фототерапії • Може бути волоконно-оптична підкладка, світлодіодний матрац або набір спеціальних синіх ламп • Відстань:

	- Максимізуйте опромінення, мінімізуючи відстань між дитиною та джерелом світла • Звичайно 10–15 см для доношених і «майже доношених» (near term) дітей • Для галогенових або вольфрамових ламп слід дотримуватися рекомендацій виробника, щоб уникнути перегрівання або опіків дитини¹¹ • Лікувати недоношених дітей слід в інкубаторі, розміщуючи світлові промені перпендикулярно поверхні інкубатора, щоб мінімізувати світловідбиття⁷⁰
--	--

6.3.1. Фототерапія - лікування

Таблиця 13

Фототерапія	
Аспект	Пояснення
Показання	• Розглянемо: - Рівень ЗБС - Гестаційний вік дитини - Вік в годинах дитини під час тестування¹¹ - Індивідуальні фактори ризику нейротоксичності^{11,18} (розділ 7.2)
Протипоказання	• Вроджена еритропоетична порфірія (або сімейний анамнез)⁷⁰ - Дуже рідкісний розлад - Порфірини є фотосенсибілізаторами, що спричиняють травми тканин (сильне утворення пухирів та фотосенсибілізація) при дії світла⁷²
Побічні ефекти/ ускладнення	• Розділення матері та дитини, що потенційно призводить до: - Порушення формування прив'язаності батьків та дитини - Переривання годування грудьми · Використовуйте волоконно-оптичні або світлодіодні ковдри або робіть тимчасові перерви для грудного вигодовування, якщо жовтяниця не є значною. - Дитячий та батьківський дистрес¹⁸ • Дуже мало доказів клінічно значущої токсичності • Детальні довготермінові дослідження подальшого розвитку дитини обмежені¹⁸, до цих пір не підтверджені¹¹ • У дітей з холестатичною жовтяницею та кон'югаційною гіпербілірубінемією використання фототерапії може: - Спричинити зміни кольору шкіри до темно-сірувато-коричневого^{8,70} · Відомий як «синдром бронзової дитини» · Поступово зникає після припинення фототерапії · Не є протипоказанням до фототерапії⁷⁰ (слід проаналізувати потребу тривалої фототерапії при досягненні рівня кон'югованого білірубіну в межах від однієї третини до половини загального білірубіну)

	- Розвиток пошкодження сітківки при опроміненні очей⁷⁰ - Збільшення шкірного кровотоку (фоторелаксація) і збільшення нечутних втрат води через шкіру^{70,71} - Розжиження стільця²³ - Розвиток пурпури і бульозних висипів⁸ - Транзиторні висипки (як правило, не мають клінічного значення) • Фототерапія синім світлом - потенційний фактор ризику для розвитку меланоцитарних невусів⁷³
Перестороги	• Медикаменти: - Див. розділ 6 Використання лікарських засобів - Зверніться до державної фармакопеї, щоб отримати повну інформацію щодо використання ліків та препаратів місцевого характеру під час фототерапії - Одночасне застосування фотосенсибілізуючих препаратів: · Зазвичай турбує лише після впливу світла в УФ-А (UV-A) (320-400 нм) діапазоні або діапазоні УФ-В (UV-B) (290-302 нм) · Випромінювання UV-A та UV-B світла при фототерапії, незначне⁷⁰, оскільки пластикові кришки або оптичні фільтри видаляють потенційно шкідливе ультрафіолетове світло¹¹ • Не використовуйте білі вогні, забарвлені синім або покриті синіми пластиковими оболонками¹¹ • Рівень транскутанного білірубіну (ТсВ) ненадійний під час та після фототерапії⁴⁵

6.3.2. Обладнання для фототерапії

Таблиця 14

Обладнання для фототерапії

Аспекти	Пояснення
Обладнання	• Джерела світла для фототерапії включають: - Флуорисцентні лампи: · Різні кольори - прохолодне біле денне світло, синє, спеціальне синє, бірюзове і зелене · Різні форми - прямі, спіральні, U-подібні - Металогалогенні лампи: · Використовується у прожекторах та інкубаторах - LED або металогалогенові лампи: · Використовуються з волоконно-оптичними направляючими світла в прокладках, ковдрах та прожекторах - Високоінтенсивні LED: · Використовується над або під тілом¹¹ • LED з високим рівнем інтенсивності нітриду галію з випромінюванням в діапазоні 460-490 нм: - Мають довший термін служби - Низька теплова потужність - Низьке інфрачервоне випромінювання - Немає ультрафіолетового випромінювання¹¹

	• LED, флуорисцентні лампи та галогенові джерела світла зменшують рівень ЗБС на аналогічні показники у доношених і недоношених дітей⁷⁴ - Як правило, флуорисцентні лампи підходять для доношених немовлят, галогени для недоношених - Фіброоптичні джерела світла можуть використовуватися для доповнення (наприклад, під час годування) інших джерел світла • Дотримуйтесь рекомендацій виробника, що стосуються оцінки тривалості функціонування лампи фототерапії¹¹ • Періодично перевіряйте спектральну щільність (потужність) випромінювання фототерапії⁸ • Слід провести перевірку електричної та пожежної безпеки апаратів фототерапії, щоб зменшити ризики в умовах підвищеної вологості та концентрації кисню¹¹
Доза	• Ефективність залежить від здатності фототерапії конвертувати білірубін в ізомери та продукти окислення • Білірубін найбільш сильно поглинає видиме світло у синій області спектра¹¹ • Доза залежить від: - Спектральної довжини хвилі світла - Спектральної щільності (потужності) опромінення, доставленої до шкіри дитини - Загальної спектральної потужності (тобто середньої спектральної щільності опромінення, що подається через площу поверхні тіла дитини)⁷⁰ • Слід зменшити відстань від джерела фототерапії дитини на стільки, наскільки можливо⁷¹, дотримуючись інструкцій виробника - Візуальні оцінки яскравості або використання фотометричних та колориметричних лічильників не підходять⁷¹ - Світлодіоди (LED) можна розташувати ближче до дитини • Вимірюйте дозу під час фототерапії, використовуючи радіометр^{11,70}, що вимірює у довжині хвилі 425-475 нм або 400-480 нм - Виконайте декілька вимірів в різних точках тіла дитини та виведіть середню величину · Інтенсивність фототерапії на поверхні дитини може змінюватись, а спектральна щільність може різнитись в різних областях⁷⁰ - Слід досягти середніх значень освітленості 80% поверхні тіла дитини: · Стандартна фототерапія - 25–30 мкВт/см²/нм · Інтенсивна фототерапія - 30 мкВт/см²/нм^{4,11} · Немає додаткового ефекту після досягнення 35 мкВт/см²/нм⁴ • Клінічний ефект фототерапії очевидний протягом 4-6 годин після ініціювання¹¹ • Розрахункове зменшення ЗБС складає 34 мкмоль/л¹¹ - Залежить від: · Темпів виробництва білірубину · Ентерогепатичної циркуляції · Елімінації білірубину

- Ступеня осадження білірубину в тканинах
- Швидкості фотохімічних реакцій білірубину

6.3.3. Догляд під час фототерапії

Таблиця 15

Догляд під час фототерапії	
Аспекти	Коментарі
Догляд	• Якщо можливо, не розлучайте матір та дитину під час фототерапії • На дитині тільки підгузник^{11,70} - Використовуйте захисні бар'єрні креми на сідницях, якщо дитина має розжижений стілець • Використовуйте захист очей - Зволожуючі очні краплі можуть бути показані - Моніторинг виділень з очей та кон'юнктивіту • Забезпечте постійне спостереження за дитиною • Моніторинг температури дитини: - ризик гіпертермії, якщо використовуються галогенові лампи; - ризик переохолодження, якщо роздягнута дитина знаходиться в ліжечку для новонароджених / дитячому ліжечку при використанні світлодіодних або люмінесцентних ламп при прохолодній температурі навколишнього середовища - розмістіть недоношену дитину в інкубаторі або під променистим теплом • Підтримуйте нормальне оральне харчування у доношених новонароджених⁷⁰ • Клінічно оцініть стан гідратації всіх малюків²³
Ключові моменти	• Перевірте потужність джерела світла в межах прийнятних параметрів • Перевірте рівномірність опромінення поверхні дитини • Відкрийте максимальну площу поверхні шкіри дитини та уникайте блокування світла • При адекватному зниженні білірубину допускається можливість порушення безперервної фототерапії для годування, контактів дитини з батьками та догляду - Короткочасно припиняти фототерапію можна під час догляду за очима та забору крові, якщо рівень білірубину адекватно не зменшився • Перевіряти ЗБС під час лікування для вимірювання швидкості відповіді у вигляді зменшення рівня білірубину • Припинити фототерапію, коли ЗБС зменшується нижче порогу, рекомендованого для лікування - Зверніть увагу на можливе повторне рикошетне збільшення ЗБС⁵⁵
Припинення фототерапії	• Критерії припинення фототерапії залежать від: - Віку дитини, коли почалася фототерапія - Причини гіпербілірубінемії • Ризик відновлення гіпербілірубінемії залежить від ГВ, віку на момент початку фототерапії та рівня ЗБС відносно порогів

	лікування на момент припинення фототерапії ⁷⁵ • Якщо у дитини була гемолітична жовтяниця або інша рання жовтяниця і проблеми жовтяниці були вирішені протягом 3-4 днів, організовується наступне спостереження за рівнем ЗБС через 24 години після виписки
--	---

6.3.4. Фототерапія на дому

Для немовлят з легкою та середньою тяжкою жовтяницею можливе проведення фототерапії в домашніх умовах. Організуйте догляд дитини відповідно до місцевих протоколів.

Таблиця 16

Фототерапія вдома	
Аспекти	Коментарі
Докази	• База доказів зростає⁷⁶ • Немає жодних поточних високоякісних доказів, які рекомендують чи не рекомендують фототерапію на дому у здорових доношених немовлят^{76,77}
Критерії включення	• Некон'югована гіпербілірубінемія: - ЗБС в межах до 50 мкмоль/л вище лінії лікування - Кон'югований білірубін не більше 10% від ЗБС • Дитина: - Добре годується - Вік більше 24 годин - ГВ більше 37 тижнів - Маса при народженні більше 2500 г • Батьки можуть забезпечити транспортування дитини для забору аналізів ЗБС або забезпечити забір аналізів вдома • Батьки здатні дотримуватися письмових та вербальних інструкцій
Критерії виключення	• Жовтяниця в перші 24 години життя • Погане харчування • Температурна нестабільність • Летаргія • Аллоїмунний гемолітичний розлад • Асфіксія/ацидоз • Інфекція • Аномальні показники функції печінки
Інформація для батьків	• Словесні інструкції та письмова документація включає: - Контроль та корекція температури тіла - Оцінка гідратації - Письмовий план годування дитини - Ознаки посилення гіпербілірубінемії - Інструкції виробника щодо використання фототерапевтичного обладнання • Обладнання - Лампа фототерапії - Одноразові чохли для фототерапії - Окуляри для фототерапії - Цифровий термометр • Графік

	- Фототерапії - Годування/випорожнень, сечовипускань - Температури • Контактні дані для надання інформації при будь-яких проблемах
--	---

Коментар робочої групи: Вітчизняний клінічний протокол не рекомендує фототерапію вдома.

6.4. Обмінне переливання крові (ОПК)

Якщо ЗБС дитини знаходиться на рівні межі переливання (Додаток А), це потребує невідкладного лікування^{8,30}. Метою обмінної трансфузії є швидке зниження ЗБС за рахунок видалення маленьких аліквот крові дитини та заміни їх компонентами донорської крові¹⁰. Інтенсивна фототерапія у дитини з високим рівнем ризику може зменшити потребу в обмінному переливанні¹¹.

Таблиця 17

Обмінне переливання крові

Аспекти	Коментарі
Показання	• TSB продовжує зростати, незважаючи на інтенсивну фототерапію⁷⁸ • Зверніться до номограми, яка підходить для ГВ, ваги та віку дитини • Дитина, що має ознаки гострої білірубінової енцефалопатії^{78,79}
Контекст	• Організуйте допомогу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених згідно локальних стандартів • Зв'яжіться з консультативними службами для: - Отримання порад та обговорення питань неонатального ведення - Переведення дитини до центру неонатальної допомоги третинного рівня
Обмінна трансфузія ²³	• Знижує рівень ЗБС і запобігає проникненню некон'югованого білірубіну через гематоенцефалічний бар'єр • Видаляє еритроцити, вразливі до гемолізу від материнських антитіл і знижує загальний рівень антитіл • Корегує анемію, якщо вона є - Використовуйте плазму⁹: - Тип O RhD негативний або для дитини з антитілами не А, В або D негативну на відповідним антигеном - CMV негативна (якщо є) - Опромінена • ОПК проводиться об'ємом 2-х ОЦК дитини (160 мл/кг)⁴
Ризики	• Перевантаження рідиною • Інфекції • Тромбоцитопенія • Метаболічний дисбаланс - Гіпоглікемія - Гіпокальціємія - Гіпокаліємія • Коагулопатія

	• Повітряна емболія⁴ • Тромбоз²³
Після обмінної трансфузії	• Продовжуйте інтенсивну фототерапію • Виміряйте ЗБС протягом 2 годин після обмінного переливання¹⁰

6.5 Доповнення

Діти, у яких розвивається анемія внаслідок гемолізу, можуть потребувати додавання фолієвої кислоти та заліза. Фолієва кислота відіграє роль у дозріванні еритроцитів⁸⁰, діти з низьким вмістом фолієвої кислоти анемічні і мають відставання у розвитку⁸⁰. Залізо критично важливо для росту та розвитку ЦНС⁸¹, а дефіцит заліза пов'язаний з порушеннями неврологічного та поведінкового розвитку⁸².

Проте дотація заліза рідко буває потрібна. У більшості дітей, які мають значний гемоліз, відбувається продукція заліза з власних еритроцитів, тому більш ймовірним є ризик розвитку перевантаження, ніж дефіциту заліза. Рекомендації щодо необхідної дотації фолієвої кислоти та сульфату заліза, якщо потрібно, надаються неонатологом чи педіатром перед випискою дитини.

Таблиця 18

Фолієва кислота та сульфат заліза

Аспекти	Розгляд
Фолієва кислота	• Не зменшує частоту та тяжкість анемії у дітей з позитивним DAT⁸³ • Рекомендовано для використання у дітей з анемією, спричиненою гемолітичною хворобою, де спостерігається зменшення кількості еритроцитів • Доза: 50-100 мкг/кг/добу • Починати з 7 доби життя • Побічні ефекти зустрічаються рідко, але можуть включати: - висип; - високу температуру; - діарею • Може знизити рівень фенітоїну
Сульфат заліза	• Використовуйте з обережністю у будь-якої дитини, яка має гемолітичний стан (запаси ендogenous заліза можуть бути дуже низькими) - Доношені діти зазвичай мають адекватні запаси заліза на 4-6 місяців • Перед початком лікування проводять дослідження вмісту заліза, щоб виявити дефіцит заліза^{84,85} і відсутність перевантаження заліза • Доза: 4-6 мг/кг/добу елементарного заліза (дорівнює 30 мг/кг/добу сульфату заліза) при лікуванні діагностованого дефіциту заліза • Рекомендації: - краще поглинається на порожній шлунок - перорально через дві години після годування та введення ліків • Несумісність: - Якщо це можливо, не давати одночасно молоко, - Лікарські препарати - інгібітори протонної помпи (наприклад, омепразол) зменшують абсорбцію та антациди (наприклад, гавіскон), зв'язані з абсорбцією, що блокує сульфат заліза. • Побічні ефекти: - Розлади шлунка

	- Закреп
--	----------

7. Ускладнення некон'югованої гіпербілірубінемії

7.1. Гостра та хронічна білірубінова енцефалопатія

При гіпербілірубінемії некон'югований білірубін відкладається як плями у слухові шляхи, базальні ганглії та окуломоторне ядро, що призводить до гострої, а потім і хронічної білірубінової енцефалопатії або Kernicterus¹⁸. Kernicterus спостерігається при розтинах і виглядає як жовте забарвлення мозкової тканини внаслідок накопичення некон'югированного білірубину. Має місце також некроз нейронів у базальних гангліях, що призводять до незворотної нейроінвалідації^{4,10,23,45,78}.

7.1.1. Гостра білірубінова енцефалопатія

Таблиця 19

Гостра білірубінова енцефалопатія

Аспекти	Пояснення
Контекст	• Зустрічається в перші дні життя і викликає тимчасові зміни у неврологічному статусі^{78,79} • Раннє лікування гіпербілірубінемії зменшує ризик неврологічних наслідків⁴
Фактори ризику ⁷⁸	• Несумісність за ABO • Ізоімунізація за RhD • Дефіцит G6PD • Недоношеність • Інфекція • Виключно грудне вигодовування
Ознаки	• Спочатку субклінічні і не специфічні^{78,79}: - Відмова від харчування - Пронизливий крик - Висока температура - Летаргія • Зростання тяжкості стану на тлі підвищення рівня білірубину • Згодом прогресуючий неврологічний дефіцит⁷⁹ – гіпертонус, ретроколіс (нахил голови назад), опістотонус.
Прогресування хвороби	• Може призвести до: - Атетоїдного церебрального паралічу - Глухоти - Сліпоти внаслідок паралічу очних м'язів⁷⁸
Передчасно народжені	• Виявлення ознак може бути ускладненим^{78,79}: - Апноє та киснева десатурація можуть бути характерними⁷⁹ • Вищий ризик, пов'язаний через незрілість ЦНС та нейронних шляхів

7.1.2. Хронічна білірубінова енцефалопатія

Таблиця 20

Хронічна білірубінова енцефалопатія

Аспекти	Пояснення
Контекст	• Тривала дія токсичності білірубину • Діагностується на першому році життя⁷⁹

	Важка та тривала гіпербілірубінемія в анамнезі^{78,79}
Фактори ризику включають ²³	- Передчасне народження - Інфекції - Асфіксія
Загальні ознаки ^{78,79}	- Атетодний церебральний параліч - Підозра на параліч - Втрата слуху
Магнітно-резонансна томографія	- Пошкодження базальних гангліїв, центральних та периферичних слухових шляхів, гіпокампу, субталамічних ядер середнього мозку^{78,79} і globus pallidus⁸⁶ - Кора головного мозку найчастіше не пошкоджена²³
Сенсонейральна глухота (SNHL) ⁸	- Підвищує ризик надзвичайно високий рівень TSB (≥ 450 мкмоль/л) в анамнезі - Своєчасне проведення ОПК може зменшити ризик⁸⁷

7.2. Білірубін-індукована неврологічна дисфункція

Білірубін-індукована неврологічна дисфункція (БІНД) є синдромом, який виникає внаслідок гострої невротоксичної дії білірубину, яка може виникнути за відсутності жовтяниці^{55,88}. Клінічна маніфестація БІНД спостерігається в періоді новонародженості та в ранньому дитячому віці за наявності в анамнезі неонатальної гіпербілірубінемії. Частота БІНД невідома⁸⁹.

Таблиця 21

Білірубін-індукована неврологічна дисфункція

Аспекти	Пояснення
Контекст	- На основі клінічного спостереження, оскільки немає спеціальних біомаркерів⁵⁵ - Сильний і незворотний⁵⁵ - Відсутність певного дозозалежного зв'язку між середньою або тяжкою гіпербілірубінемією та неврологічними наслідками⁵⁵ - В анамнезі рівні білірубину нижчі, ніж ті, що пов'язані з розвитком гострої та хронічної білірубінової енцефалопатії⁸⁸ - Може бути результатом тривалої жовтяниці з помірною гіпербілірубінемією, яка була нижче порогового рівня, що потребував лікування⁵⁵
Фактори ризику	- Передчасне народження⁵⁵ - Тривалість і рівень сироваткового некон'югованого білірубину⁸⁸ - Здатність білірубину щодо зв'язування з альбуміном⁷⁸ - Вразливість ЦНС у дитини з урахуванням індивідуального рівня токсичності білірубину⁵⁵
Клінічні прояви	- Клінічні ознаки, які не повністю класифіковані у доношених та передчасно народжених дітей⁷⁸ - Невромоторні ознаки⁵⁵ - Порушення м'язового тону - Гіперреактивні рефлексії новонароджених - Мовні труднощі - Порушення регуляції з боку ЦНС - Сенсонейрональна втрата слуху (SNHL)

	- Моторна дисфункція
--	----------------------

7.3. Білірубін-індукована ототоксичність

Ризик слухової токсичності, викликаной білірубіном, що призводить до втрати слуху, збільшується у немовлят, які мали підвищений рівень некон'югованого білірубину⁹⁰.

Таблиця 22

Ототоксичність

Аспекти	Пояснення
Контекст	- Взаємозв'язок між ЗБС та сенсонейрональною втратою слуху (SNHL)⁹⁰ - Нелінійний - існує ймовірний пороговий ефект - Можливо, під впливом інших причин, крім TSB, наприклад проблеми зв'язування білірубину, передчасне народження - Наявність у дитини лише максимального рівня ЗБС не є прямим доказом білірубін-індукованої ототоксичності.
Оцінка слуху	- Скринінг новонароджених відповідно до місцевих протоколів, як правило, після завершення фототерапії - Оцінюйте слухову реакцію шляхом аудіометрії (ABR) для виявлення токсичності білірубину у дітей, які мали значну гіпербілірубінемію - Зміни показників ABR можуть вказувати на сенсонейрональну втрату слуху (SNHL)⁹⁰ внаслідок гіпербілірубінемії чи іншої причини.

8. Інші методи лікування

8.1. Лікування, користь якого не доведена

Є процедури, які не зменшують прояви неонатальної гіпербілірубінемії. Бо там немає доказів користі, але й можливої шкоди для дитини.

Таблиця 23

Лікування, користь якого не доведена

Аспекти	Коментарі
Внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) ^{9,91-93}	- Фракціонований продукт крові - Деякі ранні дослідження (з невисоким ступенем доказовості) свідчать про переваги - У двох останніх дослідженнях високої якості було встановлено, що при застосуванні інтенсивної фототерапії у дітей з підвищеним ризиком (гемолітична хвороба RhD) застосування IVIg не зменшує частоту обмінного переливання крові^{94,95} - Можливі ризики ймовірної шкоди включають трансфузійну травму легенів та некротичний ентероколіт (НЕК)
Ліки	- Послабляючі засоби для проходження меконію включають⁹⁶: - Агар^{8,10} - Manna of hedysarum⁹⁷ (народна медицина) - Гліцерин^{8,10}

	• Перорально цинк для зменшення гіпербілірубінемії або необхідності для фототерапії⁹⁸ • Антенатально фенобарбітал у випадку ізоімунізації вагітних жінок⁹⁹ • Активоване вугілля¹⁰ • Металопорфірин²³: - Інгібує гем-оксигеназу і продукцію білірубину - Лікування некон'югованої гіпербілірубінемії з використанням металопорфірину експериментально¹⁰ - Не затверджено в багатьох країнах^{10,100}
Інші види терапії	• Акупунктура • Гомеопатія • Традиційна китайська медицина¹⁰

Коментар робочої групи: Внутрішньовенний імуноглобулін може бути використаний на етапі посилення лікування у новонароджених з гемолітичною хворобою новонароджених.

8.2. Нові дослідження

Такі теми були визначені як перспективні дослідження, але не рекомендуються або запропоновані для лікування або профілактики жовтяниці поза дослідженнями.

Таблиця 24

Нові дослідження	
Аспекти	Коментарі
Профілактична фототерапія ¹⁰¹	• Знижує рівень білірубину в сироватці крові • Може впливати на терміни проведення ОПК - Примітка: починається фототерапія на ранньому етапі новонароджених з алоїмунним гемолітичним захворюванням (наприклад, RhD), не чекаючи постнатального ЗБС, особливо якщо внутрішньоматкова трансфузія не проводилася
Ліки	• Інфузія альбуміну - Переваги невідомі¹⁰⁰ • Застосування вітаміну D¹⁰² - Низький рівень вітаміну D може бути пов'язаний з неонатальною жовтяницею • Урсодіол²³: - Гідрофобна жовчна сіль - Знижує продукцію холестерину, а потім розчиняє його в жовчі - Ризики та переваги невідомі • Клофібрат^{23,103} - Похідне фібринової кислоти - Підвищує активність глюкуронілтрансферази - Підвищує кон'югацію некон'югованого білірубину в печінці - Недостатньо даних для надання рекомендацій щодо застосування в комбінації з фототерапією - Більше досліджень необхідно для перевірки безпеки та довгострокових результатів неврологічного розвитку
Відфільтроване сонячне світло ³⁸	• Одне рандомізоване контрольоване дослідження:

	- Тент відфільтровує більше 99% спектру УФ-А, майже всі спектри УФ-В і С і деяку частину інфрачервоного випромінювання (тепло) - Тент дозволив транзит від 400 до 520 нм терапевтичного синього світла - Всі діти в дослідженні: • Були 35 тижнів вагітності чи більше • До 14 днів • Вагою більше 2200 грамів • Мали гіпербілірубінемію легкого та середнього ступеня - Фототерапія з використанням відфільтрованого сонячного світла була не нижчою за ефективність порівняно з традиційною фототерапією • Не рекомендується для лікування або профілактики неонатальної жовтяниці у Квінсленді
--	---

Коментар робочої групи: Профілактична фототерапія рутинно не рекомендується.

9. Планування виписки

Таблиця 25

Інформація для батьків

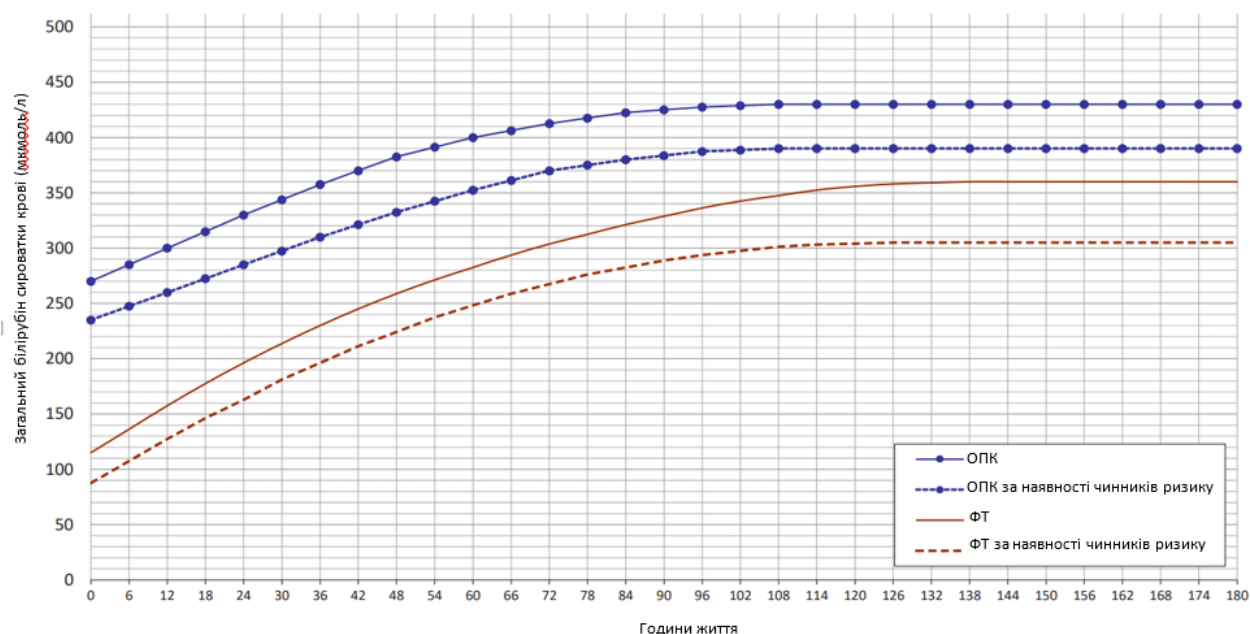
Аспекти	Рекомендації
Виписка	• Визначити дитину з ризиком розвитку жовтяниці (див. Розділ 2 Фактори ризику для клінічно значущої гіпербілірубінемії) • Провести оцінку жовтяниці перед випискою, особливо якщо вік дитини становить менше 72 годин • Організувати огляд дітей, які виписуються до 72-годинного віку, впродовж двох днів після виписки¹⁸ - Провести визначення рівня ТсВ, якщо немає можливості організувати своєчасний ранній огляд та спостереження
Інформація для батьків ^{10,18,63}	• Надайте всім батькам письмову та усну інформацію - Стандартні рекомендації стосовно нормального стільця, жовтяниці, грудного вигодовування • Професійне медичне консультування потрібно, якщо: - Жовтяниця • У дитини менше 24-годинного віку - потрібно термінове медичне обстеження • З'явилася у будь-який час на першому тижні життя • Залишається візуалізованою через 12 днів (вимагає обстеження) • Зростає з часу останнього огляду медичного персоналу • Харчування - Недостатнє - Блювота - Втрата ваги дитини - Зверніться до діючих рекомендацій щодо грудного вигодовування⁴⁶ • Додаткові дані - Менше шести мокрих серветок на день - Блідий стілець

	- Темна сеча
Спостереження	• Патронажна медсестра • Лікар загальної практики • Послуги з охорони здоров'я дітей • Педіатр/неонатолог, якщо дитина лікувалася від важкої гіпербілірубінемії або проводилося ОПК • Якщо дитина має повторно жовтяницю після виписки - Див. розділ 4 "Клінічна оцінка та дослідження" та "Розділ 6" - Див. також на діючі рекомендації: • Оцінка новонародженого¹⁰⁴ • Клінічний посібник "Організація грудного вигодовування"⁴⁶

Додатки

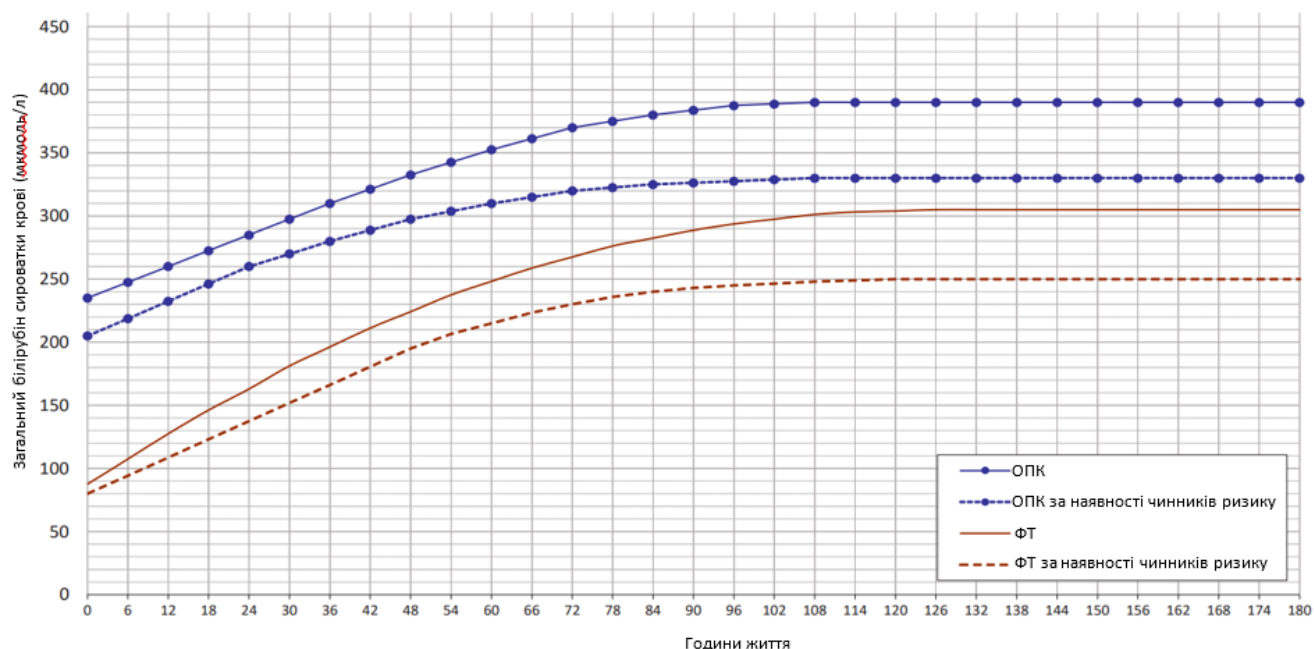
Додаток А Номограма: лікування жовтяниці у дитини старше 38 тижнів вагітності

1. За наявності факторів ризику (сепсис, гемоліз, ацидоз або асфіксія) використовувати нижню лінію.
2. Якщо дитині більше 12 годин, а загальний білірубін у сироватці (ЗБС) крові в межах 50 мкмоль/л нижче межі ФТ, повторіть ЗБС протягом 6-24 годин.
3. Діти під час фототерапії:
 - а. Розгляньте можливість вимірювання ЗБС через 4–6 годин, доки не стане відомо, що підвищення рівня білірубину в сироватці крові контролюється, а потім вимірюйте ЗБС через 12–24 години.
 - б. Припиніть фототерапію, якщо ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче лінії, і повторіть перевірку через 12-24 години.
4. Якщо у дитини ЗБС вище порогового значення, і не очікується, що ЗБС буде нижче порога після 6 годин інтенсивної фототерапії, показано обмінне переливання.
5. При наявності ознак білірубінової енцефалопатії рекомендується негайне обмінне переливання крові.



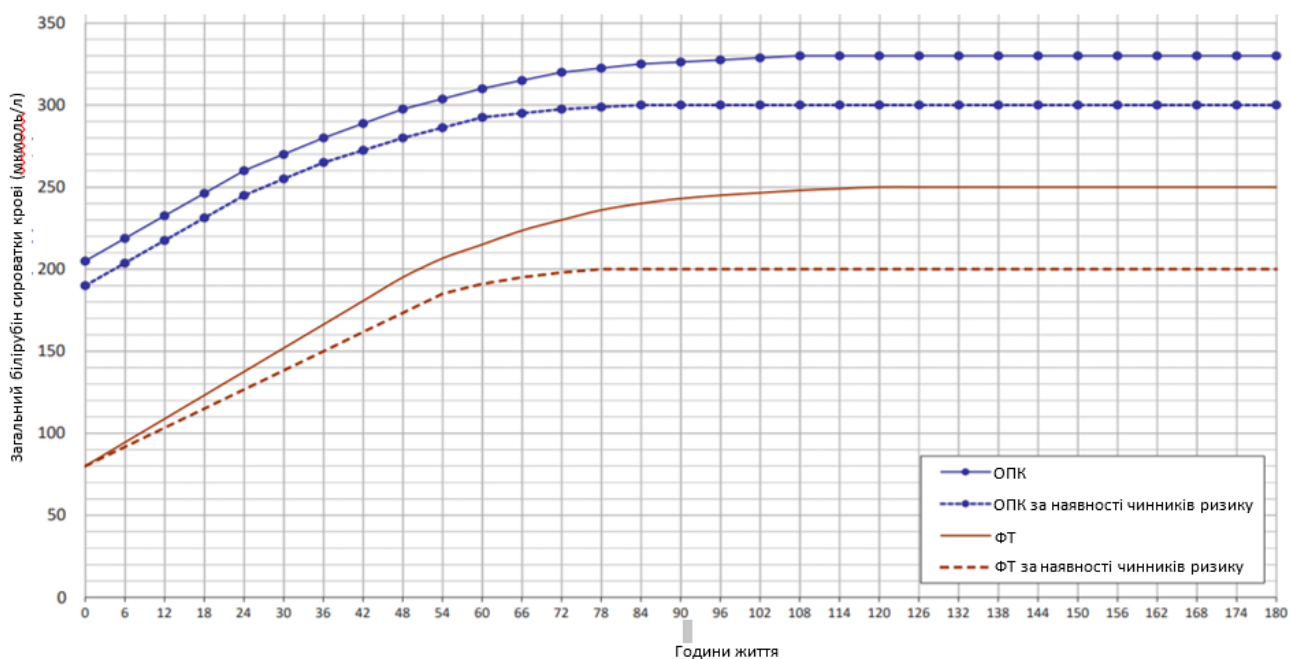
Додаток В Номограма: лікування жовтяниці у дитини від 35+0 до 37+6 тижнів вагітності

1. За наявності факторів ризику (сепсис, гемоліз, ацидоз або асфіксія) використовувати нижню лінію.
2. Якщо дитині більше 12 годин, а загальний білірубін у сироватці (ЗБС) крові в межах 50 мкмоль/л нижче межі ФТ, повторіть ЗБС протягом 6-24 годин.
3. Діти під час фототерапії:
 - а. Розгляньте можливість вимірювання ЗБС через 4–6 годин, доки не стане відомо, що підвищення рівня білірубину в сироватці крові контролюється, а потім вимірюйте ЗБС через 12–24 години.
 - б. Припиніть фототерапію, якщо ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче лінії, і повторіть перевірку через 12-24 години.
4. Якщо у дитини ЗБС вище порогового значення, і не очікується, що ЗБС буде нижче порога після 6 годин інтенсивної фототерапії, показано обмінне переливання.
5. При наявності ознак білірубінової енцефалопатії рекомендується негайне обмінне переливання крові.



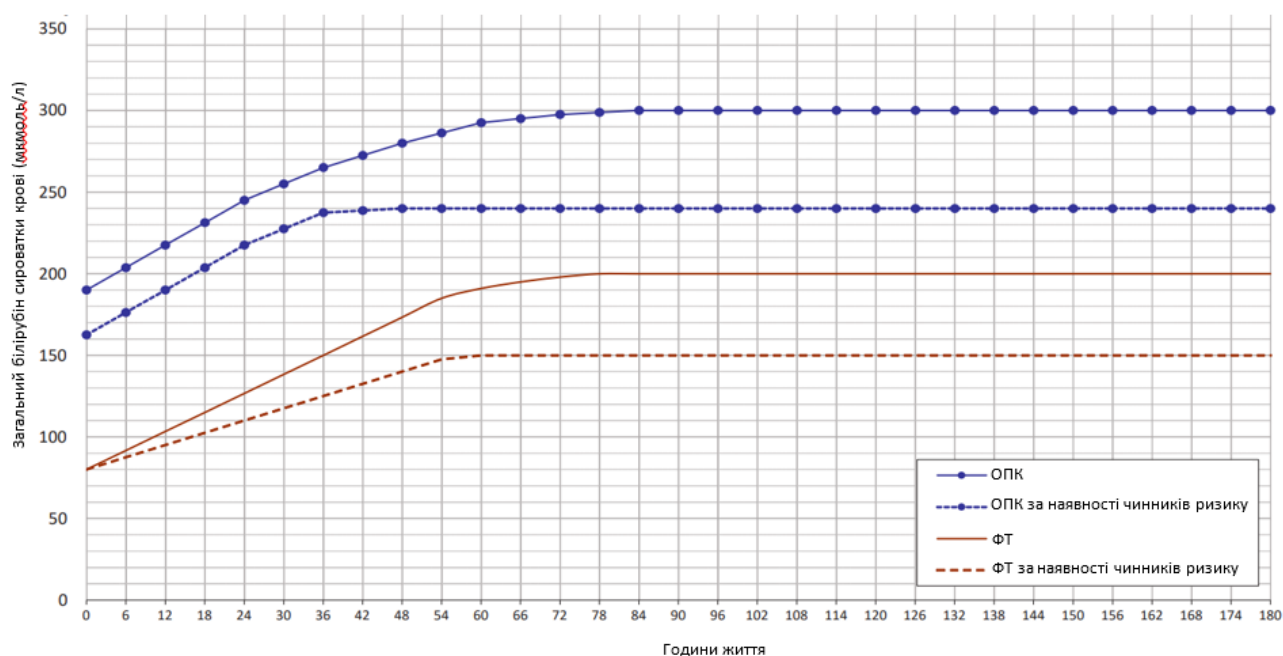
Додаток С Номограма: лікування жовтяниці у дитини терміном гестації менше 35 тижнів з масою тіла при народженні більше 1999 г

1. За наявності факторів ризику (сепсис, гемоліз, ацидоз або асфіксія) використовувати нижню лінію.
2. Якщо дитині більше 12 годин, а загальний білірубін у сироватці (ЗБС) крові в межах 50 мкмоль/л нижче межі ФТ, повторіть ЗБС протягом 6-24 годин.
3. Діти під час фототерапії:
 - а. Розгляньте можливість вимірювання ЗБС через 4–6 годин, доки не стане відомо, що підвищення рівня білірубину в сироватці крові контролюється, а потім вимірюйте ЗБС через 12–24 години.
 - б. Припиніть фототерапію, якщо ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче лінії, і повторіть перевірку через 12-24 години.
4. Якщо у дитини ЗБС вище порогового значення, і не очікується, що ЗБС буде нижче порога після 6 годин інтенсивної фототерапії, показано обмінне переливання.
5. При наявності ознак білірубінової енцефалопатії рекомендується негайне обмінне переливання крові.



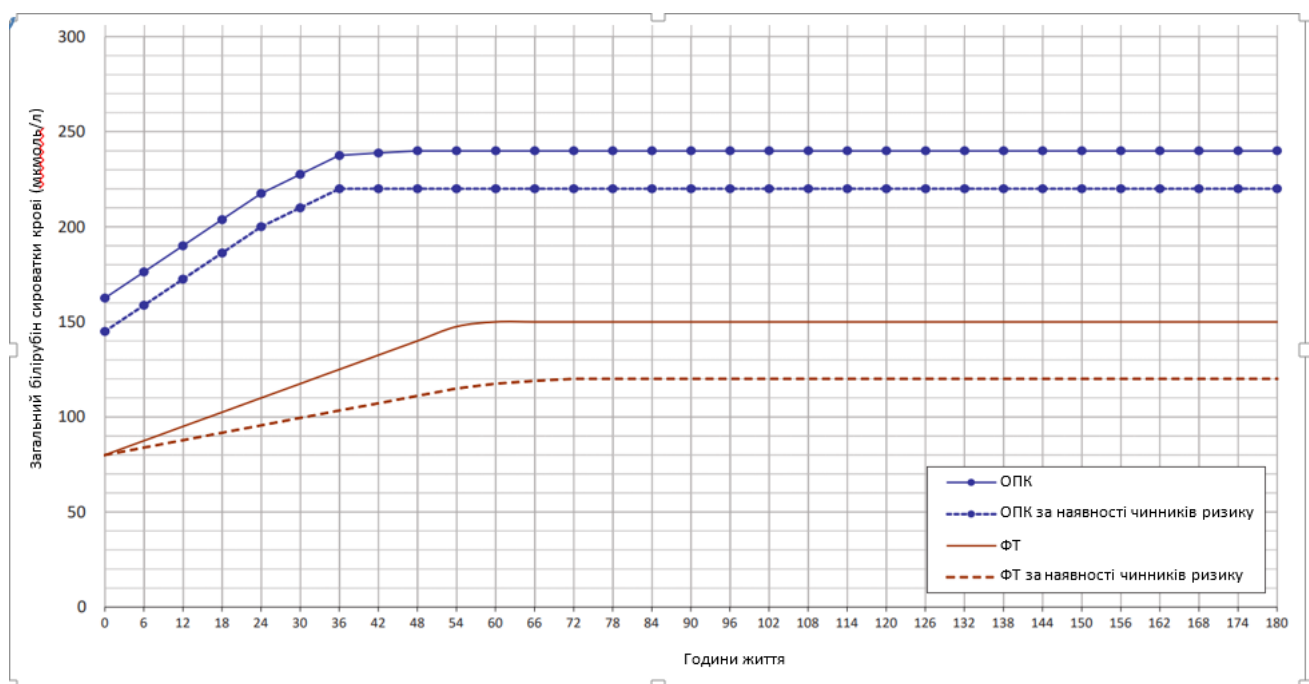
Додаток D Номограма: лікування жовтяниці у дитини на терміні вагітності менше 35 тижнів, вага при народженні від 1500 г до 1999 г

1. За наявності факторів ризику (сепсис, гемоліз, ацидоз або асфіксія) використовувати нижню лінію.
2. Якщо дитині більше 12 годин, а загальний білірубін у сироватці (ЗБС) крові в межах 50 мкмоль/л нижче межі ФТ, повторіть ЗБС протягом 6-24 годин.
3. Діти під час фототерапії:
 - а. Розгляньте можливість вимірювання ЗБС через 4–6 годин, доки не стане відомо, що підвищення рівня білірубину в сироватці крові контролюється, а потім вимірюйте ЗБС через 12–24 години.
 - б. Припиніть фототерапію, якщо ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче лінії, і повторіть перевірку через 12-24 години.
4. Якщо у дитини ЗБС вище порогового значення, і не очікується, що ЗБС буде нижче порога після 6 годин інтенсивної фототерапії, показано обмінне переливання.
5. При наявності ознак білірубінової енцефалопатії рекомендується негайне обмінне переливання крові.



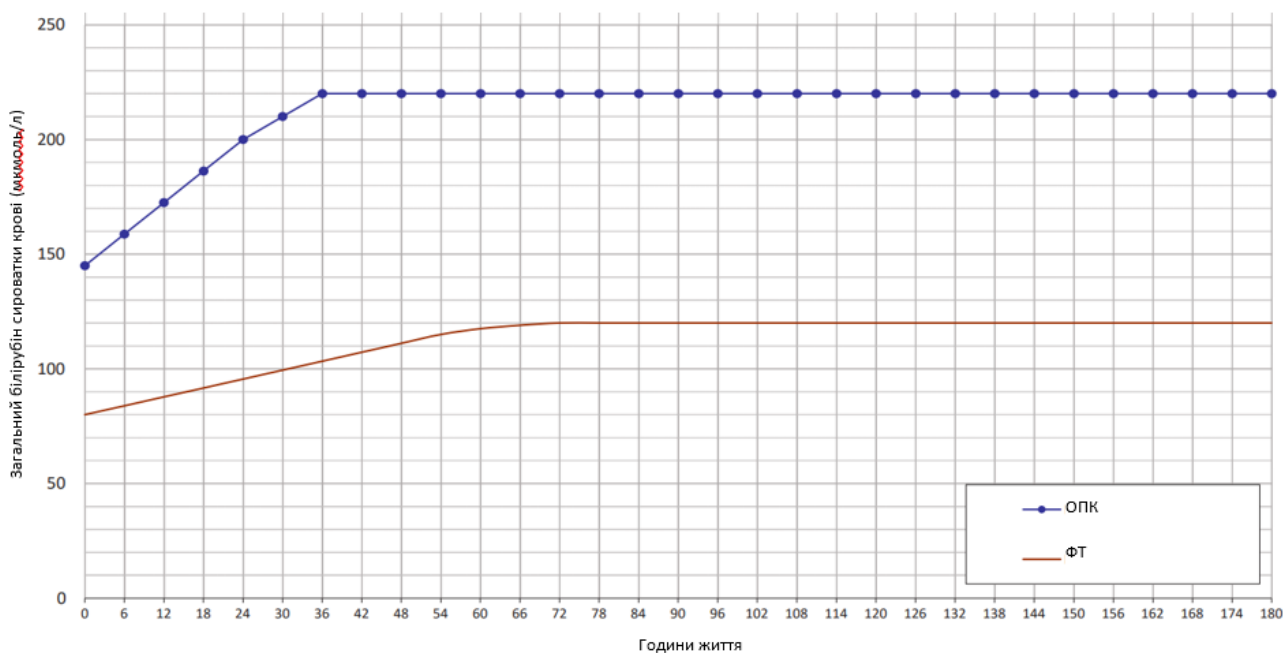
Додаток Е Номограма: лікування жовтяниці у дитини віком до 35 тижнів вагітності від 1000 г до 1499 г ваги при народженні

1. За наявності факторів ризику (сепсис, гемоліз, ацидоз або асфіксія) використовувати нижню лінію.
2. Якщо дитині більше 12 годин, а загальний білірубін у сироватці (ЗБС) крові в межах 50 мкмоль/л нижче межі ФТ, повторіть ЗБС протягом 6-24 годин.
3. Діти під час фототерапії:
 - а. Розгляньте можливість вимірювання ЗБС через 4–6 годин, доки не стане відомо, що підвищення рівня білірубину в сироватці крові контролюється, а потім вимірюйте ЗБС через 12–24 години.
 - б. Припиніть фототерапію, якщо ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче лінії, і повторіть перевірку через 12-24 години.
4. Якщо у дитини ЗБС вище порогового значення, і не очікується, що ЗБС буде нижче порога після 6 годин інтенсивної фототерапії, показано обмінне переливання.
5. При наявності ознак білірубінової енцефалопатії рекомендується негайне обмінне переливання крові.



Додаток F Номограма: лікування жовтяниці у немовлят до 35 тижнів вагітності з масою тіла при народженні менше 1000 г

1. За наявності факторів ризику (сепсис, гемоліз, ацидоз або асфіксія) використовувати нижню лінію.
2. Якщо дитині більше 12 годин, а загальний білірубін у сироватці (ЗБС) крові в межах 50 мкмоль/л нижче межі ФТ, повторіть ЗБС протягом 6-24 годин.
3. Діти під час фототерапії:
 - а. Розгляньте можливість вимірювання ЗБС через 4–6 годин, доки не стане відомо, що підвищення рівня білірубіну в сироватці крові контролюється, а потім вимірюйте ЗБС через 12–24 години.
 - б. Припиніть фототерапію, якщо ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче лінії, і повторіть перевірку через 12-24 години.
4. Якщо у дитини ЗБС вище порогового значення, і не очікується, що ЗБС буде нижче порога після 6 годин інтенсивної фототерапії, показано обмінне переливання.
5. При наявності ознак білірубінової енцефалопатії рекомендується негайне обмінне переливання крові.



Список літератури

1. Erlichman J, Loomes K. Causes of cholestasis in neonates and young infants. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]; Available from: <https://www.uptodate.com/>
2. Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthopedic Clinics of North America* 2010;41:441-55.
3. Bhattacharyya N. Auditory brainstem response audiometry. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/>
4. Ramachandran A. Neonatal hyperbilirubinaemia. *Paediatrics and Child Health* 2015;26(4):162-8.
5. Agamanolis D. Neuropathy: An illustrated interactive course for medical students and residents. [Internet] 2014 [cited 2017 May 26]; Available from: <http://neuropathology-web.org/chapter3/chapter3eBilirubinencephalopathy.html>
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal jaundice. CG98. London: National Insitute for Health and Clinical Excellence; 2010.
7. Parker V, Tormey C. The Direct Antiglobulin Test-Indications, interpretation and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:305-10.
8. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 weeks or more of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316.
9. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 6- Neonatal and Paediatrics. 2016 [cited 2017 May 5]; Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
10. Harsha L, Priya J, Khushali KS, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2015;8(8):1087-92.
11. American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128(4):763-5.
12. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guideline: Module 5- Obstetrics and Maternity. 2015 [cited 2017 June 8]; Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
13. American Academy of Pediatrics. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108(3):763-5.
14. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Archives of Disease in Childhood (Fetal and Neonatal Edition)* 2011;96:461-6.
15. Smith R, Gooi A. Hearing impairment in children: Etiology. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/>
16. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, et al. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *Journal of Pediatrics* 2013;162:477-82.
17. Ives NK. Management of neonatal jaundice. *Paediatrics and Child Health* 2015;25(6):276-81.
18. Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *Canadian Medical Association Journal* 2015;187(5):335-43.
19. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health* 2016;45(5):558-68.
20. Department of Health (Queensland) Health Statistics Branch. Perinatal Statistics 2011-2015. 2017.
21. Wells C. Strategies for neonatal hyperbilirubinaemia: A literature review. *The American Journal of Maternal and Child Nursing* 2013;38(6):377-82.

22. Maisels J. What's in a Name? Physiologic and Pathologic Jaundice: The Conundrum of Defining Normal Bilirubin Levels in the Newborn. *Pediatrics* 2006;118(2):805-7.
23. Bhandari V. Neonatal Jaundice. [Internet] 2017 [cited 2017 May 2]; Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>
24. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The management of women with red cell antibodies during pregnancy. [Internet] 2014 [cited 2017 May 3]; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg65/>
25. Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *New Zealand Medical Journal* 2016;129(1429):14-21.
26. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric Research* 2016;79(3):378-86.
27. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2015;134(2):e340.
28. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014;146(7):1625-38.
29. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, et al. Guidelines for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition and management *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2004;39(2):115-28.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal jaundice: Clinical Guideline 98. [Internet] 2010 (updated October 2016) [cited 2007 May 5]; Available from: www.nice.org.uk
31. Kenner C, Lott J. Neonatal Nursing Care Handbook: An evidence-based approach to conditions and procedures. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2016.
32. Maisels MJ, Coffey MP, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in newborns < 35 weeks' gestation. *Journal of Perinatology* 2015;35:739-44.
33. Mesić I, Milas V, Medimurec M, Rimar Ž. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Collegium Antropologicum* 2014;38(1):173-8.
34. Turnbull V, Petty J. Early onset jaundice in the newborn: Understanding the ongoing care of mother and baby. *British Journal of Midwifery* 2012;20(9):615-22.
35. Permezel M, Walker S, Kyprianou K. Beischer and Mackay's Obstetrics, Gynaecology and the Newborn. 3rd ed. Chatswood, Australia: Elsevier Australia; 2015.
36. Trappes-Lomax CR, King JM, Paul SP. Supporting neonates with prolonged jaundice in the community. *Journal of Family Health Care* 2013;23(3):24-8.
37. Clark M. Clinical update: Understanding jaundice in the breastfed infant. *Community Practitioner* 2013;86(6):42-5.
38. Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, Brearly AM, Vaucher YE, Lund TC, et al. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *New England Journal of Medicine* 2015;373(12):1115-24.
39. Feldman AG, Sokol R. Neonatal cholestasis. *Neoreviews* 2013;14(2).
40. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5:17-.
41. Calhoun D. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. 2016 [cited 2017 October 26]; Available from: www.uptodate.com
42. Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 2017 [Cited 2017 October 26]; Available from: www.uptodate.com
43. Silva ES, Silva HM, Lijnzaat LA, Melo C, Costa E, Martins E, et al. Clinical practices among healthcare professionals concerning neonatal jaundice and pale stools. *European Journal of Pediatrics* 2017;176:361-9.
44. Burgos AE, Flaherman VJ, Newman TB. Screening and follow-up for neonatal hyperbilirubinaemia: A review. *Clinical Pediatrics* 2012;51(1):7-16.

45. McGillivray A, Polverino J, Badawi N, Evans N. Prospective surveillance of extreme neonatal hyperbilirubinemia in Australia. *The Journal of Pediatrics* 2016;168:82-7.
46. Queensland Clinical Guidelines. Establishing breastfeeding. Guideline No. MN16.19-V3-R21. [Internet]. Queensland Health. 2016 [cited 2017 February 10]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au>
47. Yang W, Zhao L, Li Y, Chen C, Chang Y, Fu Y. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinaemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC Pediatrics* 2013;13(145).
48. Grosse SD, Prosser LA, Botkin JR. Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia—First Do No Harm? Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia—First Do No Harm? Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia—First Do No Harm? *JAMA Pediatrics* 2019.
49. O'Connor MC, Lease MA, Whalen BL. How to use: transcutaneous bilirubinometry. *Archives of Disease in Childhood Education and Practice Edition* 2013;98:154-9.
50. Ramachandran A, Owen L, Morris R. A jaundice community project. *Infant* 2016;12(4):125-9.
51. Mahram M, Oveisi S, Jaber N. Trans-cutaneous bilirubinometry versus serum bilirubin in neonatal jaundice. *Acta Medica Iranica* 2015;53(12):765-71.
52. Mohamed I, Blanchard AC, Delvin E, Cousineau J, Carcellar A. Plotting transcutaneous bilirubin measurements on specific transcutaneous nomogram results in better prediction of significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns: A pilot study. *Neonatology* 2014;105:306-11.
53. van den Esker-Jonker B, den Boer L, Pepping RMC, Bekhof J. Transcutaneous bilirubinometry in jaundiced neonates: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016;138(6).
54. Zecca E, Barone G, De Luca D, Marra R, Tiberi E, Romagnoli C. Skin bilirubin measurement during phototherapy in preterm and term newborn infants. *Early Human Development* 2009;85(8):537-40.
55. Yu Z, Han S, Chen C. Bilirubin nomogram for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: A systematic review. *World Journal of Pediatrics* 2014;10(3):211-8.
56. Wong R, Bhutani VK. Patient education: Jaundice in newborn infants (Beyond the Basics). [Internet] 2015 [cited 2017 April 13]; Available from: www.uptodate.com
57. Ives N, Mieli-Vergani G, Hadžić N, Newell S, Sugarman I, Stringer M, et al. Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology. In: Rennie R, Robertson N, editors. *Gastroenterology*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.
58. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary pspherocytosis in neonates. *Pediatrics* 2015;135(6):1107-14.
59. Horn A, Kirsten G, Kroon S, Henning P, Moller G, Pieper C, et al. Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia: neonatal academic hospitals' consensus guidelines for South African hospitals and primary care facilities. *South African Medical Journal* 2006;96(9):819-24.
60. Morris BH, Oh W, Tyson JE, Stevenson DK, Phelps DL, O'Shea TM, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *New England Journal of Medicine* 2008;359(18):1885-96.
61. Webstercare Continuing Education. Drug Induced Photosensitivity. [Internet] 2015 [cited 2017 July 11]; Available from: http://www.webstercare.com.au/files/Continuing_Education_March_2015.pdf
62. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;Issue 3. Art. No.: CD010061.
63. Australian Medicines Handbook. Trimethoprim with sulfamethoxazole. 2017 [Cited 2017 October 26]; Available from: <https://childrens.amh.net.au>
64. Chen Y, Yeh T, Chen C. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonates. *Pediatrics International* 2015;57:1121-0025.

65. Mills JF, Argus B. Early intravenous nutrition for the prevention of neonatal jaundice Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;Issue 3. Art. No.: CD003846.
66. Liu W, Liu H, Wang T, Tang X. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice. Pakistan Journal of Medical Sciences 2015;31(5):1172-5.
67. Torkaman M, Mottaghizade F, Khosravi MH, Najafian B, Amirsalari S, Afsharpaiman S. The effect of probiotics on reducing hospitalization duration in infants with hyperbilirubinemia. Iranian Journal of Pediatrics 2017;27(1):e5096.
68. Maisels MJ. Sister Jean Ward, phototherapy, and jaundice: a unique human and photochemical interaction. Journal of Perinatology 2015;35(9):671-75.
69. Lucey J, Ferreira M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. Pediatrics 1968;41(6):1047-54.
70. Newman KB, Kuzniewicz WK, Liljestrand P, Wi S, McCulloch C, Escobar GJ. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines. Pediatrics 2009;123(5):1352-9.
71. Sawyer TL. Phototherapy for jaundice: Background, indications, contraindications. [Internet] 2015 [cited 2017 May 29]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/>
72. Vandborg PK, M HB, Greisen G, Ebbesen F. Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia. Pediatrics 2012;130(2):e352-e7.
73. Genetics Home Reference. Your guide to understanding genetic conditions: Porphyria. [Internet]: Lister Hill National Center for Biomedical Communications; 2017 [cited 2017 May 10]; Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov>
74. Csoma Z, Tóth-Molnár E, Balogh K, Polyánka H, Orvos H, Ócsai H, et al. Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: A twin study. Pediatrics 2011;128(4):e856-e64.
75. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;Issue 12. Art. No.: CD007969. DOI: 10.1002/14651858.CD007969.pub2.
76. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A clinical prediction rule for rebound hyperbilirubinemia following inpatient phototherapy. Pediatrics 2017;139(3).
77. Snook J. Is home phototherapy in the term neonate with physiological jaundice a feasible practice? A systematic literature review. Journal of Neonatal Nursing 2017;23:28-39.
78. Malwade US, Jardine LA. Home- versus hospital-based phototherapy for the treatment of non-haemolytic jaundice in infants at more than 37 weeks' gestation Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;Issue 6. Art. No.: CD010212.
79. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. Clinics in Perinatology 2013;40:679-88.
80. Watchko JF. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. Clinics in Perinatology 2016;43(2):297-311.
81. World Health Organisation. Feeding and nutrition of infants and young children. [Internet] 2003 [cited 2017 April 11]; Available from: www.euro.who
82. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Desci T, Fewtrell M, et al. Iron requirements of infants and toddlers. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2014;58(1):119-29.
83. Berglund SK, Westrup B, Domellöf M. Iron supplementation until 6 months protects marginally low-birth-weight infants from iron deficiency during their first year of life. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015;60(3):390-65.
84. Phillips B. Does folic acid supplementation reduce the incidence or severity of anaemia in neonates with a positive direct Coombs test? Archives of Disease in Childhood 2016;101(11):1071-3.
85. Rath M, V S-W, Oepkes D, Walther F, E L. Iron status in infants with alloimmune haemolytic disease in the first three months of life. The International Journal of Transfusion Medicine 2013;105:328-33.

86. Siddappa A, Rao R, Long J, Widness J, Georgieff M. The assessment of newborn iron stores at birth: A review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92(2):73-82.
87. Yan R, Han D, Ren J, Zhai Z, Zhou F, Cheng J. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics & Neonatology* 2017.
88. Wickremasinghe AC, Risley RJ, Kuzniewicz MW, Wu YW, Walsh EM, Soora W, et al. Risk of sensorineural hearing loss and bilirubin exchange transfusion thresholds. *Pediatrics* 2015;136(3):505-12.
89. Morioka I, Nakamura H, Koda T, Yokota T, Okada H, Katayama Y, et al. Current incidence of clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *Pediatrics International* 2015;57:494-7.
90. van Toorn R, Brink P, Smith J, Ackerman C, Solomons R. Bilirubin-induced neurological dysfunction: A clinico-radiological/neurophysiological correlation in 30 consecutive children. *Journal of Child Neurology* 2016;31(14):1579-83.
91. Panahi R, Jafari, Zecca E, Hasani S. Relationship between behavioral hearing thresholds and estimated auditory steady-state response thresholds in children with a history of neonatal hyperbilirubinemia. *Europeana Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2014;271:2385-92.
92. Lieberman L, Spradbrow J, Keir AK, Dunn M, Lin Y, Callum J. Use of intravenous immunoglobulin in neonates at a tertiary academic hospital: a retrospective 11-year study. *Transfusion* 2016;56:2704-11.
93. Louis D, More K, Oberoi S, Shah P. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 2014;99:F325–F31.
94. National Blood Authority Australia. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second edition. 2012 [cited 2017 May 6]. Available from: <http://www.nba.gov.au/ivig/index.html>.
95. Santos M, Sá C, Gomes S, Camacho L, Moreira M. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013;53:777-82.
96. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Rath MEA, Lindenburg ITM, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2011;127(4):680-6.
97. Srinivasjois R, Sharma A, Shah P, Kava M. Effect of induction of meconium evacuation using per rectal laxatives on neonatal hyperbilirubinaemia in term infants: A systematic review of randomized controlled trials. *Indian Journal of Medical Sciences* 2011;65(7):278-85.
98. Rahimi-Madiseh M, Hamidi M, Kheiry S, Rezaeian-Ramesheh A, Rafieian-Kopaei M. The effect of manna on blood bilirubin level in neonates with hyperbilirubinemia and identification of its constituents. *European Journal of Medicinal Plants* 2015;11(4):1-7.
99. Mishra S, Cheema A, Agarwal R, Deorari A, Paul V. Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;Issue 7. Art. No.: CD008432.
100. Thomas JT, Muller P, Wilkinson CS. Antenatal phenobarbital for reducing neonatal jaundice after red cell isoimmunization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 2. Art. No.: CD005541.
101. Jardine LA, Woodgate P. Neonatal jaundice. *Clinical Evidence Handbook* 2012;85(8):116-7.
102. Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 1. Art. No.: CD007966.
103. Aletayeb SMH, Dehdashtian M, Aminzadeh M, Malekian A, Jafrasteh S. Comparison between maternal and neonatal serum vitamin D levels in term jaundiced and nonjaundiced cases. *Journal of Chinese Medicine Association* 2016;79:614-7.

104. Gholitabar M, McGuire H, Rennie J, Manning D, Lai R. Clofibrate in combination with phototherapy for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 12. Art. No.: CD009017.

105. Queensland Clinical Guidelines. Routine newborn assessment Guideline No. MN14.4.V4.R19. [Internet]. Queensland Health. 2015. [cited 2017 July 04]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au>

Клінічна настанова Національного інституту здоров'я та досконалої допомоги (Великобританія). Жовтяниця у новонароджених до 28 днів

Jaundice in newborn babies under 28 days. NICE, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/resources/jaundice-in-newborn-babies-under-28-days-pdf-975756073669> [CG98]

Контекст

Жовтяниця є одним із найпоширеніших станів, які потребують медичної допомоги у новонароджених. Жовтяниця означає жовте забарвлення шкіри та склер (білків очей), викликаного накопиченням білірубину в шкірі та слизових оболонках. Це викликано підвищеним рівнем білірубину в організмі, станом, відомим як гіпербілірубінемія.

Приблизно у 60% доношених і 80% недоношених дітей жовтяниця розвивається на першому тижні життя, а близько 10% дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, все ще страждають жовтяницею в 1 місяць. Для більшості дітей жовтяниця не є ознакою основного захворювання, і ця рання жовтяниця (так звана «фізіологічна жовтяниця») зазвичай нешкідлива.

У дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, частіше розвивається фізіологічна жовтяниця протягом першого тижня життя, ніж у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні. Тривала жовтяниця, тобто жовтяниця, яка зберігається протягом перших 14 днів, також частіше спостерігається у немовлят на грудному вигодовуванні. Тривала жовтяниця зазвичай нешкідлива, але іноді може бути ознакою серйозного захворювання печінки.

Жовтяниця має багато можливих причин, включаючи несумісність груп крові (найчастіше несумісність резус або АВО), інші причини гемолізу (розпад еритроцитів), сепсис (інфекція), захворювання печінки, синці та порушення обміну речовин. Дефіцит певного ферменту, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, може викликати важку жовтяницю новонароджених. Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази частіше зустрічається в певних етнічних групах і протікає в сім'ях.

Білірубін в основному виробляється в результаті розпаду еритроцитів. Розпад еритроцитів утворює некон'югований (або «непрямий») білірубін, який циркулює в основному у зв'язку з альбуміном, хоча частина є «вільним» і, отже, може проникати в мозок. Некон'югований білірубін метаболізується в печінці з утворенням кон'югованого (або «прямого») білірубину, який потім потрапляє в кишечник і значною мірою виводиться з калом. Терміни прямий і непрямий стосуються того, як лабораторні тести вимірюють різні форми. Деякі тести вимірюють загальний білірубін і не розрізняють ці дві форми.

У маленьких дітей некон'югований білірубін може проникати крізь мембрану, яка знаходиться між мозком і кров'ю (гематоенцефалічний бар'єр). Некон'югований білірубін потенційно токсичний для нервової тканини (головний і спинний мозок). Потраплення некон'югованого білірубину в мозок може викликати як короткочасну, так і довгострокову неврологічну дисфункцію (білірубінову енцефалопатію). Термін «ядерна шкіра» використовується для позначення клінічних ознак гострої або хронічної білірубінової енцефалопатії, а також жовтого забарвлення мозку, пов'язаного з першою. Ризик язви збільшується у дітей з надзвичайно високим рівнем білірубину. Відомо також, що ядовитість виникає при більш низьких рівнях білірубину у доношених дітей, які мають фактори ризику, і у недоношених дітей.

Клінічне розпізнавання та оцінка жовтяниці може бути складним, особливо у дітей із темнішим тоном шкіри. Після того, як жовтяниця розпізнана, залишається невизначеність щодо того, коли лікувати, і існують широкі розбіжності у використанні фототерапії та обмінного переливання крові. Потрібна більш уніфікована практика, заснована на доказах, і практика, що ґрунтується на консенсусі, якщо таких доказів бракує. Ця рекомендація містить рекомендації щодо розпізнавання, оцінки та лікування жовтяниці новонароджених.

Поради ґрунтуються на доказах, де вони доступні, і на практиці, заснованій на консенсусі, якщо її немає.

У 2016 році ми переглянули докази тестів на розпізнавання жовтяниці новонароджених, пороги білірубіну для повторного тестування, а також тип і процедуру фототерапії. Додано нові та оновлені рекомендації щодо порогових значень білірубіну для повторного тестування та типу фототерапії.

Таблиця 1

Порогові значення білірубіну на основі консенсусу для лікування дітей гестаційного віку 38 тижнів або більше з гіпербілірубінемією

Вік (години)	Вимірювання білірубіну (мікромоль/літр)	
0	> 100	> 100
6	> 125	> 150
12	> 150	> 200
18	> 175	> 250
24	> 200	> 300
30	> 212	> 350
36	> 225	> 400
42	> 237	> 450
48	> 250	> 450
54	> 262	> 450
60	> 275	> 450
66	> 287	> 450
72	> 300	> 450
78	> 312	> 450
84	> 325	> 450
90	> 337	> 450

96+	> 350	> 450
Дія	Почніть фототерапію	Виконайте обмінне переливання, якщо рівень білірубіну не впаде нижче порога під час підготовки до лікування

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне при розробці вітчизняного клінічного протоколу застосовувати рекомендовані порогові значення фототерапії і обмінного переливання крові, зазначені в Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.

1.1. Інформація для батьків або опікунів

1.1.1. Запропонуйте батькам або особам, які здійснюють опіку, інформацію про жовтяницю новонароджених, яка відповідає їхнім потребам та висловлюванням занепокоєння. Цю інформацію слід надавати шляхом усного обговорення, підкріпленого письмовою інформацією. Слід бути обережними, щоб не викликати зайвого занепокоєння у батьків або опікунів. Інформація повинна включати:

- фактори, що впливають на розвиток значної гіпербілірубінемії
- як перевірити дитину на жовтяницю
- що робити, якщо підозрюють жовтяницю
- важливість розпізнавання жовтяниці протягом перших 24 годин і звернення за невідкладною медичною допомогою
- важливість перевірки підгузників дитини на темну сечу або блідий крейдяний стілець
- той факт, що жовтяниця новонароджених є поширеним явищем, і запевнення в тому, що вона, як правило, минає і нешкідлива
- запевнення, що грудне вигодовування зазвичай можна продовжувати. [2010]

1.2. Догляд за всіма немовлятами

1.2.1. Визначте, що у немовлят більша ймовірність розвитку значної гіпербілірубінемії, якщо у них є будь-який з наступних факторів:

- термін вагітності до 38 тижнів
- попередній брат/сестра із жовтяницею новонароджених, що потребує фототерапії
- намір матері годувати виключно грудьми
- видима жовтяниця в перші 24 години життя. [2010]

1.2.2. Забезпечте адекватну підтримку всім жінкам, які мають намір годувати виключно грудьми. Інформацію про підтримку грудного вигодовування дивіться в рекомендаціях NICE щодо постнатального догляду. [2010]

1.2.3. У всіх немовлят:

- перевірити, чи існують фактори, пов'язані з підвищеною ймовірністю розвитку значної гіпербілірубінемії незабаром після народження
- оглядайте дитину на наявність жовтяниці при кожній нагоді, особливо в перші 72 години. [2010]

1.2.4. Батьки, опікуни та медичні працівники повинні перевіряти наявність жовтяниці (візуальний огляд) у немовлят. [2016]

1.2.5. При пошуку жовтяниці (візуальний огляд):

- оглядайте голого малюка при яскравому і бажано природному освітленні
- огляньте склери та ясна і злегка натисніть на шкіру, щоб перевірити, чи немає ознак жовтяниці на «блідій» шкірі. [2016]

1.2.6. Не покладайтеся лише на візуальний огляд, щоб оцінити рівень білірубіну у дитини з підозрою на жовтяницю. [2016]

1.2.7. Не вимірюйте рівень білірубіну регулярно у дітей, які не мають явної жовтяниці. [2010]

1.2.8. Не використовуйте будь-яке з наступного для прогнозування значної гіпербілірубінемії:

- рівень білірубіну в пуповинній крові
- вимірювання оксиду вуглецю в кінцевому припливі (ETCO₂).
- прямий антиглобуліновий тест пуповинної крові (DAT) (тест Кумбса). [2010]

Додатковий догляд

1.2.9. Забезпечте, щоб немовлята з факторами, пов'язаними з підвищеною ймовірністю розвитку значної гіпербілірубінемії, проходили додатковий візуальний огляд медичним працівником протягом перших 48 годин життя. [2010]

Невідкладна додаткова допомога немовлятам з видимою жовтяницею в перші 24 години

1.2.10. У всіх немовлят з підозрою або явною жовтяницею протягом перших 24 годин життя терміново (протягом 2 годин) виміряйте та зафіксуйте рівень білірубіну в сироватці крові. [2010]

1.2.11. У всіх немовлят з підозрою або явною жовтяницею протягом перших 24 годин життя продовжуйте вимірювати рівень білірубіну в сироватці кожні 6 годин до тих пір, поки рівень не буде:

- нижче порога лікування
- стабільний та/або падаючий. [2010]

1.2.12. Організуйте направлення, щоб забезпечити проведення термінового медичного огляду (якнайшвидше і протягом 6 годин) для дітей з підозрою або очевидною жовтяницею в перші 24 години життя, щоб виключити патологічні причини жовтяниці. [2010]

1.2.13. Інтерпретуйте рівні білірубіну відповідно до постнатального віку дитини в годинах і контролюйте гіпербілірубінемію відповідно до порогової таблиці та графіків порогових значень лікування. [2010]

Догляд за немовлятами старше 24 годин

1.2.14. Негайно (протягом 6 годин) виміряйте та зафіксуйте рівень білірубіну у всіх дітей віком понад 24 години з підозрою або явною жовтяницею. [2010]

Як виміряти рівень білірубіну

1.2.15. Використовуйте вимірювання сироваткового білірубіну для немовлят:

- в перші 24 години життя або
- які мають термін вагітності менше 35 тижнів. [2016]

- 1.2.16. У дітей, які мають гестаційний вік 35 тижнів або більше і яким більше 24 годин:
- Використовуйте черезшкірний білірубінметр для вимірювання рівня білірубіну
 - якщо черезшкірний білірубінметр недоступний, виміряйте сироватковий білірубін
 - якщо черезшкірний білірубінметр показує рівень білірубіну більше 250 мкмоль/л, виміряйте сироватковий білірубін, щоб перевірити результат
 - Використовуйте вимірювання білірубіну в сироватці крові, якщо рівень білірубіну на рівні або вище відповідного порогового значення лікування для їх віку, а також для всіх наступних вимірювань. [2016]

1.2.17. **Не використовуйте іктометр** для вимірювання рівня білірубіну у немовлят. [2016]

1.3. Лікування гіпербілірубінемії

Інформація для батьків або опікунів щодо лікування

1.3.1. Запропонуйте батькам або опікунам інформацію про лікування гіпербілірубінемії, зокрема:

- очікувана тривалість лікування
- запевнення, що грудне вигодовування, зміна підгузників і обійми зазвичай можуть продовжуватися. [2010]

1.3.2. Заохочуйте матерів дітей на грудному вигодовуванні з жовтяницею часто годувати грудьми, а також будити дитину для годування, якщо це необхідно. [2010]

***Коментар робочої групи:** Робоча група рекомендує заохочувати матерів дітей на грудному вигодовуванні з жовтяницею часто годувати грудьми, а також будити дитину для годування, якщо це необхідно.*

1.3.3. Забезпечте підтримку в період лактації/вигодовування матерів, які годують груддю, чия дитина має помітну жовтяницю. [2010]

Як лікувати гіпербілірубінемію

1.3.4. Використовуйте рівень білірубіну для визначення лікування гіпербілірубінемії у всіх немовлят (див. таблицю порогових значень і графіки порогових значень лікування). [2010]

1.3.5. Не використовуйте співвідношення альбумін/білірубін при прийнятті рішень щодо лікування гіпербілірубінемії. [2010]

1.3.6. **Не віднімайте кон'югований білірубін від загального білірубіну в сироватці крові при прийнятті рішень щодо лікування гіпербілірубінемії** (див. порогові значення в таблиці порогових значень і порогові графіки лікування). [2010]

1.4. Вимірювання та моніторинг порогів білірубіну до та під час фототерапії

Перед початком фототерапії

1.4.1. У немовлят, які клінічно добре, мають гестаційний вік 38 тижнів або більше і вік яких перевищує 24 години, а рівень білірубіну нижче порога фототерапії, але в межах 50 мкмоль/л від порога (див. таблицю порогових значень і графіки порогових значень лікування), повторіть вимірювання білірубіну наступним чином:

- протягом 18 годин для дітей з факторами ризику неонатальної жовтяниці (ті, у кого є брат/сестра, у якого була неонатальна жовтяниця, яка потребувала фототерапії, або мати, яка має намір годувати виключно грудьми)

- протягом 24 годин для дітей без факторів ризику. [новий 2016]

1.4.2. У немовлят, які клінічно добре, мають гестаційний вік 38 тижнів або більше і вік яких перевищує 24 години, а рівень білірубину нижче порога фототерапії більш ніж на 50 мкмоль/л (див. таблицю порогових значень і порогові графіки лікування), не повторюйте регулярно вимірювання білірубину. [новий 2016]

1.4.3. Не використовуйте фототерапію у дітей, у яких білірубін не перевищує порогових рівнів фототерапії в таблиці порогів та графіків порогових значень лікування. [2010]

Під час фототерапії

1.4.4. Під час фототерапії:

- повторити вимірювання білірубину в сироватці крові через 4–6 годин після початку фототерапії
- повторювати вимірювання сироваткового білірубину кожні 6–12 годин, коли рівень білірубину в сироватці стабільний або падає. [2010]

Припинення фототерапії

1.4.5. Припиніть фототерапію, як тільки сироватковий білірубін впаде до рівня щонайменше на 50 мкмоль/л нижче порога фототерапії (див. таблицю порогових значень і графіки порогових значень лікування). [2010]

1.4.6. Перевірте наявність рикошету значної гіпербілірубінемії за допомогою повторного вимірювання білірубину в сироватці крові через 12–18 годин після припинення фототерапії. Для цього немовлята не обов'язково повинні залишатися в лікарні. [2010]

Тип фототерапії для використання

1.4.7. Не використовуйте сонячне світло для лікування гіпербілірубінемії. [2010]

1.4.8. Використовуйте фототерапію (*фототерапія проводиться з використанням штучного джерела світла з відповідним спектром і опроміненням. Це може бути доставлено за допомогою світлодіодів (LED), волоконно-оптичних або люмінесцентних ламп, трубок або лампочок*) для лікування значної гіпербілірубінемії (див. таблицю порогових значень і графіки порогових значень лікування) у немовлят. [2016]

1.4.9. Подумайте про інтенсивну фототерапію (фототерапія, яка проводиться з підвищеним рівнем опромінення з відповідним спектром. Фототерапію можна посилити, додавши інше джерело світла або збільшивши освітленість вихідного джерела світла) для лікування значної гіпербілірубінемії у немовлят, якщо застосовується будь-яке з наступного [новий 2016]:

- рівень білірубину в сироватці крові швидко зростає (більше 8,5 мкмоль/л на годину)
- рівень білірубину в сироватці крові знаходиться на рівні в межах 50 мкмоль/л нижче порогового значення, для якого показано обмінне переливання через 72 години або більше від народження (див. таблицю порогових значень і графіки порогових значень лікування)
- рівень білірубину не реагує на початкову фототерапію (тобто рівень сироваткового білірубину продовжує зростати або не знижується протягом 6 годин після початку фототерапії). [2010]

Коментар робочої групи: Інтенсивна фототерапія розглядається на етапі посилення лікування.

1.4.10. Якщо рівень білірубіну в сироватці крові падає під час інтенсивної фототерапії до рівня на 50 мкмоль/л нижче порога, для якого показано обмінне переливання, зменшіть інтенсивність фототерапії. [2010]

Інформація для батьків або опікунів щодо фототерапії

1.4.11. Запропонуйте батькам або опікунам усну та письмову інформацію про фототерапію, включаючи все наведене нижче:

- чому розглядається фототерапія
- чому фототерапія може знадобитися для лікування значної гіпербілірубінемії
- можливі негативні наслідки фототерапії
- необхідність захисту очей і регулярного догляду за очима
- запевнення, що короткі перерви для годування, зміни підгузників і обіймів будуть заохочуватися
- що може статися, якщо фототерапія не дасть результату
- рикошетна жовтяниця
- потенційні довгострокові несприятливі наслідки фототерапії
- потенційний вплив на грудне вигодовування та як мінімізувати це. [2010]

Загальний догляд за дитиною під час фототерапії

1.4.12. Під час фототерапії:

- помістіть дитину в положення лежачи, якщо інші клінічні умови не перешкоджають цьому
- переконайтеся, що лікування наноситься на максимальну площу шкіри
- стежте за температурою дитини та переконатися, що дитина знаходиться в середовищі, яке мінімізує витрати енергії (термонеутральне середовище)
- контролюйте рівень зволоження шляхом щоденного зважування дитини та оцінки мокрих підгузників
- підтримуйте батьків і опікунів і заохочуйте їх до взаємодії з дитиною. [2010]

1.4.13. Забезпечте дитині захист очей і регулярний догляд за очима під час фототерапії. [2010]

1.4.14. Використовуйте тоновані насадки як альтернативу захисту очей у дітей з гестаційним віком 37 тижнів і більше, які проходять фототерапію. [2010]

Спостереження за дитиною під час фототерапії

1.4.15. Під час фототерапії:

- на основі клінічних висновків заохочуйте короткі перерви (до 30 хвилин) для годування груддю, зміни підгузників і обіймів
- продовжити підтримку лактації/годування
- не давайте додаткову рідину немовлятам, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Материнське зціджене молоко є додатковою їжею вибору, якщо є, і коли додаткова їжа показана. [2016]

1.4.16. Під час посиленої фототерапії:

не переривайте фототерапію для годування, але продовжуйте проводити внутрішньовенне/ентеральне харчування

продовжувати підтримку лактації/годування, щоб після припинення лікування грудне вигодовування могло початися знову.

Материнське зціджене молоко є додатковою їжею вибору, якщо є, і коли додаткова їжа показана. [2016]

Обладнання для фототерапії

1.4.17. Переконайтеся, що все фототерапевтичне обладнання обслуговується та використовується відповідно до інструкцій виробника. [2010]

1.4.18. Використовуйте інкубатори або люльки відповідно до клінічних потреб та наявності. [2010]

1.4.19. Не використовуйте рутинно білі штори під час фототерапії, оскільки вони можуть погіршити спостереження за дитиною. [2010]

1.5. Фактори, що впливають на ризик виникнення ядерної жовтяниці

1.5.1. Визначте, що діти з гіпербілірубінемією мають підвищений ризик розвитку ядерної жовтяниці, якщо у них є будь-яка з наступного:

- рівень білірубіну в сироватці крові більше 340 мкмоль/л у дітей з гестаційним віком 37 тижнів або більше
- швидко зростаючий рівень білірубіну понад 8,5 мкмоль/л на годину
- клінічні особливості гострої білірубінової енцефалопатії. [2010]

1.6. Формальна оцінка основного захворювання

1.6.1. На додаток до повного клінічного огляду, проведеного належним чином підготовленим медичним працівником, виконайте всі наступні тести у немовлят зі значною гіпербілірубінемією як частину оцінки основного захворювання (див. таблицю порогових значень і графіки порогових значень лікування):

- сироватковий білірубін (для вихідного рівня для оцінки відповіді на лікування)
- об'єм кров'яних клітин
- група крові (мати і дитина)
- DAT (тест Кумбса). Інтерпретуйте результат з урахуванням сили реакції та того, чи отримувала мати профілактичний імуноглобулін анти-D під час вагітності. [2010]

1.6.2. Оцінюючи дитину на основне захворювання, подумайте, чи клінічно показані наступні тести:

- повний аналіз крові та дослідження мазка крові
- рівні глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в крові з урахуванням етнічного походження
- мікробіологічні посіви крові, сечі та/або спинномозкової рідини (при підозрі на інфекцію). [2010]

1.7. Догляд за немовлятами з тривалою жовтяницею

1.7.1. У дітей з гестаційним віком 37 тижнів і більше з жовтяницею тривалістю більше 14 днів, а також у дітей з гестаційним віком менше 37 тижнів і жовтяницею більше 21 дня:

- шукайте блідий крейдяний стілець і/або темну сечу, яка забарвлює підгузник
- виміряти кон'югований білірубін
- провести повний аналіз крові
- провести визначення групи крові (мама і дитина) і DAT (тест Кумбса). Інтерпретуйте результат з урахуванням сили реакції та того, чи отримувала мати під час вагітності профілактичний анти-D імуноглобулін
- провести посів сечі
- переконатися, що було проведено рутинний метаболічний скринінг (включаючи скринінг на вроджений гіпотиреоз). [2010]

1.7.2. Дотримуйтесь рекомендацій експертів щодо догляду за немовлятами з рівнем кон'югованого білірубіну більше 25 мкмоль/л, оскільки це може свідчити про серйозне захворювання печінки. [2010]

1.8. Внутрішньовенний імуноглобулін

1.8.1. Використовуйте внутрішньовенний імуноглобулін (IVIG) (500 мг/кг протягом 4 годин) як доповнення до безперервної інтенсивної фототерапії у випадках резус-гемолітичної хвороби або гемолітичної хвороби ABO, коли рівень білірубіну в сироватці крові продовжує зростати більш ніж на 8,5 мкмоль/л на годину. [2010]

Коментар робочої групи: Робоча група рекомендує використання внутрішньовенного імуноглобуліну як доповнення до безперервної інтенсивної фототерапії у випадках резус-гемолітичної хвороби або гемолітичної хвороби ABO.

1.8.2. Запропонуйте батькам або опікунам інформацію про IVIG, включаючи:

- чому розглядається IVIG
- чому IVIG може знадобитися для лікування значної гіпербілірубінемії
- можливі побічні ефекти IVIG
- коли батьки або опікуни зможуть бачити і тримати дитину. [2010]

1.9. Обмінне переливання

1.9.1. Запропонуйте батькам або опікунам інформацію про обмінне переливання, включаючи:

- той факт, що обмінне переливання вимагає, щоб дитина була поміщена на ліжко інтенсивної терапії
- чому розглядається обмінне переливання
- чому для лікування значної гіпербілірубінемії може знадобитися обмінне переливання
- можливі несприятливі наслідки обмінних трансфузій
- коли батьки або опікуни зможуть бачити і тримати дитину після обмінного переливання. [2010]

1.9.2. Використовуйте обмінне переливання подвійного об'єму для лікування немовлят:

- рівень білірубіну в сироватці якого вказує на його необхідність (див. порогову таблицю та графіки порогових значень лікування) та/або
- з клінічними ознаками та ознаками гострої білірубінової енцефалопатії. [2010]

1.9.3. Під час обмінного переливання не слід:

- припинити безперервну посилену фототерапію
- виконати однооб'ємне переливання
- використовувати альбуміновий ґрунт
- регулярно вводити кальцій внутрішньовенно. [2010]

1.9.4. Після обмінного переливання:

- підтримувати безперервну інтенсивну фототерапію
- виміряти рівень білірубіну в сироватці крові протягом 2 годин і керувати відповідно до порогової таблиці і порогових графіків лікування. [2010]

1.10. Інші види терапії

1.10.1. Не використовуйте для лікування гіпербілірубінемії будь-яке з наступних засобів:

агар
альбумін
барбітурати
активоване вугілля
холестирамін
клофібрат
D-пеніциламін
гліцерин
манна
металопорфірини
рибофлавін
традиційну китайську медицину
голковколювання
гомеопатію. [2010]

Список літератури

1. Mishra S (2009) Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. *Acta Paediatrica* 99:1916-19.
2. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M (2013) Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: A systematic review [Internet]. M. Kumar, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of Alberta, 11405 87 Ave NW, Edmonton, AL, Canada. E-mail: manojk@ualberta.ca: American Academy of Pediatrics (141 Northwest Point Blvd, P.O. Box 927, Elk Grove Village IL 60007-1098, United States).
3. Yu Z-B, Han S-P, Chen C (2014) Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *World journal of pediatrics* : WJP 10(3):211–8.
4. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M (2016) Effect of Phototherapy on the Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Term and Near-Term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 109(3):203–12.
5. Hassan Shabuj M, Hossain J, Dey S (2019) Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: a comprehensive meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 32(5):734–41.
6. Munkholm SB, Krogholt T, Ebbesen F, Szecsi PB, Kristensen SR (2018) The smartphone camera as a potential method for transcutaneous bilirubin measurement. *Plos one* 13(6):e0197938.
7. Hulzebos C V, Dijk PH, van Imhoff DE, Bos AF, Lopriore E, Offringa M, et al. (2014) The bilirubin albumin ratio in the management of hyperbilirubinemia in preterm infants to improve neurodevelopmental outcome: a randomized controlled trial--BARTrial. *PloS one* 9(6):e99466.
8. Naderi S (2009) Efficacy of double and triple phototherapy in term newborns with hyperbilirubinaemia: *Neonatology, Paediatric* 85:455-463.
9. Barak M (2009) When should phototherapy be stopped? A pilot study comparing to targets of serum bilirubin concentration. *Acta Paediatrica* 98:277-281.
10. Donneborg M (2010) Effect of infants' position on serum bilirubin level during conventional phototherapy. *Acta Paediatrica* 99:1131-11.
11. Sivanandan S (2009) Effect of sling application on efficacy of phototherapy in health term neonates with non-hemolytic jaundice: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* 46:23-28.

12. Kumar P (2009) Light-emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: a multi-centre randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* 46:23-28.
13. Abd I H, Iyen MM, Ibrahim NR, Abd MN, Ramli N, Rostenberghe H (2013) Randomised controlled trial of single phototherapy with reflecting curtains versus double phototherapy in term newborns with hyperbilirubinaemia [Internet].
14. Babaei H, Alipour AA, Hemmati M, Ghaderi M, Rezaei M (2013) Effect of white plastic cover around the phototherapy unit on hyperbilirubinemia in full term neonates [Internet].
15. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Ebbesen F (2012) Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia [Internet].
16. Meritano J, Nieto R, Solana C, Soto CC (2012) Efficacy of conventional blue light lamps vs.. LED phototherapy with two levels of irradiance. J. Meritano, Hospital Maternoinfantil Ramon Sarda, Buenos Aires, Argentina: Nature Publishing Group.
17. Bhethanabhotla S, Thukral A, Sankar MJ, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK (2013) Effect of position of infant during phototherapy in management of hyperbilirubinemia in late preterm and term neonates: A randomized controlled trial [Internet].
18. Balasubramanian K, Kumar P, Saini SS, Attri S V, Dutta S (2012) Isotonic versus hypotonic fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia – a double-blind, randomized, controlled trial [Internet].
19. Mohamed WW, Niazy WH (2012) Genotoxic effect of phototherapy in term newborn infants with hyperbilirubinemia. W.W. Mohamed, Department of Pediatrics, College of Medicine, King Khalid University, P.O. Box 941, Abha, Saudi Arabia. E-mail: walidabdo2020@gmail.com: IOS Press (Nieuwe Hemweg 6B, Amsterdam 1013 BG, Netherlands).
20. Kumar P, Chawla D, Deorari A (2011) Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.
21. Tridente A, De LD (2012) Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: A systematic review and meta-analysis. D. De Luca, Lab di Biologia Molecolare Clinica, Servizio Analisi 1, Universita Cattolica Del Sacro Cuore, L.go A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italy. E-mail: dm.deluca@fastwebnet.it: 2020 surveillance of Jaundice in newborn babies under 28 days (CG98) – Appendix A 37 of 41 Blackwell Publishing Ltd (9600 Garsington Road, Oxford OX4 2XG, United Kingdom).
22. Surmeli OO, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M (2013) Phototherapy rash in newborn infants: Does it differ between conventional and light emitting diode phototherapy? [Internet].
23. Viau CJ, Rountree C, Destarac MA, Cui Y, Pérez VM, Herrera CM, et al. (2012) Prospective randomized controlled study comparing low-cost LED and conventional phototherapy for treatment of neonatal hyperbilirubinemia [Internet].
24. Ngerncham S, Jirapaet K, Suvonachai R, Chaweerat R, Wongsiridej P, Kolatat T (2012) Effectiveness of conventional phototherapy versus Super light-emitting diodes phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia [Internet].
25. Mohammadizadeh M, Eliadarani FK, Badiie Z (2012) Is the light-emitting diode a better light source than fluorescent tube for phototherapy of neonatal jaundice in preterm infants?
26. Gutta S, Shenoy J, Kamath SP, Mithra P, Baliga BS, Sarpangala M, et al. (2019) Light emitting diode (LED) phototherapy versus conventional phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia: A single blinded randomized control trial from coastal India. *BioMed Research International* 2019:6274719.
27. El-Farrash RA, El-Shimy MS, Tawfik S, Nada AS, Salem DAD, M. Gallo MS, et al. (2019) Effect of phototherapy on oxidant/antioxidant status: a randomized controlled trial. *Free Radical Research* 53(2):179–86.
28. Zhang XR, Zeng CM, Liu J (2016) Effect and safety of intensive phototherapy in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Zhongguo dang dai er ke za zhi [Chinese journal of contemporary pediatrics]* 18(3):195–200.

29. Donneborg ML, Vandborg PK, Hansen BM, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F (2018) Double versus single intensive phototherapy with LEDs in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of perinatology* 38(2):154–8.
30. Brandao DCB, Draque CM, Sanudo A, de Gusmao Filho FAR, de Almeida MFB (2015) LED versus daylight phototherapy at low irradiance in newborns ≥ 35 weeks of gestation: randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28(14):1725–30.
31. Sherbiny HS, Youssef DM, Sherbini AS, El-Behedy R, Sherief LM (2016) High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. *Paediatrics and international child health* 36(2):127–33.
32. Tufail A, Ahmad I, Arshad R, Yousaf S, Butt MA (2019) Comparison of light-emitting diodelights vs fluorescent light phototherapy for the treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in preterm infants - Randomised Control Trial. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association* 69(6):767–71.
33. Pratesi S, Di Fabio S, Bresci C, Di Natale C, Bar S, Dani C (2015) Broad-spectrum light versus blue light for phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *American journal of perinatology* 32(8):779–84.
34. Ebbesen F, Vandborg PK, Madsen PH, Trydal T, Jakobsen LH, Vreman HJ (2016) Effect of phototherapy with turquoise vs. blue LED light of equal irradiance in jaundiced neonates. *Pediatric research* 79(2):308–12.
35. Kuboi T, Kusaka T, Okada H, Arioka M, Nii K, Takahashi M, et al. (2019) Green lightemitting diode phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Randomized controlled trial. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 61(5):465–70.
36. Mosayebi Z, Homayounfar M, Nariman S, Sagheb S, Movahedian AH (2015) Prophylactic versus therapeutic phototherapy in very low birth weight infants. *Journal of comprehensive pediatrics* 6(4).
37. Taheritafti R, Taheritafti M (2019) Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in term infants: a randomized controlled trial. *Tehran university medical journal* 76(10):686–91.
38. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandragu H (2015) Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *European journal of pediatrics* 174(2):177–81.
39. Khaliq A (2016) Comparison of continuous with intermittent phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. *Journal of postgraduate medical institute* 30(2):173–6.
40. Niknafs N, Nili F, Dalili H, Nayeri F, Esmaeilnia T, Amini E (2014) A comparison of significant bilirubin rebound after discontinuation of phototherapy in two groups of neonates in valiasr hospital: a randomized clinical trial. *Iranian journal of neonatology* 5(1):17–21.
41. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF (2017) Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (8).
42. Goyal P, Mehta A, Kaur J, Jain S, Guglani V, Chawla D (2018) Fluid supplementation in management of neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 31(20):2678–84.
43. Mannan J, Amin SB (2017) Meta-Analysis of the Effect of Chest Shielding on Preventing Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *American journal of perinatology* 34(4):359–63.
44. Bhola K, Foster JP, Osborn DA (2015) Chest shielding for prevention of a haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants receiving phototherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (11).

45. Lee Wan Fei S, Chew KS, Pawi S, Chong LT, Abdullah KL, Lim LT, et al. (2018) Systematic Review of the Effect of Reflective Materials Around a Phototherapy Unit on Bilirubin Reduction Among Neonates With Physiologic Jaundice in Developing Countries. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing* : JOGNN 47(6):795–802.
46. Lahiri S, Datta S, Chakraborty D, Das P, Mondal D, Nandi D (2016) Can use of low-cost white reflecting curtains increase the efficacy of phototherapy? *Journal of Clinical Neonatology* 5(2):100–5.
47. Demiraran Y, Albayrak M, Seker IS, Kaynak G, Iskender A, Sezen GY, et al. (2011) 2020 surveillance of Jaundice in newborn babies under 28 days (CG98) – Appendix A 39 of 41 Effect of anesthesiological strategies on neonatal bilirubin levels during cesarean section: a prospective and randomized trial [Internet].
48. Rath MEA, Lopriore E, Smits-Wintjens VEH, Liley HG (2013) Cochrane review: immunoglobulin for alloimmune haemolytic disease in neonates (HDN). M.E.A. Rath, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands: Blackwell Publishing.
49. Shahian M (2010) Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinaemia – a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* 47:241-244.
50. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, De AK, Chatterjee S (2011) Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure—a randomized controlled trial [Internet].
51. Dash N, Kumar P, Sundaram V, Attri SV (2015) Pre exchange Albumin Administration in Neonates with Hyperbilirubinemia: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics* 52(9):763–7.
52. Srinivasjois R, Sharma A, Shah P, Kava M (2011) Effect of induction of meconium evacuation using per rectal laxatives on neonatal hyperbilirubinemia in term infants: A systematic review of randomized controlled trials. R. Srinivasjois, Department of Neonatology and Pediatrics, Joondalup Health Campus, Perth, WA, Australia. E-mail: Ravisha.srinivasjois@health.wa.gov.au: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd (B9, Kanara Business Centre, off Link Road, Ghatkopar (E), Mumbai 400 075, India).
53. Gholitabar M, McGuire H, Rennie J, Manning D, Lai R (2012) Clofibrate in combination with phototherapy for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.
54. Xiong T, Chen D, Duan Z, Qu Y, Mu D (2012) Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: A systematic review [Internet].
55. Habibi M, Mahyar A, Ayazi P, Ahmadabadi F, Javadi A (2012) The effect of clofibrate on hyperbilirubinemia of term neonates [Internet].
56. Fallah R, Islami Z, Lotfi SR (2012) Single dose of 50 mg/kg clofibrate in jaundice of healthy term neonates: randomised clinical trial of efficacy and safety [Internet].
57. Ahadi A, Mirzarahimi M, Ahmadabadi F, Tavasoli A, Parvaneh N (2013) Comparison of the efficacy of Clofibrate with Phenobarbital in decreasing neonatal hyperbilirubinemia [Internet].
58. Serce O, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F (2013) Prebiotic and probiotic combination has no effect on indirect hyperbilirubinemia in very low birth weight neonates. O. Serce, Izmit Maternity and Child Health Hospital, Neonatology Unit, Kocaeli, Izmit, Turkey: Walter de Gruyter GmbH and Co. KG.
59. Demirel G, Celik IH, Erdevi O, Dilmen U (2013) Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants [Internet].
60. Boskabadi H, Alfi N (2013) Effect of massage on response rate of a neonate with hyperbilirubinemia to phototherapy [Internet]. H. Boskabadi, Mashhad University of Medical Sciences, Iran, Islamic Republic of: Tehran University of Medical Sciences (TUMS).
61. Moghadam MB, Moghadam KB, Kianmehr M, Jomezadeh A, Davoudi F (2012) Effects of massage on weight gain and jaundice in term neonates with Hyperbilirubinemia [Internet].

62. Fallah R, Fallahzadeh MA, Noori-Shadkam M (2014) Evaluation of safety and efficacy of purgative manna (billinaster drop) and glycerin suppository in icterus of healthy term newborns. *Current drug safety* 9(1):29–33.
63. Butler-O'Hara M, Reininger A, Wang H, Amin SB, Rodgers NJ, D'Angio CT (2017) A Randomized Controlled Trial of Glycerin Suppositories During Phototherapy in Premature Neonates. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN* 46(2):220–8.
64. Monsef A, Eghbalian F, Rahimi N (2019) Comparison of purgative manna drop and phototherapy with phototherapy treatment of neonatal jaundice: A randomized double-blind clinical trial. *Osong Public Health and Research Perspectives* 10(3):152–7.
65. Wu R-H, Feng S, Han M, Caldwell P, Liu S-G, Zhang J, et al. (2018) Yinzhihuang oral liquid combined with phototherapy for neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC complementary and alternative medicine* 18(1):228.
66. Zeng J, Wang S-J, Li Y-M, Li H-S, Luo Q, Huang Y-Y, et al. (2017) Yinzhihuang oral liquid in the treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis. *Pharmaceutical biology* 55(1):554–9.
67. Armanian AM, Barekatin B, Hoseinzadeh M, Salehimehr N (2016) Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 29(18):3009–13.
68. Suganthi V, Gokul Das A (2016) Role of *Saccharomyces boulardii* in reduction of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 10(11):c12-sc15.
69. Chen Z, Zhang L, Zeng L, Yang X, Jiang L, Gui G, et al. (2017) Probiotics supplementation therapy for pathological neonatal jaundice: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 8(jun):432.
70. Serce O, GURSOY T, Ovali F, Karatekin G (2015) Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *American journal of perinatology* 30(2):137–42.
71. Torkaman M, Mottaghizadeh F, Khosravi MH, Najafian B, Amirsalari S, Afsharpaiman S (2017) The effect of probiotics on reducing hospitalization duration in infants with hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Pediatrics* 27(1):e5096.
72. Rahani T, Boskabadi H, Sadeghi T, Boskabadi MH, Gharaei R, Pasban F (2017) Comparison of the effect of cotoneaster manna drop (Bilineaster) and massage on bilirubin in neonates under phototherapy. *Journal of babol university of medical sciences* 19(11):21–7.
73. Rasouli Larma'i N, Ahmadpour-Kacho M, Zahed Pasha Y, Hajiahmadi M, Mazloomi A (2016) The effect of kangaroo mother care on the duration of phototherapy in term infants with hyperbilirubinemia. *Journal of babol university of medical sciences* 18(6):15–20 2020 surveillance of Jaundice in newborn babies under 28 days (CG98) – Appendix A 41 of 41.
74. Karbandi S, Boskabadi H, Esmaeily H, Kalateh Molaee M (2016) Effects of massage on duration of phototherapy in premature infants admitted to a neonatal intensive care unit. *Journal of babol university of medical sciences* 18(1):11–7.
75. Babaei H, Vakiliamini M (2018) Effect of massage therapy on transcutaneous bilirubin level in healthy term neonates: randomized controlled clinical trial. *Iranian journal of neonatology* 9(4):41–6.
76. Dag YS, Yayan EH (2019) The effect on Bilirubin levels of massage, tub bath, and sponge bath in newborns with hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *European journal of integrative medicine* 27:70–4.
77. Gozen D, Yilmaz OE, Dur S, Caglayan S, Tastekin A (2019) Transcutaneous bilirubin levels of newborn infants performed abdominal massage: A randomized controlled trial. *Journal for specialists in pediatric nursing : JSPN* 24(2):e12237.
78. Zhang M, Wang L, Wang Y, Tang J (2019) The influence of massage on neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of maternal-fetal*

& neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians 32(18):3109–14.

79. Lei M, Liu T, Li Y, Liu Y, Meng L, Jin C (2018) Effects of massage on newborn infants with jaundice: A meta-analysis. *International Journal of Nursing Sciences* 5(1):89–97.

80. Ahmadipour S, Mardani M, Mohsenzadeh A, Baharvand P, Nazeri MG (2019) The Lowering of Bilirubin Levels in Full-Term Newborns by the Effect of Combined Massage Therapy and Phototherapy Practice. *American journal of perinatology*.

81. Mohammadzadeh A, Farhat A, Ghasemian A, Ramezani M, Esmaily H, Musavi BM (2016) Effects of oral zinc sulfate on hyperbilirubinemia in low-birth-weight neonates. *Iranian Journal of Neonatology* 7(2):11–5.

82. Maamouri G, Boskabadi H, Mafinejad S, Bozorgnia Y, Khakshur A (2014) Efficacy of oral zinc sulfate intake in prevention of neonatal jaundice. *Iranian Journal of Neonatology* 4(4):11–6.

83. Hashemian S, Mohammadzadeh A, Farhat A, Ramezani M, Seyedi SJ (2017) The therapeutic effect of zinc sulfate on neonatal hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Neonatology* 8(2):13–7.

84. Kumar A, Bagri NK, Basu S, Asthana RK (2014) Zinc supplementation for neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *Indian pediatrics* 51(5):375–8.

85. Ranjit T, Nesargi S, Rao PNS, Sahoo JP, Ashok C, Chandrakala BS, et al. (2015) Effect of early versus delayed cord clamping on hematological status of preterm infants at 6 wk of age. *Indian journal of pediatrics* 82(1):29–34.

86. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Collins J, Barcelos MO, Parker AB, Padbury JF (2017) Effects of delayed cord clamping on residual placental blood volume, hemoglobin and bilirubin levels in term infants: a randomized controlled trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 37(3):260–4.

INTERHET-PECYPC uptodate

https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-term-and-late-preterm-infants-screening?search=neonatal%20hyperbilirubinemia&topicRef=5037&source=related_link

Некон'югована гіпербілірубінемія у недоношеної дитини (гестаційний вік менше 35 тижнів)

Автори: Вінод К. Бутані, доктор медичних наук, FAAP, Рональд Дж Вонг, ВА

Вступ. Майже у всіх недоношених дітей віком гестації до 35 тижнів (ГВ) спостерігається підвищений рівень загального білірубіну в сироватці/плазмі (ТБ). З урахуванням гестаційного та постнатального віку недоношені за своєю природою піддаються більшому ризику, ніж більш зрілі немовлята (народжені доношеними або пізно недоношеними) розвитку неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ), яка, якщо її не лікувати своєчасно чи належним чином, може призвести до хронічних неврологічних наслідків.

Білірубін-індукована неврологічна дисфункція

Дані клінічних спостережень у новонароджених повідомляють про спектр неврологічних станів у вразливих новонароджених, які зазнали впливу білірубіну в меншому ступені, ніж зазвичай пов'язані з гострою білірубіновою енцефалопатією (ГБЕ) та хронічною білірубіновою енцефалопатією (ХБЕ), відповідно. Цей синдром білірубін-індукованої неврологічної дисфункції (НДСБ) є основним ускладненням підвищеного рівня загального білірубіну в сироватці/плазмі (ЗБ). Нейромоторні прояви включають зорово-моторні, слухові, когнітивні і мовні порушень. Фактори ризику включають недоношеність, наявність гемолізу, перинатальні та неонатальні ускладнення, зміну зв'язування білірубіну альбуміном, а також тяжкість і тривалість експозиції білірубіну.

НДСБ відбувається, коли некон'югований білірубін, який не зв'язується з альбуміном (також званий «вільним» або «незв'язаним білірубіном» (НБ)), перетинає гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в мозок і викликає неврологічне ураження. Ураження нейронів зачіпає кілька ділянок мозку, включаючи окорухові ядра моста стовбура мозку, слухові шляхи, гіпокамп, проміжний мозок, субталамічні ядра, мозочок і черв'ячко. Подальше пошкодження може призвести до гострої білірубінової енцефалопатії, і, якщо її не лікувати, призводить до постіктеричних неврологічних проявів, які проявляються у вигляді ХБЕ, раніше іменованої як ядерна жовтяниця^{1,2}. До них належать зорові розлади (наприклад, обмеження погляду вгору)³, сенсоневральні порушення слуху⁴, аномалії ходи (хореоатетоїдний церебральний параліч)⁵ та мовні порушення⁶. Тонкі нейромоторні ознаки пов'язані з низкою процесорних розладів, обумовлених зорово-окуломоторними, слуховими, мовними та експресивними порушеннями мови.

Підвищена вразливість через недоношеність — недоношені діти, порівняно з доношеними, більш вразливі до синдрому НДСБ та ядерної жовниці при нижчих рівнях білірубіну (Б)⁷. Ця підвищена сприйнятливост була вперше проілюстрована повідомленнями про випадки з 1960-х і 1970-х років у недоношених дітей із ізоімунною гемолітичною хворобою з резус конфліктом⁸. У недоношених немовлят діагностовано ядерну жовтяницю при рівні Б від 10 до 18 мг/дл (171–308 мкмоль/л) порівняно з вищими показниками Б, пов'язаним з ядерною жовтяницею у доношених дітей (ЗБ >20 мг/дл (342 мкмоль/л)).

Обмежені дані, що демонструють підвищену вразливість, включають наступне:

В аналізі з використанням інформації з кількох регіональних і національних баз даних, недоношені діти з ГВ від 32 до <37 тижнів мали на 20 % більшу ймовірність розвитку ХБЕ, ніж ті, які народилися доношеними⁹.

Великий ретроспективний аналіз немовлят з надзвичайно низькою масою тіла при

народженні (МТ <750 г) повідомив лише про невеликий зв'язок між помірними рівнями Б (5–12 мг/дл [85–204 мкмоль/л]) та комбінованим результатом смерті та порушень нервово-психічного розвитку (відношення шансів [OR] 1,07, 95% ДІ 1,03-1,11), порушень слуху, що вимагають слухових апаратів (OR 1,14, 95% ДІ 1,00-1,30)¹⁰.

У невеликих повідомленнях про випадки надзвичайно недоношених немовлят ХБЕ була пов'язана лише з помірно підвищеним Б^{7,11-13}.

В одній серії випадків п'ять недоношених дітей (ГВ 25–29 тижнів) з піковими рівнями Б від 8,7 до 11,9 мг/дл (149–203 мкмоль/л) мали нейросенсорну втрату слуху та аномалії магнітно-резонансної томографії (МРТ) у області білої кулі¹².

У другому звіті всі 9 немовлят з слуховою нейропатією народилися надзвичайно недоношеними (медіана: ГВ 27,4 тижні) і всі отримали фототерапію при середньому піковому рівні Б 11,9 мг/дл (203,6 мкмоль/л)¹³.

Непрямі дані дослідження Національного інституту здоров'я дітей та людського розвитку (NICHD) у немовлят з дуже низькою вагою при народженні (ДММТ) (МТ <1000 г) показали більш агресивну фототерапію (розпочата при нижчих порогових значеннях ЗБС, ніж при консервативному лікуванні). Фототерапія була пов'язана зі зменшенням порушень нервово-психічного розвитку (НПР) у віці від 18 до 22 місяців¹⁴. Однак у другому опублікованому субаналізі повідомляється, що агресивна фототерапія була пов'язана зі збільшенням смертності для більшості недоношених дітей (тобто немовлят з ЕММТ (МТ<750 г)), які були на штучній вентиляції легень, але зниження НПР зберігалося у тих, хто вижив¹⁵.

Гіпоальбумінемія та здатність зв'язування білірубіну (ЗЗБ) — підвищена вразливість до НДСБ у недоношених дітей може бути пов'язана з гіпоальбумінемією, що призводить до зниження ЗЗБ^{7,12,16,17}. ЗЗБ визначає зв'язок між рівнем «вільного» або незв'язаного білірубіну (НБ) у дитини та його/її здатністю «переносити» збільшення білірубіну. Гіпоальбумінемія може бути наслідком зниження синтезу, посилення катаболізму через тяжке захворювання (наприклад, сепсис) та аномальної втрати маси⁷. Крім того, зниження ЗБС може бути пов'язано з кількома факторами, які негативно впливають на зв'язування білірубіну з альбуміном, включаючи асфіксію, ацидоз, сепсис, менінгіт та медикаментозну терапію, яка конкурує з ділянками зв'язування білірубіну (наприклад, сульфаніламідні препарати). Однак одне рандомізоване контрольоване дослідження не виявило, що використання молярних відношень білірубін/альбумін покращувало результати нервового розвитку у немовлят з ГВ ≤32 тижнів¹⁸.

Патофізіологія

Гіпербілірубінемія у недоношених дітей більш поширена і затяжна, ніж у доношених дітей⁸. Це в першу чергу викликано наступними змінами в метаболізмі білірубіну в порівнянні з дорослими та більш зрілими доношеними немовлятами:

Підвищене вироблення білірубіну через збільшення розпаду (обігу) еритроцитів (еритроцитів)

Зниження кліренсу і кон'югації білірубіну (незріла печінка)

Підвищена кишково-печінкова циркуляція білірубіну

У недоношених дітей також часто спостерігається затримка ентерального харчування, що може обмежити кишковий потік і колонізацію бактерій, що призводить до подальшого посилення кишково-печінкової циркуляції білірубіну.

Скринінг гіпербілірубінемії

Підхід до скринінгу. Скринінг на гіпербілірубінемію заснований на тому, що визначення та зниження рівня загального білірубіну в сироватці/плазмі (ЗБ) зменшить ризик неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ), особливо хронічної білірубінової енцефалопатії (ХБЕ, раніше називалася як kernicterus). У нашому центрі універсальний скринінг проводиться всім недоношеним дітям, починаючи з 24 годин життя і раніше, якщо є ознаки ризику розвитку гіпербілірубінемії. Подальший рівень Б вимірюється кожні 24 години, поки немовля перебуває у відділенні інтенсивної терапії

новонароджених ВІГН), і частота збільшується до кожні 12 годин, якщо Б наближається до порогового рівня для початку фототерапії¹⁹⁻²¹. Для немовлят з ГВ <35 тижнів і які не вважаються хворими, частота моніторингу Б (за допомогою трансшкірної білірубінометрії (ТкБ) або клінічних лабораторних аналізів) може бути збільшена на основі клінічного висновку та факторів ризику. Клініцистам слід розглянути можливість використання щоденного моніторингу прогресування жовтяниці, періодичного тестування на ТкБ та постнатального віку немовляти, щоб звести до мінімуму надмірне тестування та надмірне використання фототерапії.

Вибір скринінгового тесту — нашим бажаним скринінговим тестом для виявлення недоношених дітей з ризиком гіпербілірубінемії є вимірювання Б.

Загальний білірубін сироватки/плазми (ЗБС) — ЗБС є найбільш частим клінічним лабораторним тестом, який використовується для вимірювання білірубіну та виявлення гіпербілірубінемії новонароджених, і є нашим найкращим вибором для скринінгу у недоношених дітей. Хоча він дуже варіабельний, він є єдиним доступним сурогатом, який використовується для прогнозування ризику ХБЕ (kernicterus). Однак у надзвичайно недоношених дітей ЗБС може неточно відображати концентрацію вільного (незв'язаного) білірубіну (НБ) через знижену та різноманітну здатність зв'язування білірубіну у немовлят¹⁶. У цьому випадку може бути доречним тест на НБ (якщо є) або вимірювання молярного співвідношення білірубіну/альбуміну (Б/А). Однак ці тести не є загальнодоступними.

Черезшкірний білірубін (ТкБ) — пристрої ТкБ широко використовуються для скринінгу гіпербілірубінемії у доношених і пізніх недоношених дітей. Однак через обмеження їх точності ми **не** рекомендуємо рутинне використання пристроїв ТкБ для оцінки гіпербілірубінемії у недоношених дітей. Хоча систематичний огляд 2013 року показав, що пристрої ТкБ повідомляють про подібну надійність при оцінці ЗБ у недоношених дітей з ГВ до 37 тижнів порівняно з більш зрілими немовлятами²², наступні дані показали, що кореляція між ТкБ і ЗБ зменшується зі зменшенням гестаційного віку^{23,24}. Для надзвичайно недоношених дітей (ГВ < 30 тижнів) кореляція вимірювань між ТкБ і ЗБ також варіюється залежно від використовуваної ділянки тіла через відмінності у зв'язуванні тканинного білірубіну²⁵.

Занепокоєння про низьку надійність ТкБ зі зменшенням ГВ ще більше посилюється, оскільки пороги втручання стають вужчими зі збільшенням незрілості. У результаті скринінг ТкБ не використовується широко²⁶. Таким чином, ми **не** рекомендуємо рутинне використання пристроїв ТкБ у надзвичайно недоношених дітей (гестаційний вік <28 тижнів) до тих пір, поки не будуть вдосконалені пристрої з кращою точністю та точністю, а також клінічно підтверджений стандартизований протокол для його використання у недоношених дітей (ГВ <35 тижнів).

Коментар робочої групи: Робоча група не рекомендує рутинне використання пристроїв ТкБ у недоношених дітей (гестаційний вік <35 тижнів).

Інші тести. Інші лабораторні тести, які допомагають оцінити ризик гіпербілірубінемії, але які зазвичай недоступні, включають:

Вільний або незв'язаний білірубін (НБ) – НБ, особливо у надзвичайно недоношених дітей, може бути більш відповідним предиктором НДСБ^{16,27-30}. Однак лабораторне тестування НБ не є загальнодоступним і в основному використовується в умовах дослідження.

Коментар робочої групи: Дослідження фракцій білірубіну повинне бути виконане при підозрі на наявність прямої гіпербілірубінемії.

Молярне співвідношення білірубін/альбумін (Б/А) – у недоношених дітей, ймовірно, низький рівень альбуміну в сироватці крові, і було припущено, що молярне співвідношення Б/А буде хорошим показником ризику токсичності білірубіну на основі маси при народженні (МТ)^{31,32}. Однак його корисність була обмежена для недоношених дітей, оскільки інші фактори (наприклад, ацидоз, застосування кількох ліків, підвищений вміст вільних жирних кислот і наявність фотоізомерів) можуть перешкоджати зв'язуванню білірубіну з іншими ділянками, ніж альбумін^{29,33}. У результаті ми не перевіряємо регулярно Б/А у недоношених дітей.

Коментар робочої групи: Робоча група не рекомендує рутинне використання співвідношення білірубін/альбумін (Б/А).

Клінічні презентації

Жовтяниця – це жовтий колір, що виникає внаслідок відкладення білірубіну в шкірі, підшкірній клітковині та/або кон'юнктиві (як показано на склерах). Хоча наявність або відсутність видимої жовтяниці є важливою та визнаною клінічною ознакою, вона не є надійним методом оцінки рівня загального білірубіну в сироватці/плазмі (ЗБ) (або тяжкості гіпербілірубінемії). Зокрема, не можна покладатися на візуальну оцінку жовтяниці для виявлення підвищеного рівня ЗБ у вкрай недоношених дітей (ГВ <28 тижнів), особливо у тих із темною пігментацією шкіри, у яких фототерапія використовується при значно нижчих рівнях Б, або у дітей з швидко наростаючим Б.

Неврологічні ознаки. Неврологічна дисфункція, спричинена білірубіном (НДСБ), може проявлятися як гостро, як гостра білірубінова енцефалопатія (ГБЕ), так і хронічно, як ХБЕ.

Гостра білірубінова енцефалопатія (ГБЕ) — у недоношених дітей гострі ознаки (наприклад, гіпертонус, дратівливість, поза, вигин і судоми), які зазвичай спостерігаються у більш зрілих новонароджених, зазвичай не спостерігаються^{34,35}. Недоношені діти можуть мати лише мінімальні ознаки повторного апное, періодичного дихання або епізодів десатурації киснем, які можуть бути замасковані у немовлят на штучній вентиляції легенів⁷. В одному обсерваційному дослідженні 1955 року недоношених дітей із гестаційним віком (ГВ) >30 тижнів, ознаки та симптоми ГБЕ, що спостерігалися в перші 24-48 годин від народження, включали витягнення голови, безвиразне обличчя, зміни тону м'язів, епізоди ціанозу та відсутність смоктання³⁶.

У недоношених дітей існує непропорційно підвищений ризик нейросенсорної втрати слуху (НСВС)³⁷. Як наслідок, автоматичне вимірювання слухової реакції стовбура мозку (AABR) використовується для виявлення гострої оборотної слухової дисфункції, спричиненої білірубіном, а також необоротної НСВС³¹. У нашому центрі аномальний AABR часто використовується як ще один індикатор потенційного обмінного переливання. Ми виконуємо AABR у всіх недоношених дітей (ГВ <36 тижнів) з підвищеним рівнем Б, які потребують втручання або які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії новонароджених, оскільки вони мають ризик розвитку НСВС, який не можна виявити за допомогою отоакустичних викидів.

Коментар робочої групи: Робоча група не рекомендує рутинне використання аномальної AABR як індикатора потенційного обмінного переливання.

Хронічна білірубінова енцефалопатія (ХБЕ) або ядерна жовтяниця — Хронічна білірубінова енцефалопатія (ХБЕ, раніше іменована як ядерна жовтяниця), є хронічною і необоротною формою НДСБ з постійними неврологічними наслідками. Клінічні ознаки ХБЕ у недоношених дітей подібні до тих, що спостерігаються у доношених дітей, оскільки біда куля залишається основною мішенню травми мозку. На додаток до наступних

характерних ознак ХБЕ, у цих пацієнтів також спостерігається цілий ряд розладів з порушеннями зорово-моторних, слухових, мовленнєвих, когнітивних і мовних функцій²:

- Слухова нейропатія, що проявляється як НСВС (аномальний ААВР з нормальною отоакустичною емісією) – Обсерваційні дослідження показують, що ізольовані нейросенсорні аномалії слуху можуть бути переважаючим або єдиним проявом НДСБ.

- Дитячий церебральний параліч (ДЦП), що характеризується хореоатетозом.

- Аномалії погляду вгору.

- Дисплазія емалі молочних зубів.

Візуалізація — у немовлят із НДСБ аномалії на магнітно-резонансній томографії (МРТ) включають посилення сигналізації на дентато-таламо-кортикальному шляху³⁸. У невеликій серії зміни були помічені в блідій кулі зі зрушеннями від підвищеної сигналізації T1 під час гострої фази до постійної гіперсигналізації T2 і нормальної сигналізації T1 у віці 12 або 22 місяців.

Підхід до лікування

Огляд — Терапевтичні заходи (тобто фототерапія та обмінне переливання) знижують рівні загального білірубіну в сироватці/плазмі (ЗБ) у крові та потенційно запобігають неврологічній дисфункції, спричиненій білірубіном (НДСБ). У доношених і пізніх недоношених дітей (гестаційний вік (ГВ) ≥ 35 тижнів) широко прийняті рекомендації, засновані на віковій номограмі ЗБ на основі перцентилей, які використовуються, коли вирішують, коли починати фототерапію та проводити обмінні переливання для запобігання тяжкій гіпербілірубінемії та НДСБ³⁹. У недоношених дітей з ГВ до 35 тижнів подібні рекомендації недоступні, незважаючи на дані спостережень, які свідчать про те, що ці недоношені діти більш сприйнятливі до НДСБ при нижчих рівнях ЗБ, ніж більш зрілі немовлята. Тим не менш, на основі консенсусної думки експертів та наявних даних досліджень Національного інституту здоров'я дітей та людського розвитку (NICHD), ми розпочинаємо терапію, насамперед фототерапію, у немовлят з ГВ < 35 тижнів та віком менше семи днів, використовуючи стратифікований підхід на основі ГВ та ЗБ^{10,14,19,20}. Цілі проти ЗБ відповідають більш агресивній терапії, яка використовувалася в дослідженні 2008 року, заснованому на даних, що свідчать про покращення результатів нервово-психічного розвитку^{10,14}.

Відсутність обґрунтованого на доказах консенсусу щодо лікування гіпербілірубінемії у недоношеної дитини пояснюється мінливістю клінічних проявів і спектру НДСБ, відсутністю надійних і прогностичних показників нейротоксичності білірубіну та невизначеністю відносного ризику та користі втручань для зниження рівня ЗБ (тобто фототерапія та обмінне переливання крові). Запропоновано різноманітні підходи, включаючи агресивне (рання фототерапія при низькому пороговому рівні ЗБ) та консервативне лікування, які, як правило, базуються на використанні порогових рівнів ЗБ, стратифікованих за масою тіла при народженні (МТ)⁴⁰⁻⁴⁴.

Початок фототерапії — ми розпочинаємо фототерапію для недоношених дітей на основі ГВ наступним чином^{19,20}:

ГВ < 28 тиж – ЗБ > 5 мг/дл (86 мкмоль/л)

ГВ 28–29 тиж – ЗБ 6–8 мг/дл (103–137 мкмоль/л)

ГВ 30–31 тиж – ЗБ 8–10 мг/дл (137–171 мкмоль/л)

ГВ 32–33 тиж – ЗБ 10–12 мг/дл (171–205 мкмоль/л)

ГВ > 34 тиж – ЗБ 12–14 мг/дл (205–239 мкмоль/л)

Ми починаємо фототерапію в діапазоні опромінення від 15 до 25 мкВт/см²/нм до вентральної області тіла з рівномірною експозицією за допомогою пристроїв із синіми світлодіодами. При підвищенні рівня ЗБ інтенсивність фототерапії збільшується поетапно на основі ГВ.

ГВ $> 26-28$ тиж:

- Почніть з 25-30 мкВт/см²/нм на одну (дорсальну/вентральну) поверхню тіла.

- Збільшення до 25-30 мкВт/см²/нм як на черевній, так і на спинній поверхні тіла.
- Рівень обмінного переливання – 30 мкВт/см²/нм як на вентральну, так і на спинну поверхню тіла.

ГВ від 24 до <26 тиж:

- Почніть з 15-25 мкВт/см²/нм на одну (дорсальну/вентральну) поверхню тіла.
- Збільшення до 15-25 мкВт/см²/нм як на черевній, так і на спинній поверхні тіла.
- Рівень обмінного переливання – 25 мкВт/см²/нм як на вентральну, так і на спинну поверхню тіла.

Використання фототерапевтичної ковдри дозволяє впливати як на спинну, так і на черевну поверхні тіла. Немовлята, які потребують такого ступеня інтенсивної фототерапії, часто мають гемолітичну хворобу та/або вплив агентів, які можуть викликати гемоліз. У цих немовлят, можливо, знадобиться розглянути інші підходи, включаючи обмінне переливання. Через занепокоєння щодо безпеки фототерапії у надзвичайно недоношених дітей, постійні дослідження проводяться щодо альтернативних методів фототерапії, включаючи використання нижчих рівнів опромінення та циклічної фототерапії^{45,46}.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне при розробці вітчизняного клінічного протоколу застосовувати рекомендовані порогові значення фототерапії і обмінного переливання крові, зазначені в Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.

Причини:

- наявність диференційованого підходу до передчасно народжених новонароджених різного гестаційного віку та маси;

- порогові значення загального білірубіну сироватки крові, зазначені в клінічному протоколі Американської академії педіатрії, перевищують відповідні значення Австралійської настанови, що може бути небезпечним для менш економічно розвинутих країн.

Показання до обмінного переливання — на основі фактичних даних дані про показання до обмінного переливання ще мізерні, ніж для фототерапії у недоношених дітей <35 тижнів ГВ. Як наслідок, існує широкий діапазон практики, і рішення про проведення обмінного переливання у недоношеної дитини ґрунтується на клінічному висновку лікаря-неонатолога. Оцінка співвідношення ризик/користь обмінного переливання має включати безпеку, ефективність та відомі ускладнення обмінного переливання. Ми рекомендуємо проводити обмінне переливання будь-якій дитині з неврологічними ознаками, що відповідають НДСБ, і пропонуємо обмінне переливання для недоношених дітей з цільовим рівнем ТБ, який не реагує на фототерапію.

Операційне керівництво, засноване на BW недоношеної дитини, було розроблено з використанням даних дослідження фототерапії NICHD 1974 року^{40,41}. Ми використовуємо цей стратифікований підхід з використанням ГВ для розгляду обмінних переливань у недоношених дітей без неврологічних даних на основі даних NICHD та опублікованих експертних висновків, включаючи авторські²⁰. У немовлят, у яких рівень ЗБ наближається до порогового рівня ЗБ для обмінного переливання, проводиться інтенсивна фототерапія. ЗБ вимірюють кожні 4-8 годин, щоб визначити, чи є адекватна відповідь, уникаючи таким чином обмінного переливання.

Обмінне переливання показано на основі ГВ та ЗБ таким чином:

ГВ <28 тиж – ЗБ 11–14 мг/дл (188–239 мкмоль/л)

ГВ 28–29 тиж – ЗБ 12–14 мг/дл (205–239 мкмоль/л)

ГВ 30–31 тиж – ЗБ 13–16 мг/дл (222–274 мкмоль/л)

ГВ 32–33 тиж – ЗБ 15–18 мг/дл (257–308 мкмоль/л)

ГВ >34 тиж – ЗБ 17–19 мг/дл (291–325 мкмоль/л)

Під час обмінного переливання фототерапія продовжується, хоча можна використовувати лише один пристрій. Після завершення обмінного переливання фототерапію відновлюють у тій же дозі, що перед процедурою. Повторне вимірювання ЗБ проводиться через годину після завершення обмінного переливання.

Інші підходи . Приклади рекомендацій з інших країн щодо лікування гіпербілірубінемії включають рекомендації, розроблені у Сполученому Королівстві та Норвегії:

Рекомендації Сполученого Королівства щодо початку фототерапії та обмінного переливання ґрунтуються на консенсусній думці та зареєстрованій практиці догляду в відділеннях для новонароджених (Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та медичної допомоги [NICE] щодо жовтяниці новонароджених). Поріг для початку лікування недоношених дітей віком від 72 годин визначається за допомогою наступної формули, яка включає ГВ (тижні).

Загальний білірубін в мкмоль/л = $(ГВ \times 10) - 100$

Рекомендації щодо початку фототерапії з Норвегії засновані на масі тіла та постнатальному віці недоношеної дитини⁴⁷. Загалом, для немовлят віком старше 4 днів використовуються наступні порогові рівні ЗБ на основі BW:

МТ >2500 г, але ГВ між 34 та 37 тижнями – 17,5 мг/дл (300 мкмоль/л)

МТ від 1500 до 2500 г – 14,6 мг/дл (250 мкмоль/л)

МТ від 1000 до 1499 г – 11,7 мг/дл (200 мкмоль/л)

МТ від <1000 г – 8,8 мг/дл (150 мкмоль/л)

Втручання

Фототерапія

Користь і ризик — фототерапія є найбільш часто використовуваним заходом для лікування та запобігання тяжкої гіпербілірубінемії, в тому числі у недоношених дітей, оскільки було показано, що вона знижує загальний білірубін сироватки/плазми (ЗБС). Недоношені діти, народжені <35 тижнів гестаційного віку (ГВ), мають більший ризик розвитку неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ), ніж більш зрілі немовлята⁸. Однак поширеність хронічної білірубінової енцефалопатії (ХБЕ, раніше іменована як ядерна жовтяниця) знизилася до такої міри, коли ХБЕ зустрічається рідко. Використання фототерапії, як описано вище, різко зменшило потребу в обмінних переливаннях, особливо у немовлят з масою тіла <1500 г^{48,49}. Однак існують занепокоєння щодо потенційних ризиків, пов'язаних із фототерапією, включаючи підвищення смертності у найбільш незрілих немовлят (маса при народженні (ТМ) <750 г). Тим не менш, на основі наявних даних, ми продовжуємо використовувати фототерапію з використанням порогового білірубіну для різних ГВ для запобігання та/або зменшення тяжкості НДСБ.

Фототерапія та смертність — фототерапія може сприяти підвищенню смертності у надзвичайно недоношених немовлят (ГВ <28 тижнів) через пряме фотоокислювальне пошкодження клітинних мембран або через зниження рівня білірубіну, який може відігравати захисну антиоксидантну роль. У будь-якому випадку найбільш сприйнятливими будуть найбільш незрілі немовлята, оскільки існує більша передача потенційно токсичного світла через їх тонку драглисту шкіру, і вони піддаються найбільшому ризику окислювального пошкодження через знижену кількість природних антиоксидантів.

Однак дані суперечливі щодо зв'язку фототерапії та смерті у надзвичайно недоношених дітей:

Дослідження NICHD 1974 року з екстремально малою масою тіла при народженні (ЕММТ) (ТМ <1000 г), випадковим чином розподіленим та стратифікованим на основі МТ (низька маса тіла: від 501 до 750 г і висока МТ: 751–1000 г), агресивна (розпочата при

нижньому порозі ЗБ) або консервативна фототерапія¹⁴. Середній піковий рівень ЗБ був нижчим при застосуванні агресивної фототерапії (7 проти 9,8 мг/дл [120 проти 168 мкмоль/л]), і не було жодних відмінностей у первинному комбінованому результаті смерті або порушення нервового розвитку (НПР) через 18-22 місяців коригованого віку між агресивною та консервативною терапією (52 проти 55 %, відносний ризик [RR] 0,94, 95% ДІ 0,87-1,02) або смерті (24 проти 23 %. ОР 1,05, 95% ДІ 0,90-1,22).

Однак у другому опублікованому субаналізі повідомляється, що агресивна фототерапія порівняно з консервативною фототерапією була пов'язана зі збільшенням смертності для більшості недоношених дітей (МТ від 501 до 750 г), які перебували на штучній вентиляції легень та зниженням НПР у віці від 18 до 22 місяців¹⁵.

Навпаки, у дослідженні NICHD з 1802 пацієнтами (91,4 % вихідної когорти), з яких 1607 отримували лікування фототерапією (РТх) і 195 не отримували (NoРТх), повідомлялося, що фототерапія не була незалежно пов'язана з первинним результатом через 18–22 місяці стосовно смерті або НПР, тільки смерть або НПР⁵⁰. У цій когорті група NoРТх мала вищі середні показники МТ і ГВ, а також частоту кесаревого розтину, і, швидше за все, там були матері з нижчим освітнім рівнем. Аналіз підгруп на основі МТ показав тенденцію до більш високої смертності для немовлят з МТ від 501 до 750 для групи NoРТх проти РТх (47 проти 36 %, відношення шансів [OR] 0,58, 95% ДІ 0,32-1,04).

Техніка та джерела світла — у нашому центрі використовуються прилади з синіми світлодіодами (LED), оскільки вони найбільш ефективні для зниження рівня ЗБ у недоношених дітей. Це було проілюстровано в дослідженні Національного інституту здоров'я дітей та розвитку людини (NICHD), у якому порівнювали пристрої фототерапії у надзвичайно недоношених немовлят. Повідомляли, що абсолютне та відносне зниження рівнів ЗБ протягом перших 24 годин терапії було найбільшим для пристроїв із синіми світлодіодами (2,2 мг/дл, 22 відсотки), а потім - галогенні прожектори (1,7 мг/дл, 19 відсотків), люмінесцентні лампи (1,3 мг/дл, 8 відсотків) і ковдри (0,8 мг/дл, 1 відсоток)⁵¹.

Циклічна проти безперервної фототерапії — через занепокоєння, що фототерапія може сприяти підвищенню смертності немовлят з ЕММТ, було запропоновано, що циклічна терапія в порівнянні з безперервною фототерапією зменшить вплив фототерапії, тим самим зменшуючи побічні ефекти, пов'язані з тривалим впливом світла, і все ще адекватно контроль і зниження рівня ЗБ. У багатоцентровому дослідженні немовлят з ЕММТ повідомлялося, що циклічна фототерапія (≥ 15 хв/год) порівняно з безперервною фототерапією зменшувала вплив фототерапії (34 проти 72 годин, скоригована різниця -40 годин, 95% ДІ -45 до -32 годин) з незначним збільшенням середнього піку ЗБ (7,1 проти 6,4 мг/дл (121 проти 109 мкмоль/л), скоригована різниця 0,7 мг/дл, 95% ДІ 0,4–1,1 мг/дл (12 мкмоль/л, 95% ДІ 7–19))⁵². У підгрупи пацієнтів не було різниці в латентності хвилі V слухових потенціалів стовбура мозку (BAER) перед випискою між двома схемами лікування. На основі цих результатів плануються майбутні більш масштабні випробування, щоб визначити, чи покращить циклічна фототерапія виживання без подальшого НПР у немовлят з ЕММТ.

Профілактична фототерапія — ми рекомендуємо не проводити профілактичну фототерапію з огляду на потенційний ризик, пов'язаний із фототерапією. Хоча є деякі дані, які свідчать про те, що профілактична фототерапія запобігає гіпербілірубінемії⁵³, профілактичне використання непотрібно піддаватиме фототерапії деяких недоношених дітей, які в іншому випадку ніколи б не потребували фототерапії і потенційно призвели до збільшення витрат і потенційних несприятливих наслідків для недоношених дітей.

Коментар робочої групи: Профілактична фототерапія не рекомендується.

Обмінне переливання — на основі доказів дані про показання до обмінного переливання ще більш мізерні, ніж дані для фототерапії у немовлят з ГВ <35

тижнів. Інформація про ефективність обмінного переливання екстраполюється з даних спостережень за доношеними немовлятами.

Резюме та рекомендації

Клінічне значення: Ризик неврологічної дисфункції, спричиненої білірубінном. Немовлята, які піддаються впливу підвищеного рівня загального білірубіну в сироватці/плазмі (ЗБ) (гіпербілірубінемія), знаходяться в групі ризику неврологічної дисфункції, спричиненої білірубінном (НДСБ). Недоношені діти, порівняно з доношеними, виявляються більш вразливими до НДСБ при нижчих рівнях ЗБ. Крім того, гіпербілірубінемія у недоношених дітей є більш поширеною та тривалою, ніж у доношених дітей, через незрілість їхніх еритроцитів, печінки та шлунково-кишкового тракту.

Скринінг – Скринінг на гіпербілірубінемію заснований на тому, що виявлення та зниження рівня ЗБ зменшить ризик НДСБ. ЗБ є найчастішим клінічним лабораторним тестом, який використовується для оцінки гіпербілірубінемії новонароджених, і є нашим найкращим вибором у нашому центрі для скринінгу недоношених дітей. Ми обстежуємо всіх пацієнтів, які поступили до відділення інтенсивної терапії новонароджених протягом перших 24 годин життя, з подальшим тестуванням кожні 24 години. Частота тестування збільшується в міру наближення рівня ЗБ до порогів для втручання.

Клінічні прояви – клінічні ознаки гіпербілірубінемії зумовлені відкладенням білірубіну в шкірі (жовтяниця) і мозку.

Жовтяниця – це жовтувате забарвлення шкіри, підшкірної клітковини та/або кон'юнктиви (як показано на склерах), викликане відкладенням білірубіну.

У недоношених дітей з ГВ <35 тижнів гестаційного віку гострі неврологічні ознаки (наприклад, гіпертонус, дратівливість, поза, вигин і судоми), які зазвичай спостерігаються у більш зрілих новонароджених, зазвичай не спостерігаються. Недоношені діти можуть мати лише мінімальні ознаки повторного апное, періодичного дихання або епізодів десатурації киснем, які можуть бути замасковані у немовлят на штучній вентиляції легень. Автоматизована реакція, викликана стовбуром мозку (AABR) може виявити гостру оборотну слухову дисфункцію, спричинену білірубінном.

Хронічна білірубінова енцефалопатія (ХБЕ, раніше іменована як ядерна жовтяниця) є хронічною формою НДСБ, пов'язаною з постійними неврологічними наслідками. Клінічні прояви ХБЕ у недоношених дітей подібні до тих, що спостерігаються у доношених дітей, і включають хореоатетодний церебральний параліч, нейросенсорну втрату слуху, відхилення погляду вгору та дисплазію емалі молочних зубів.

Втручання – фототерапія та обмінне переливання є ефективними заходами, які знижують рівень ЗБ, але можуть мати значні ускладнення.

Підхід до лікування – пороговий рівень ЗБ, який може передбачати неврологічні наслідки у недоношених дітей, ще не визначено. Як наслідок, немає консенсусу щодо того, як найкраще лікувати гіпербілірубінемію у немовлят з ГВ <35 тижнів через неможливість визначити прогностичний поріг ЗБ для розвитку несприятливих результатів та потенційні занепокоєння щодо побічних ефектів терапії.

Фототерапія – у недоношених дітей з ГВ до 35 тижнів і віком менше семи днів ми пропонуємо використовувати підхід, заснований на ГВ, а не на масі тіла при народженні (МТ) для початку фототерапії (**Ступінь 2С**). Хоча існує ряд підходів, заснованих на досвіді, розроблених експертами в цій галузі, які базуються на рівнях ЗБ, стратифікованих за МТ, ми використовуємо наступні порогові рівні ЗБ для початку фототерапії на основі ГВ:

- ГВ <28 тиж – ЗБ >5 мг/дл (86 мкмоль/л)
- ГВ 28–29 тиж – ЗБ 6–8 мг/дл (103–137 мкмоль/л)
- ГВ 30–31 тиж – ЗБ 8–10 мг/дл (137–171 мкмоль/л)
- ГВ 32–33 тиж – ЗБ 10–12 мг/дл (171–205 мкмоль/л)
- ГВ >34 тиж – ЗБ 12–14 мг/дл (205–239 мкмоль/л)

Обмінне переливання – у недоношених дітей з ГВ до 35 тижнів ми пропонуємо використовувати обмінне переливання для пацієнтів, які не реагують на інтенсивну фототерапію, коли пороговий рівень ЗБ перевищує відповідний рівень (**2С клас**). Ми розглядаємо обмінне переливання будь-якій дитині з ЗБ, який перевищує здатність доступної фототерапії ефективно знизити рівень ЗБ (наприклад, рівень ЗБ на >5 мг/дл (86 мкмоль/л) перевищує значення, що використовуються для початку фототерапії) або у яких клінічна користь від обмінного переливання перевищує потенційні ризики.

Коментар робочої групи: Для визначення показань для ФТ та ОПК у недоношених дітей слід використовувати номограми Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.

Список літератури

1. Bhutani VK, Wong R. Bilirubin-induced neurologic dysfunction (НДСБ). Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:1.
2. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Perinatol 2011; 35:101.
3. Good WV, Hou C. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:37.
4. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:42.
5. Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:20.
6. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:52.
7. Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. Clin Perinatol 2016; 43:297.
8. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F455.
9. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. Pediatr Res 2013; 74 Suppl 1:86.
10. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2003; 112:773.
11. Moll M, Goelz R, Naegel T, et al. Are recommended phototherapy thresholds safe enough for extremely low birth weight (EMMT) infants? A report on 2 EMMT infants with kernicterus despite only moderate hyperbilirubinemia. Neonatology 2011; 99:90.
12. Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. Pediatrics 2003; 112:1256.
13. Coenraad S, Goedegebure A, van Goudoever JB, Hoeve LJ. Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls. Laryngoscope 2011; 121:852.
14. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. N Engl J Med 2008; 359:1885.
15. Tyson JE, Pedroza C, Langer J, et al. Does aggressive phototherapy increase mortality while decreasing profound impairment among the smallest and sickest newborns? J Perinatol 2012; 32:677.
16. Amin SB, Wang H. Bilirubin Albumin Binding and Unbound Unconjugated Hyperbilirubinemia in Premature Infants. J Pediatr 2018; 192:47.
17. Kim MH, Yoon JJ, Sher J, Brown AK. Lack of predictive indices in kernicterus: a comparison of clinical and pathologic factors in infants with or without kernicterus. Pediatrics 1980; 66:852.

18. Hulzebos CV, Dijk PH, van Imhoff DE, et al. The bilirubin/albumin ratio in the management of hyperbilirubinemia in preterm infants to improve neurodevelopmental outcome: a randomized controlled trial--BARTrial. *PLoS One* 2014; 9:e99466.
19. Palma JP, Arain YH. Development of a Web-Based Decision Support Tool to Operationalize and Optimize Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2016; 43:375.
20. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32:660.
21. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. *Clin Perinatol* 2013; 40:679.
22. Naik G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 132:871.
23. Maisels MJ, Coffey MP, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in newborns <35 weeks' gestation. *J Perinatol* 2015; 35:739.
24. Arman D, Topcuoglu S, Gürsoy T, et al. The accuracy of transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. *J Perinatol* 2020; 40:212.
25. Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, et al. Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry. *J Pediatr* 2016; 168:77.
26. Bhatt DR, Kristensen-Cabrera AI, Lee HC, et al. Transcutaneous bilirubinometer use and practices surrounding jaundice in 150 California newborn intensive care units. *J Perinatol* 2018; 38:1532.
27. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, et al. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006; 117:474.
28. Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34:642.
29. Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, et al. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F384.
30. Oh W, Stevenson DK, Tyson JE, et al. Influence of clinical status on the association between plasma total and unbound bilirubin and death or adverse neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatr* 2010; 99:673.
31. Ahlfors CE, Amin SB, Parker AE. Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse newborn population. *J Perinatol* 2009; 29:305.
32. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93:488.
33. Hulzebos CV, van Dommelen P, Verkerk PH, et al. Evaluation of treatment thresholds for unconjugated hyperbilirubinemia in preterm infants: effects on serum bilirubin and on hearing loss? *PLoS One* 2013; 8:e62858.
34. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123:e1052.
35. Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Kernicterus in sick and preterm infants (1999-2002): a need for an effective preventive approach. *Semin Perinatol* 2004; 28:319.
36. CROSSE VM, MEYER TC, GERRARD JW. Kernicterus and prematurity. *Arch Dis Child* 1955; 30:501.
37. Singh A, Francis HW, Smith PB, et al. Association between Hyperbilirubinemia and Hearing Screen Failure in the Neonatal Intensive Care Unit in Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2021; 231:68.
38. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Advanced Acute Bilirubin Encephalopathy Highlight Dentato-Thalamo-Cortical Pathways. *J Pediatr* 2016; 174:260.

39. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297.
40. Lee KS, Brtnner LM. Management of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. *Semin Liver Dis* 1983; 3:52.
41. Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75:393.
42. Maisels MJ. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 6th ed, Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
43. Ives NK. Neonatal jaundice. In: Textbook of Neonatology, 3rd ed, Rennie JM (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh 2005. p.675.
44. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F459.
45. Arnold C, Tyson JE, Castillo Cuadrado ME, et al. Cycled phototherapy: A safer effective treatment for small premature infants with hyperbilirubinemia. E-PAS2015:1582.605. Presented at the 2015 Pediatric Academic Society Meeting. www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS15L1_1582.605 (Accessed on August 26, 2015).
46. Arnold C, Pedroza C, Tyson JE. Phototherapy in EMMT newborns: does it work? Is it safe? The evidence from randomized clinical trials. *Semin Perinatol* 2014; 38:452.
47. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr* 2011; 100:499.
48. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Blaghen PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007; 120:27.
49. Maisels MJ. Phototherapy--traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1:S93.
50. Hintz SR, Stevenson DK, Yao Q, et al. Is phototherapy exposure associated with better or worse outcomes in 501- to 1000-g-birth-weight infants? *Acta Paediatr* 2011; 100:960.
51. Morris BH, Tyson JE, Stevenson DK, et al. Efficacy of phototherapy devices and outcomes among extremely low birth weight infants: multi-center observational study. *J Perinatol* 2013; 33:126.
52. Arnold C, Tyson JE, Pedroza C, et al. Cycled Phototherapy Dose-Frequency Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2020; 174:649.
53. Okwundu CI, Okoromah CA, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD007966.

Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: скринінг

Автори: Рональд Дж Вонг, ВАВінод К. Бутані, доктор медичних наук, FAAP

Вступ. Майже у всіх новонароджених рівень загального білірубину в сироватці або плазмі (ЗБС) перевищує 1 мг/дл (17,1 мкмоль/л), що є верхньою межею норми для дорослих. Зі збільшенням рівня ЗБС може розвинути жовтяниця новонароджених, яка помітна у вигляді видимого жовтуватого забарвлення шкіри та/або кон'юнктиви (як показано на склерах), спричиненого відкладенням білірубину. Доношені та пізні недоношені (гестаційний вік (ГВ) ≥ 35 тижнів) із ЗБС >25 мг/дл (428 мкмоль/л) або «важкою» гіпербілірубінемією піддаються ризику розвитку неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ), яка виникає, коли білірубін проникає через гематоенцефалічний бар'єр і зв'язується з тканиною мозку. Таким чином, це стандарт лікування для виявлення

немовлят із ризиком тяжкої гіпербілірубінемії та надання своєчасної та відповідної профілактичної терапії, якщо це необхідно.

Визначення

Хоча серед експертів у цій галузі немає консенсусу щодо визначення клінічної значущості різних рівнів загального білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБ) для доношених і пізніх недоношених дітей, автори використовують наступні визначення в цій темі на основі свого досвіду.

- Доброякісна гіпербілірубінемія новонароджених – це транзиторне і нормальне підвищення рівня ЗБ, яке виникає майже у всіх новонароджених, яке також називають «фізіологічною жовтяницею».

- Значна гіпербілірубінемія новонароджених у немовлят ≥ 35 тижнів гестаційного віку (ГВ) визначається як ЗБ > 95 -го перцентилу на годинній номограмі Бутані.

- Важка гіпербілірубінемія новонароджених визначається як ЗБ > 25 мг/дл (428 мкмоль/л). Це пов'язано з підвищеним ризиком розвитку неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ).

- Надмірна гіпербілірубінемія новонароджених визначається як ЗБ > 30 мг/дл (513 мкмоль/л). Це пов'язано зі значним підвищеним ризиком розвитку нейротоксичності, спричиненої білірубіном, та ймовірністю ядерної жовтяниці.

- Неврологічна дисфункція, спричинена білірубіном (НДСБ) – це синдром, який спричиняється пошкодженням мозку внаслідок дії вільного (або незв'язаного) білірубіну (НБ), який проходить гематоенцефалічний бар'єр і зв'язується з тканиною мозку, про що свідчать як молекулярні, так і цитологічні пошкодження клітини мозку.)

Важкі прояви НДСБ можуть бути викликані фактичними структурними пошкодженнями, які проявляються як:

- Гостра білірубінова енцефалопатія (ГБЕ) – це термін, який використовується для опису гострих клінічних проявів ядерної жовтяниці

- Хронічна білірубінова енцефалопатія (ХБЕ) є терміном, який використовується для опису хронічних і постійних постжовтяничних наслідків надзвичайної гіпербілірубінемії.

Коментар робочої групи: Номограма Бутані не використовується для оцінки стану новонароджених дітей у вітчизняному клінічному протоколі.

Наслідки гіпербілірубінемії

Неврологічна дисфункція, спричинена білірубіном. Дані спостережень у новонароджених повідомляють про головне ускладнення підвищення рівня загального білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБ) (гіпербілірубінемія) є компонентом спектру нейротоксичності, пов'язаної з білірубіном, відомої як білірубін-індукована неврологічна дисфункція (НДСБ). Пошкодження виникає, коли некон'югований білірубін, який не зв'язується з альбуміном (також відомий як «вільний» або «незв'язаний білірубін» або НБ), перетинає гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в мозок і викликає ушкодження мозку. НДСБ проявляється у вигляді ряду аномальних неврологічних ознак^{2,3} у зоровокортикальних шляхах⁴, порушень сенсоневрального слуху⁵, пропріоцепції (що призводить до аномалій ходи)⁶, мови⁷. Хронічна білірубінова енцефалопатія (ХБЕ) є прогресуючою та надзвичайно хронічною формою НДСБ, пов'язаною з постійними неврологічними наслідками, такими як хореоатетодний церебральний параліч, аномалії погляду вгору, дисплазія емалі молочних зубів і сенсоневральна глухота.

Два досягнення в галузі медичної допомоги наприкінці 1960-х років вплинули на лікування гіпербілірубінемії та змінили пов'язані з цим захворюваність та смертність. Вони включають широке застосування імуноглобуліну Rh(D) для резус-негативних матерів, що різко знизило захворюваність Rh-ізоімунною гемолітичною хворобою новонароджених, а

також впровадження фототерапії, що значно знизило потребу в обмінних переливаннях та ризик розвитку важких захворювань та екстремальної гіпербілірубінемії. Таким чином, ризик розвитку ХБЕ у немовляти був знижений з піку в 1950-х до 1970-х років. Тим не менш, поодинокі випадки ХБЕ, стан, якому можна було б запобігти, продовжують реєструватися, незважаючи на виконання практичних рекомендацій⁸⁻¹³. Зокрема, немовлята з гемолітичною хворобою (наприклад, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [G6PD]) піддаються ризику розвитку тяжкої гіпербілірубінемії^{1,13-15}.

Незважаючи на досягнення в області лікування, спрямованого на зниження рівня ХБЕ (kernicterus), ХБЕ все ще спостерігається з оцінюваним ризиком розвитку за допомогою скринінгових рівнів ЗБ на основі даних населення з розвинутих країн (наприклад, країн з високим рівнем доходу), як показано нижче¹⁶⁻¹⁸:

- ЗБ >20 та ≤25 мг/дл (342 та 428 мкмоль/л) – Ризик незначний.
- ЗБ >25 і ≤30 мг/дл (428 і 513 мкмоль/л) – 6 %
- ЗБ >30 і ≤35 мг/дл (513 і 599 мкмоль/л) – від 14 до 25 %
- ЗБ >35 мг/дл (599 мкмоль/л) – майже у всіх немовлят будуть ознаки ядерної жовтяниці

СКРИНІНГ НА ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЮ

Цілі. Метою скринінгу перед випискою є виявлення новонароджених з групи ризику та запобігання смертності та захворюваності в дитинстві через тяжку гіпербілірубінемію. Коли новонароджені обстежуються, контролюються та лікуються належним чином і своєчасно, майже всі немовлята з гіпербілірубінемією, навіть ті з факторами ризику (таблиця 1), матимуть доброякісні наслідки та не матимуть побічних ефектів неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ). (Див. «Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: епідеміологія та клінічні прояви», розділ «Фактори ризику»).

Таблиця 1.

Фактори ризику розвитку тяжкої гіпербілірубінемії у немовлят 35 і більше тижнів вагітності (у порядку важливості)

Основні фактори ризику	
Рівень ЗБС або ТкБ у зоні високого ризику	
У перші 24 години спостерігається жовтяниця	
Несумісність групи крові з позитивним прямим антиглобуліновим тестом, інша відома гемолітична хвороба (наприклад, дефіцит G6PD), підвищення ЕТСОс	
Термін вагітності 35-36 тижнів	
Попередній брат і сестра отримували фототерапію	
Кефалогематома або значний синець	
Виключне грудне вигодовування, особливо якщо годування проходить погано і втрата ваги є надмірною	
Східноазіатська раса*	
Незначні фактори ризику	
Рівень ЗБ або ТкБ у зоні високого проміжного ризику	
Термін вагітності 37-38 тижнів	
Перед випискою спостерігається жовтяниця	

Попередній брат із жовтяницею
Макросомне немовля у матері з цукровим діабетом
Вік матері ≥ 25 років
Чоловіча стать
Знижений ризик (ці фактори пов'язані зі зниженням ризику значної жовтяниці, перераховані в порядку зменшення важливості)
Рівень ЗБ або ТкБ в зоні низького ризику
Термін вагітності ≥ 41 тиждень
Ексклюзивне годування з пляшечки
Чорна раса*
Виписка з лікарні через 72 години

ТБ: загальний сироватковий або плазмовий білірубін; ТкБ: черезшкірний білірубін; G6PD: глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; ЕТСОс: концентрація чадного газу в кінці вдиху.

* Раса згідно з описом матері.

Відтворено з дозволу Педіатрії, Vol. 114, сторінки 297-316, Авторське право © 2004 AAR.

Скринінговий підхід — щоб запобігти розвитку тяжкої гіпербілірубінемії, ми використовуємо систематичний підхід для виявлення та лікування немовлят із груп ризику¹⁹. Наш підхід до скринінгу доношених та пізніх недоношених дітей (гестаційний вік (ГВ) >35 тижнів) узгоджується з клінічною практикою Американської академії педіатрії (AAP) та Національного інституту здоров'я та клінічної майстерності Великобританії (рекомендації NICE)^{1,19,20}. Запровадження цього типу систематичного скринінгу знижує ризик тяжкої гіпербілірубінемії у немовлят^{19,21-23}.

У нашому центрі скринінг складається з:

- Клінічної оцінки всіх немовлят щодо фізичної наявності жовтяниці та додаткових факторів ризику гіпербілірубінемії (таблиця 1).

- Універсальне вимірювання білірубіну відповідає оновленим рекомендаціям Американської академії педіатрії (AAP) 2009 року, оскільки фізична наявність жовтяниці сама по собі є неоптимальним інструментом скринінгу¹⁹. У нашому центрі скринінг проводиться шляхом вимірювання рівня загального білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБ) під час рутинного метаболічного скринінгу у всіх немовлят перед випискою. В якості альтернативи можна використовувати трансшкірний скринінг білірубіну (ТкБ).

- Відповідне спостереження на основі оцінки ризику та віку дитини на момент виписки може визначити прогресування гіпербілірубінемії протягом першого тижня життя.

Ведення під час госпіталізації новонародженого після пологів залежить від результатів скринінгу:

- Критерії виконання для втручання або подальшої оцінки – немовлята із значеннями ЗБС ≥ 95 -й перцентиль піддаються ризику розвитку тяжкої гіпербілірубінемії та, можливо, неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ), якщо своєчасне лікування не проводиться. Для цих немовлят з групи ризику надається додаткове обстеження для визначення основної етіології гіпербілірубінемії, подальший моніторинг рівня ЗБ та, можливо, терапія для запобігання або лікування тяжкої гіпербілірубінемії. Немовлят, яким необхідне втручання для запобігання або лікування гіпербілірубінемії, можна визначити за допомогою калькулятора оцінки гіпербілірубінемії новонароджених.

- Критерії не для втручання – для немовлят, які не відповідають вимогам для втручання, ця оцінка також може керувати харчуванням і лактацією, плануванням виписки та подальшим спостереженням.

- Подальше спостереження – терміни наступних прийомів залежать від віку дитини на момент виписки та від наявності факторів ризику гіпербілірубінемії. Якщо відповідне спостереження неможливо організувати, ми відкладаємо виписку до тих пір, поки немовля не досягне 72-годинного віку, періоду найбільшого ризику розвитку гіпербілірубінемії. Під час наступного прийому потреба в подальшому вимірюванні ЗБ ґрунтується на зовнішньому вигляді немовляти та анамнезі (наприклад, прогресування жовтяниці, стан гідратації, достатність споживання та вага відносно його/її ваги, щоб орієнтуватися ведення лактації).

- Критерії госпіталізації. Необхідність госпіталізації ґрунтується на ймовірності розвитку рівня ЗБС, що відповідає порогу для початку фототерапії, та наявності чи відсутності додаткових факторів ризику.

Клінічна оцінка — Клінічна оцінка складається з рутинного огляду новонародженого щодо виникнення та прогресування жовтяниці під час перебування в стаціонарі та визначення наявності факторів ризику тяжкої гіпербілірубінемії на додаток до підвищення рівня ЗБ (таблиця 1)^{24,25}.

Початок і прогресування жовтяниці. Усі доношені та пізні недоношені новонароджені повинні регулярно оцінюватися на предмет виникнення та прогресування жовтяниці, коли оцінюють життєво важливі показники під час перебування в стаціонарі як частину рутинного ведення новонароджених. Вимірювання білірубіну (ЗБС або ТкБ) слід проводити в наступних умовах при виявленні жовтяниці. Однак, оскільки візуальна оцінка не є надійним показником ступеня гіпербілірубінемії, низький поріг для вимірювання білірубіну є доцільним^{24,25}. Вимірювання білірубіну необхідно проводити в наступних випадках:

- Будь-яка дитина, у якої розвивається жовтяниця до 24-годинного віку.
- Будь-яка дитина віком старше 24 годин, коли жовтяниця здається надмірною для віку (наприклад, жовтяниця нижче рівня пупка).
- Неможливість усунення жовтяниці після семиденного віку у немовлят на штучному вигодовуванні або через 10-14 днів у немовлят на грудному вигодовуванні²⁶.
- У немовлят, які все ще страждають жовтяницею у віці двох тижнів, необхідно виміряти прямий або кон'югований білірубін.

Коментар робочої групи: Робоча група підтримує рекомендацію щодо необхідності визначення ЗБС у вищезначених групах.

Оцінка ризику — перед випискою кожному дитину слід оцінити на предмет ризику розвитку подальшої тяжкої гіпербілірубінемії (таблиця 1). Як зазначалося вище, комбінація оцінки ризику та універсального скринінгу білірубіну забезпечує найбільш точний прогноз тяжкої гіпербілірубінемії (ЗБ >20 мг/дл [342 мкмоль/л]) (таблиця 1).

Крім підвищеного рівня ЗБС, основні фактори ризику включають:

- ГВ від 35 до 36 тижнів
- Неоптимальне споживання молока при виключно грудному вигодовуванні
- Гемолітична хвороба
- Значні синці (наприклад, кефалогематома від родової травми)
- Брат і сестра, які отримували фототерапію
- Представники Східної Азії та певних етнічних груп з високим ризиком дефіциту G6PD

Тест на білірубін. Вимірювання білірубіну у немовлят перед випискою допомагає виявити тих, у кого є ризик розвитку тяжкої гіпербілірубінемії. У нашому центрі всі немовлята проходять тестування (універсальний скринінг), а в інших закладах селективний

скринінг проводиться на основі клінічних даних жовтяниці та виявлення додаткових факторів ризику гіпербілірубінемії.

Скринінг білірубину можна проводити за допомогою вимірювання ЗБ або ТкБ. Значення ЗБ і ТкБ порівнюються з віковими перцентильними номограмами на основі віку новонародженого, щоб визначити, чи є у немовляти гіпербілірубінемія (і ступінь тяжкості) чи є у немовляти ризик розвитку тяжкої гіпербілірубінемії.

Рекомендований універсальний скринінг — експертна група неонатологів і педіатрів, включаючи авторів, рекомендувала універсальний скринінг білірубину перед випискою для виявлення немовлят з високим ризиком розвитку тяжкої гіпербілірубінемії на основі великих когортних обсерваційних досліджень, які показують, що універсальний скринінг знизив захворюваність тяжкою гіпербілірубінемією^{1,8,27-29}. Альтернативним підходом до універсального тесту на білірубин є селективний скринінг, при якому необхідність дослідження білірубину ґрунтується на клінічному судженні через наявність жовтяниці та/або клінічних факторів ризику (таблиця 1). Однак ми рекомендуємо проводити універсальний скринінг відповідно до рекомендацій ААР, оскільки є переконливі докази того, що універсальний скринінг у порівнянні з селективним скринінгом знижує ризик тяжкої гіпербілірубінемії. У нашому центрі універсальний скринінг білірубину за допомогою вимірювання ЗБу проводиться під час рутинного метаболічного скринінгу у всіх немовлят перед випискою.

Прийняття універсального скринінгу на гіпербілірубінемію, однак, було обмежене через занепокоєння щодо вартості та необхідності додаткового забору крові³⁰. У деяких установах вимірювання ТкБ використовуються для скринінгу всіх доношених і пізніх недоношених дітей перед випискою, оскільки вони зменшують потребу у флеботомії, зменшують витрати на лабораторію і, схоже, є настільки ж ефективними, як і ЗБС, як інструмент скринінгу для виявлення тяжкої гіпербілірубінемії^{27,31-33}. Хоча ТкБ можна використовувати для немовлят усіх етнічних груп, він не замінює вимірювання ЗБС, особливо коли розглядаються терапевтичні заходи.

Тим не менш, дані спостережень, отримані від великих когорт, порівнюючи універсальні та селективні стратегії оцінки ризику, які використовуються для скринінгу гіпербілірубінемії новонароджених, показали, що універсальний скринінг був кращим у зниженні ризику тяжкої гіпербілірубінемії наступним чином:

- У великому ретроспективному дослідженні пізніх недоношених і доношених дітей частота гіпербілірубінемії, що перевищує рекомендований ААР поріг ЗБС для обмінного переливання крові, була нижчою в пологових установах, де впроваджено універсальний скринінг порівняно з установами без універсального скринінгу (0,17 проти 0,45%)²⁷.

- У великому багатоцентровому дослідженні як захворюваність тяжкою (ЗБ >20 мг/дл, 342 мкмоль/л), так і екстремальною (ЗБ >25 мг/дл, 428 мкмоль/л) гіпербілірубінемією зменшилася після проведення універсального скринінгу порівняно з попереднім (реалізація історичних засобів контролю)³⁴. Крім того, після впровадження універсального скринінгу знизився рівень повторних госпіталізацій з приводу жовтяниці новонароджених.

Спеціальна група з профілактичних послуг США у 2009 році, Консультативний комітет зі спадкових захворювань у новонароджених і дітей у 2012 році та Американська академія сімейних лікарів у 2014 році прийшли до висновку, що немає достатніх доказів того, що універсальний скринінг є виправданим, оскільки його бракує. прямих доказів того, що скринінг зменшує кількість ядерної жовтяниці³⁵⁻³⁷. Однак, враховуючи проблеми селективного скринінгу, ми, а також інші експерти в цій галузі продовжуємо виступати за універсальний скринінг на основі даних, що демонструють зв'язок між тяжкою гіпербілірубінемією та прогресуючим ступенем тяжкості НДСБ^{38,39}.

Подальше спостереження — незалежно від того, чи проводиться універсальний або селективний скринінг білірубину, відповідне спостереження після виписки є важливим, особливо у немовлят, виписаних до 48 годин життя, оскільки рівень ЗБ рідко досягає свого піку до цього віку. Під час виписки призначається повторний прийом, і сім'я отримує

інформацію та письмові інструкції щодо жовтяниці, а також інструкції щодо того, коли і до кого звертатися з медичних питань (наприклад, жовтяниця та адекватність годування)¹. Під час подальшого спостереження оцінюють поточну вагу дитини та її відсоток від ваги при народженні, адекватність споживання, характер сечовипускання та перехід кольору калу, а також наявність або відсутність жовтяниці^{1,19,40}. Необхідність подальшого вимірювання ЗБ залежить від зовнішнього вигляду немовляти, історії хвороби (зміна ваги та споживання їжі), наявності факторів ризику гіпербілірубінемії, особливо ГВ та рівня ЗБ перед випискою. Важливо, що у немовлят із рівнем ЗБ в зоні низького ризику за віком у години все ще є потенціал для розвитку значної гіпербілірубінемії. Це було показано в ізраїльському дослідженні 25 439 новонароджених, у якому 0,6 % когорти було повторно госпіталізовано з приводу гіпербілірубінемії (середній рівень ЗБ = 18,7 мг/дл [320 мікромоль/л])⁴¹. З цих 143 пацієнтів 6 мали передвиписний ЗБ у зоні низького ризику та 46 у зоні середнього низького ризику. Ці результати демонструють важливість своєчасного спостереження після виписки навіть для немовлят, у яких під час пологової госпіталізації було визначено низький ризик розвитку клінічно значущої гіпербілірубінемії.

Навіть під час подальшого спостереження після виписки клініцисти повинні пам'ятати про фактори ризику гіпербілірубінемії, оскільки нерозпізнаний дефіцит G6PD, спадкові причини розладів еритроцитів і відсутність скринінгу на поліморфізм УГТ можуть сприяти стійкій або повторюваній некон'югованій гіпербілірубінемії після віку 7 днів.

Терміни спостереження — терміни спостереження залежать від віку пацієнта на момент виписки та наявності основних факторів ризику гіпербілірубінемії. Рівень ЗБ зазвичай досягає піку між 72 і 96 годинами у білих і чорних доношених дітей, а потім у інших (наприклад, азіатських і недоношених дітей)^{42,43}. Немовлята, яких виписали до очікуваного піку ЗБ, потребують подальшого спостереження протягом цього пікового періоду, щоб оцінити наявність жовтяниці та вирішити, чи потрібне вимірювання ЗБС. Немовлят, яких виписали до 72 годин, слід оглянути протягом двох днів після виписки. Загалом, для немовлят, народжених до 38 тижнів вагітності та/або мають додаткові фактори ризику тяжкої гіпербілірубінемії, потрібне більш раннє спостереження¹⁹.

Нижче наведено наш підхід до відповідного подальшого спостереження на основі процентиля номограми початкового скринінгового рівня білірубину (Фігура 1), ГВ та чи присутні додаткові фактори ризику (таблиця 1)¹⁹:

- Немовлята від 35 до 37 тиж ГВ з додатковими факторами ризику:
 - Скринінг на ЗБ > 95 -го перцентилля – Залишайтеся в стаціонарі та контрольне вимірювання ЗБ через чотири-вісім годин.
 - Скринінг на ЗБ між 75 -м і 95 -м перцентилем – Залишайтеся в лікарні та продовжіть вимірювання ЗБ через 4-24 год.
 - Скринінг на ЗБ <75-й перцентилля – Потенційна виписка. У разі виписки до 72 годин життя, обов'язкове контрольне відвідування протягом 48 годин після виписки з вимірюванням ЗБ.
- Немовлята від 35 до 37 тиж ГВ без додаткових факторів ризику:
 - Скринінг на ЗБ > 95-го перцентилля – Залишайтеся в лікарні та контрольне вимірювання ЗБ через 4-24 год.
 - Скринінг на ЗБ між 75 -м і 95-м перцентилем – Залишайтеся в лікарні та продовжте вимірювання ЗБ протягом 24 год.
 - Скринінг на ЗБ <75-й перцентилля – Потенційна виписка. У разі виписки до 72 годин життя, обов'язкове контрольне відвідування протягом 48 годин після виписки з вимірюванням ЗБ.
- Немовлята старше 38 тиж ГВ з додатковими факторами ризику:
 - Скринінг на ЗБ > 95-го перцентилля – Залишайтеся в лікарні та контрольне вимірювання ЗБ через 4-24 год.
 - Скринінг на ЗБ між 75-м і 95-м перцентилем – Залишайтеся в лікарні та продовжте вимірювання ЗБ протягом 24 год.

- Скринінг на ЗБ <75-й процентиля – Потенційна виписка. У разі виписки до 72 годин життя, обов'язкове контрольне відвідування протягом 48 годин після виписки з вимірюванням ЗБ.

- Немовлята >38 тижнів ГВ без додаткових факторів ризику:

- Скринінг на ЗБ > 95-го перцентиліа – Залишайтеся в лікарні та контрольне вимірювання ЗБ через 4-24 години.

- Скринінг на ЗБ між 75 -м і 95-м перцентилем – Залишайтеся в лікарні та продовжте вимірювання ЗБ протягом 24 годин.

- Скринінг на ЗБ <75-й процентиля – Потенційна виписка. У разі виписки до 72 годин життя, контрольне відвідування протягом 48 годин після виписки та оцінка визначають необхідність подальшого вимірювання ЗБ. Додаткове тестування на ЗБ показано, якщо в анамнезі є недостатнє споживання рідини (наприклад, мало мокрих підгузників) або погане годування, постійна втрата ваги або поява жовтяниці під час фізикального огляду.

Визначити необхідність подальшого спостереження особливо складно, коли немовлят виписують безпосередньо перед вихідними. За цих обставин клініцисти повинні використовувати своє клінічне судження. Раннє спостереження потрібне для немовлят з кількома факторами ризику або які народилися пізно недоношеними. Наприклад, якщо у четвер або п'ятницю при виписці дитини на штучному вигодовуванні з ГВ 41 тиждень без додаткових факторів ризику, включаючи відсутність ознак жовтяниці (таблиця 1), прийнятно запланувати наступне відвідування немовляти на наступний понеділок або вівторок. З іншого боку, якщо немовля на грудному вигодовуванні з кількома факторами ризику (наприклад, передвиписний ЗБ у високо-проміжній зоні або вище, первородяща мати, ГВ <38 тижнів і виключно на грудному вигодовуванні) виписується, це немовля має бути оглянуто протягом двох днів після виписки або раніше (незалежно від вихідних чи святкових днів). Причини подальшого рішення повинні бути задокументовані ¹⁹.

Якщо відповідне спостереження неможливо організувати, виписку слід відкласти до тих пір, поки не буде забезпечено подальше спостереження або не пройде період найбільшого ризику гіпербілірубінемії (від 72 до 96 годин).

Коментар робочої групи: *Якщо відповідне спостереження неможливо організувати, виписку слід відкласти до тих пір, поки не буде забезпечено подальше спостереження або не пройде період найбільшого ризику гіпербілірубінемії.*

Вибір тесту для скринінгу білірубіну

Огляд. Золотим стандартом тесту на білірубін новонароджених є вимірювання загального білірубіну в сироватці (ЗБС) або плазмі. Однак черезшкірний білірубін (ТкБ) є розумною альтернативою, оскільки він зменшує потребу у флеботомії, зменшує витрати на лабораторію і виявляється настільки ж ефективним, як і ЗБС, як інструмент скринінгу для виявлення ризику розвитку тяжкої гіпербілірубінемії^{27,31-33}.

Значення ЗБС і ТкБ порівнюються з номограмами на основі вікових процентилів (Малюнок 1)^{8,31}. Значення ТкБ >75 -го перцентиліа на номограмі Бутані або >95 -го перцентиліа на номограмі ТкБ необхідно підтвердити вимірюванням ЗБС, оскільки значення ТкБ часто занижують ЗБС, коли ЗБС становить >12,5 мг/дл (214 мікромоль/л). У нашому центрі ми отримуємо рівень ЗБС у всіх немовлят під час скринінгу новонароджених на метаболічні порушення, таким чином усуваючи необхідність додаткового зразка крові, але не додаткові витрати, пов'язані з цим тестом.

Загальний білірубін у сироватці або плазмі (ЗБС) — ЗБС наноситься на номограму на основі вікових відсотків, розроблену для расової різноманітної популяції новонароджених немовлят, народжених у Філадельфії, яка називається номограмою Бутані (Фігура 1)⁸. У цій групі немовлят із 60-відсотковим рівнем грудного вигодовування 95-й процентиля ЗБ для доношених та пізніх недоношених дітей визначався наступним чином⁸:

- 8 мг/дл (137 мікромоль/л) у віці 24 год
- 11 мг/дл (188 мікромоль/л) у віці 36 год
- 13 мг/дл (222 мікромоль/л) у віці 48 год
- 16 мг/дл (274 мікромоль/л) у віці 72 год

Немовлята з погодинними показниками ЗБС ≥ 95 -го перцентилля мають підвищений ризик розвитку тяжкої гіпербілірубінемії. Для запобігання розвитку тяжкої гіпербілірубінемії та необхідності обмінного переливання розпочинають фототерапію. Ризик тяжкої гіпербілірубінемії та поріг для втручання на основі погодинного значення ЗБС можна визначити за допомогою калькулятора оцінки гіпербілірубінемії новонароджених.

Пацієнтам з ЗБС >95 -го перцентилля необхідне подальше вимірювання ЗБС, щоб спрямувати клінічну допомогу. Додаткова оцінка може визначити основну патологічну причину, яка піддається лікуванню або потребує більш раннього втручання.

Слід зазначити, що аналіз використання скринінгу білірубіну у більшій вибірці (421 267 новонароджених з ГВ ≥ 35 тижнів), народжених у період з 2004 по 2018 рік, підтвердив номограму Бутані 1999 року та надав докази її застосування в перші 12 годин життя⁴⁴. Це дослідження характеризувало природне прогресування та швидкість зростання ЗБ невдовзі після народження у їхніх мешканців штату, що було подібним до тих, що повідомлялося в практичних настановах ААР 2004 року¹. Прогностична здатність використання оцінки зони ризику ЗБС для подальшого розвитку значної гіпербілірубінемії, про яку повідомлялося в когортах для цього дослідження та оригінального дослідження та підтвердження нормограми Бутані²² слід додатково з'ясувати перспективно в різних групах населення.

Коментар робочої групи: Номограма Бутані не використовується для оцінки стану новонароджених дітей у вітчизняному клінічному протоколі.

Епідеміологія — значення ЗБС у новонароджених істотно різняться в різних установах через відмінності в расовому складі, гемолітичних станах або практиці грудного вигодовування. Це було проілюстровано в багатонаціональному дослідженні дев'яти центрів, розташованих у чотирьох країнах, які порівнювали показники ЗБ у новонароджених дітей. Значення ЗБС у віці 30 годин наносили на номограму Бутані⁸. Частка немовлят (≥ 35 тижнів вагітності) з ЗБ ≥ 95 -го перцентилля у віці 30 годин змінювалася наступним чином⁴⁵:

- 5 і 8 % з двох центрів у Гонконзі, Китай
- 8 і 21 % з двох центрів в Єрусалимі, Ізраїль
- 39 % з центру в Кобе, Японія
- Результати відрізнялися в чотирьох центрах у Сполучених Штатах: 6% (Клівленд, штат Огайо), 9 % (Провіденс, РІ), 10 % (Стенфорд, Каліфорнія) і 16 % (Філадельфія, Пенсильванія).

Методи вимірювання білірубіну — Для вимірювання ЗБС використовуються два основні методи. У нашому центрі скринінговий ЗБС вимірюють хімічним лабораторним аналізатором діазо-методом.

Хімічні лабораторні аналізатори використовуються в основних лабораторіях, безпосередньо вимірюють концентрацію ЗБС в цільній крові, сироватці або плазмі за допомогою хімічної реакції (діазометод) або спектрофотометрично. Основні лабораторні вимірювання білірубіну є золотим стандартом для визначення білірубіну і використовуються, як правило, для оцінки інших методів вимірювання білірубіну. Номограма на основі вікових процентилів, що використовується в загальному клінічному застосуванні та використовується в практичних настановах Американської академії педіатрії (ААР), заснована на вимірюваннях ЗБС, проведених хімічними лабораторними аналізаторами з використанням діазо-методу⁸. Для цих аналізаторів потрібен зразок крові

об'ємом приблизно 0,3 мл, що більше, ніж потрібно для спектрофотометричних методів, але все ще можна отримати за допомогою п'яtkової палички.

Повідомлялося про високі міжлабораторні та міжінструментальні мінливості вимірювань ЗБС^{46,47}. Важливо, щоб лабораторії проводили рутинне забезпечення якості та перевірку кваліфікації, оскільки зміни, включаючи повторне калібрування аналізів білірубину, можуть призвести до значних клінічних наслідків. Це було проілюстровано дослідженням, що демонструє ефекти перекалібрування комерційно доступного аналізу, що призвело до скорочення кількості фототерапії в пологовому стаціонарі та повторних госпіталізацій для фототерапії⁴⁸.

- Нехімічні фотометричні прилади вимірюють концентрацію білірубину спектрофотометрично і вимагають мінімального об'єму крові (наприклад, капілярний зразок п'яtkової палички). Багато з цих пристроїв також є аналізаторами газів крові, і, таким чином, кілька аналізів (наприклад, рН, РаО₂ та рівні натрію та кальцію) можна виміряти на одному зразку.

Вимірювання за допомогою нехімічних фотометричних приладів корелюють зі стандартом, встановленим хімічними лабораторними аналізаторами, але ці прилади менш точні при підвищеному ЗБ. При рівнях ЗБ >14,6 мг/дл (250 мікромоль/л)^{49,50} ці пристрої можуть занижувати рівень ЗБ, і значення при цих концентраціях білірубину повинні бути підтверджені стандартними основними лабораторними методами⁴⁹. У випадках, коли ЗБ наближається або перевищує 95-й перцентиль, терапію слід розпочинати, очікуючи підтверджуючих результатів від основної хімічної лабораторії.

Черезшкірний білірубін (ТкБ) — прилади ТкБ використовують багатохвильове спектральне відбиття від поверхні шкіри і можуть використовуватися для оцінки ЗБ і таким чином уникнути забору крові. Для конкретного процентиля та години життя рівні білірубину в номограмі, екстраполюваній з вимірювань ТкБ, як правило, нижчі, ніж у номограмі ЗБ³⁰. У результаті значення ТкБ, які перевищують 75-й перцентиль або значення >12,5 мг/дл (214 мікромоль/л), необхідно підтвердити за допомогою вимірювання ЗБС.

Номограми ТкБ були розроблені для різних расових та етнічних груп і регіонів світу^{31,51-62}. У кількох звітах про групи доношених та пізніх недоношених новонароджених із расовою та етнічною різноманітністю було продемонстровано тісний кореляційний зв'язок між показниками ТкБ та ЗБС^{33,63,64}. Проте систематичні огляди показали, що значення номограми ТкБ відрізняються у різних етнічних груп^{53,65}. Хоча генетичні відмінності можуть пояснити різницю в номограмах ТкБ, відмінності в дизайні дослідження (наприклад, критерії зарахування, обладнання та частота інших факторів ризику (грудне вигодовування проти штучного вигодовування) також могли сприяти відмінності в результатах. Існують також значні відмінності між різними інструментами^{66,67}. Коли ТкБ використовується клінічно як заміна ЗБС, значення нових інструментів завжди слід порівнювати з вимірюваннями ЗБС, які проводяться лабораторією, щоб забезпечити хорошу кореляцію¹⁹.

Переваги — використання скринінгу ТкБ зменшує кількість аналізів крові для визначення білірубину у немовлят з видимою жовтяницею без шкоди для виявлення немовлят зі значними показниками ЗБС (наприклад, >75-й перцентиль)⁶⁸⁻⁷¹. Використання ТкБ в умовах скринінгу в лікарнях і громадах було пов'язано зі зниженням захворюваності та повторної госпіталізації для фототерапії, а менша тривалість і швидкість фототерапії покращили скринінг і зменшили вартість^{68,70}.

Обмеження ТкБ — у наведених нижче налаштуваннях вимірювання ТкБ можуть неточно відображати рівні ЗБС. Якщо є якісь запитання щодо валідності вимірювань ТкБ, слід отримати ЗБС.

- Вимірювання ТкБ не є надійними у немовлят, які проходять фототерапію, і їх не слід використовувати в цьому випадку^{1,72,73}.

- Точність ТкБ знижується після попереднього впливу на дитину сонячного світла або фототерапії.

- ТкБ може недооцінити ЗБС, але його можна використовувати через 24 години після припинення фототерапії.

- Тестування на ТкБ може вплинути на пігментацію шкіри (воно може переоцінити ЗБ у немовлят із темнопігментованою шкірою і недооцінити ЗБС у немовлят зі слабо пігментованою шкірою)^{32,33,67,74-76}.

- Високі рівні ЗБС – при високих рівнях ЗБ (>15 мг/дл [257 мікромоль/л]) вимірювання ТкБ можуть недооцінити ЗБС^{49,77-79}. Значення в цьому діапазоні повинні бути підтверджені стандартними лабораторними методами. Тим не менш, ТкБ може замінити вимірювання ЗБС в більшості випадків, коли ЗБС становить <15 мг/дл (257 мікромоль/л)^{1,49}.

Існує також значна різниця між пристроями ТкБ, що може бути проблематично, якщо різні пристрої ТкБ використовуються в одному відділенні догляду⁸⁰. Коли в відділенні використовується кілька пристроїв, важливо, щоб для окремої дитини використовувався один і той же пристрій ТкБ для вимірювання рівнів ТкБ протягом їхнього перебування в лікарні.

Коли досліджувати ЗБС — якщо ТкБ використовується для скринінгу, підтверджуючий ЗБС слід виміряти^{19,81,82}:

- Коли ТкБ перевищує 12,5 мг/дл (214 мікромоль/л) або 75-й перцентиль на номограмі ЗБС для фототерапії

- Якщо ТкБ знаходиться в межах 3 мг/дл від порогових рівнів фототерапії

- Під час спостереження після виписки, коли ТкБ становить >12,5 мг/дл (214 мкмоль/л)

- Коли розглядається питання про терапевтичне втручання (фототерапія або обмінне переливання), терапію слід розпочати, дочекавшись підтверджуючих результатів.

- **Амбулаторні умови** — Існують обмежені дані щодо надійності та точності ТкБ у визначенні немовлят із груп ризику після госпіталізації при народженні. У результаті, перш ніж амбулаторні вимірювання ТкБ можна буде рекомендувати для рутинної допомоги, необхідні подальші дослідження для визначення його ефективності та оптимізації стандартизованих протоколів для його використання.

- В одному дослідженні 120 немовлят (середній вік 90,4 години) була хороша кореляція між ТкБ і ЗБ ($r = 0,78$)⁸³. Хоча значення ТкБ були нижчими, ніж ЗБ, ТкБ <12 мг/дл (205 мікромоль/л) завжди достовірно передбачав, що ЗБ був <15 мг/дл (257 мікромоль/л). Значення ТкБ від 13 до 14 мг/дл (222–239 мкмоль/л) так само передбачили ЗБ <17 мг/дл (291 мкмоль/л). Автори дійшли висновку, що використання ТкБ в амбулаторних умовах є безпечним і надійним скринінгом для оцінки гіпербілірубінемії у немовлят, які нещодавно виписали.

- В іншому дослідженні 87 парних вимірювань ТкБ і ЗБ у доношених дітей віком ≤8 днів середні рівні ТкБ були вищими, ніж середні показники ЗБ (15,1 проти 13,6 мг/дл [258 проти 233 мікромоль/л])⁸⁴. У порівнянні зі стаціонарними вимірюваннями, була більша варіабельність між ТкБ і ТВ при амбулаторних вимірюваннях. У цьому дослідженні чутливість ТкБ для виявлення амбулаторних немовлят з ризиком розвитку гіпербілірубінемії становила 87 %, а специфічність – 58 %. На відміну від вищезазначеного дослідження, автори дійшли висновку, що необхідні подальші дослідження для визначення ефективності амбулаторного скринінгу.

Іншими проблемами щодо використання вимірювань ТкБ в амбулаторних умовах є початкова вартість обладнання, час персоналу на навчання та виконання тесту, а також стандартизація тестування, наприклад, розташування тіла для тестування. Наприклад, вимірювання ТкБ, проведені на лобі у немовляти, яка, можливо, піддавалася впливу прямих сонячних променів, може бути не настільки надійною, як альтернативне неопромінене місце, наприклад груди.

Додаткова оцінка

Подальше тестування на ЗБС і швидкість підвищення рівня ЗБС — немовлята, у яких показники загального білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБС) ≥95-й перцентиль або є

підозра на гемолітичну хворобу, потребують подальшого вимірювання(ів) ЗБС та подальшої оцінки для визначення етіології жовтяниці.

Оцінку ЗБС слід повторити через 4-24 години залежно від віку дитини, рівня ЗБС та очікуваної швидкості зростання ЗБС. 95-й перцентиль номограми ЗБС зростає зі швидкістю 0,2 мг/дл на годину між 0 і 72 годинами життя. Збільшення ЗБС зі швидкістю $\geq 0,2$ мг/дл/год зазвичай свідчить про наявність гемолізу, що відображає збільшення вироблення білірубину, що переважає здатність немовляти достатньою мірою виводити білірубін і підвищує ризик тяжкої гіпербілірубінемії.

Додаткові тести — додаткове тестування, як правило, потрібне лише для немовлят, які відповідають критеріям фототерапії. Ці додаткові тести включають наступне¹. Для немовлят з факторами ризику розвитку тяжкої гіпербілірубінемії, такими як більш ранній гестаційний вік (35-37 тижнів), подальше діагностичне дослідження повинно включати (таблиця 1):

- Група крові та прямий або непрямий антиглобуліновий тест (Кумбса) – групу крові матері зазвичай слід знати з пренатального тестування та її можна порівняти з групою крові немовляти, щоб побачити, чи існує ймовірність ізоімунної гемолітичної хвороби плода та новонародженого (ГХПН). У новонароджених з несумісністю груп крові з матір'ю антитіла-опосередкований гемоліз можна підтвердити позитивними прямими або непрямыми антиглобуліновими тестами.

- Загальний аналіз крові та мазок – Низький рівень гемоглобіну може спостерігатися у немовлят з гемолізом (наприклад, при ГХПН) або крововтратою (наприклад, материнно-фетальна кровотеча, субгалеальна кровотеча).

- Кількість ретикулоцитів – підвищена кількість ретикулоцитів узгоджується з гемолізом (наприклад, через ГХПН).

- Вимірювання активності ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) – ми пропонуємо вимірювати активність ферменту G6PD, якщо будь-який з батьків має африканське, середземноморське або східноазіатське походження, або якщо концентрація ЗБ становить ≥ 18 мг/дл (308 мікромоль/л). У деяких центрах результати цього тестування можуть бути недоступними протягом >24–48 годин. Таким чином, якщо існує високий рівень клінічної занепокоєння щодо G6PD, батькам слід надати консультацію щодо уникання агентів, які викликають гемоліз, доки не будуть отримані лабораторні результати⁸⁵. Під час виписки з пологового будинку батьків також слід повідомити про можливість швидкого та різкого підвищення рівня ЗБ у немовляти, а також попросити їх звернутися за медичною допомогою, якщо у немовляти спостерігається збільшення ступеня видимої жовтяниці або інші проблеми симптоми (наприклад, погане годування, млявість, ненормальний плач).

- Кінцевий приплив СО з поправкою на концентрацію СО в навколишньому середовищі (ЕТСОс) – Оскільки розпад гему призводить до утворення еквімолярних кількостей білірубину та монооксиду вуглецю (СО), ЕТСОс забезпечує неінвазивну оцінку виробництва білірубину⁸⁶⁻⁹⁰. Підвищені значення ЕТСОс ($>1,7$ ppm) можуть ідентифікувати немовлят із підвищеним виробленням білірубину через посилений розпад еритроцитів (наприклад, гемоліз), яким може знадобитися додаткова оцінка, терапія або ретельний моніторинг⁹¹. В результаті ми використовуємо ЕТСОс, щоб допомогти нам підтвердити активний гемоліз у новонароджених у нашому центрі. Комерційний інструмент ЕТСОс зараз доступний і був оцінений в ряді установ як безпечний і здійснений скринінг на білірубін⁹²⁻⁹⁴.

Коментар робочої групи: Тест ЕТСОс рутинно не використовується.

- Оцінка кон'югованої (прямої) гіпербілірубінемії – фізіологічна гіпербілірубінемія не пов'язана з підвищенням рівня кон'югованого (або прямого) білірубину. Кон'югована (пряма) гіпербілірубінемія свідчить про холестаза. Якщо кон'югований (або прямий)

білірубін становить >1 мг/дл (17,1 мкмоль/л), немовля має бути обстежено для виявлення причин холестазу, включаючи атрезію жовчних шляхів, як обговорюється окремо.

Сепсис є ще однією важливою причиною кон'югованої (прямої) гіпербілірубінемії. Оцінка сепсису може бути виправданою, якщо є інші клінічні ознаки або фактори ризику неонатального сепсису.

- Інші тести. Інші тести, які не можуть бути загальнодоступними, але можуть бути корисними для прийняття управлінських рішень, включають незв'язаний білірубін і здатність зв'язування білірубину:

- Незв'язаний (непрямий) білірубін – незв'язаний (або «вільний») білірубін (НБ) з більшою ймовірністю проникає через гематоенцефалічний бар'єр і спричиняє травму мозку. Однак у новонароджених без гіпербілірубінемії більшість білірубину зазвичай зв'язується з альбуміном, що призводить до низького рівня НБ. У пацієнтів із концентрацією ЗБ >20 мг/дл здатність альбуміну зв'язувати білірубін може бути перевищена, що призводить до підвищення рівня НБ, що збільшує ризик неврологічної дисфункції, спричиненої білірубину (НДСБ). Хоча вимірювання концентрації НБ може бути більш чутливим і специфічним показником НДСБ^{95,96}, він клінічно недоступний у Північній Америці і використовується лише в умовах дослідження.

- Співвідношення білірубін/альбумін (Б/А) – співвідношення білірубину та альбуміну (Б/А) у поєднанні з вимірюванням ЗБ може служити приблизним сурогатом НБ для визначення того, чи слід розпочинати терапевтичні втручання (наприклад, обмінне переливання)^{1,97-99}. У доношених новонароджених молярне співвідношення Б/А >7 до 8 (білірубін мг/дл до альбуміну г/дл) може свідчити про те, що всі ділянки зв'язування білірубину на альбуміні зайняті. Будь-яке подальше підвищення рівня білірубину буде пов'язане з експоненціально зростаючими рівнями НБ, які можуть подолати гематобар'єр, що призведе до підвищення (невимірюного) ризику нейротоксичності¹⁰⁰.

Недоношені та хворі діти часто мають знижені концентрації сироваткового альбуміну та знижену здатність зв'язування, що призводить до більшої частки НБ для даного ЗБ порівняно зі здоровими доношеними немовлятами⁹⁸. Як наслідок, у цих пацієнтів для початку терапії використовується нижчий коефіцієнт Б/А та нижчі пороги ЗБ¹.

Інші фактори, які можуть зменшити зв'язування з альбуміном і таким чином підвищити ризик НДСБ, включають:

- Такі препарати, як сульфізоксазол, моксалактам і цефтриаксон
- Ацидоз
- Гіперкарбія

Список літератури

1. American Academy of Pediatrics SHBcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297.
2. Bhutani VK, Wong R. Bilirubin-induced neurologic dysfunction (НДСБ). Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:1.
3. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Perinatol 2011; 35:101.
4. Good WV, Hou C. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:37.
5. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:42.
6. Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:20.
7. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20:52.
8. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific

serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6.

9. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730.

10. AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001; 108:763.

11. Mah JK, Wirrell E. All is not well: the continual challenges of bilirubin encephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:273.

12. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, et al. Unexplained extreme hyperbilirubinemia among neonates in a multihospital healthcare system. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 50:105.

13. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24:650.

14. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, et al. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *J Perinatol* 2013; 33:499.

15. Nock ML, Johnson EM, Krugman RR, et al. Implementation and analysis of a pilot in-hospital newborn screening program for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States. *J Perinatol* 2011; 31:112.

16. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1:S20.

17. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, et al. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e190858.

18. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013; 74 Suppl 1:86.

19. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124:1193.

20. WHO recommendations on maternal and newborn care for a positive postnatal experience. World Health Organization. Revised March 30, 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045989> (Accessed on May 02, 2022).

21. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:113.

22. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr* 2013; 162:477.

23. Keren R, Luan X, Friedman S, et al. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics* 2008; 121:e170.

24. Riskin A, Tamir A, Kugelman A, et al. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr* 2008; 152:782.

25. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F317.

26. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2014; 134:e340.

27. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics* 2009; 124:1031.

28. Mah MP, Clark SL, Akhigbe E, et al. Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of predischARGE bilirubin screening. *Pediatrics* 2010; 125:e1143.

29. Darling EK, Ramsay T, Sprague AE, et al. Universal bilirubin screening and health care utilization. *Pediatrics* 2014; 134:e1017.

30. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics* 2004; 114:917.

31. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of $\geq$ 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006; 117:1169.
32. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. *Pediatrics* 1997; 99:599.
33. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106:E17.
34. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006; 117:e855.
35. US Preventive Services Task Force. Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2009; 124:1172.
36. Health Services and Resources Administration Federal Advisory Committees. Previously nominated coHIPTions table: coHIPTions added to the Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) by the Secretary. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/previous-nominations.html> (Accessed on January 09, 2020).
37. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician* 2014; 89:873.
38. Newman TB, Kemper AR. Avoiding Harm From Hyperbilirubinemia Screening. *JAMA Pediatr* 2019; 173:1208.
39. Watchko JF, Maisels MJ. Avoiding Harm From Hyperbilirubinemia Screening. *JAMA Pediatr* 2019; 173:1209.
40. Maisels MJ, Coffey MP, Gendelman B, et al. Diagnosing jaundice by Eye-Outpatient Assessment of Conjunctival Icterus in the Newborn. *J Pediatr* 2016; 172:212.
41. Bromiker R, Bin-Nun A, Schimmel MS, et al. Neonatal hyperbilirubinemia in the low-intermediate-risk category on the bilirubin nomogram. *Pediatrics* 2012; 130:e470.
42. Dennerly PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581.
43. Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics* 2006; 118:805.
44. Bahr TM, Henry E, Christensen RD, et al. A New Hour-Specific Serum Bilirubin Nomogram for Neonates $\geq$ 35 Weeks of Gestation. *J Pediatr* 2021; 236:28.
45. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1:S63.
46. Vreman HJ, Verter J, Oh W, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996; 42:869.
47. Lo SF, Doumas BT, Ashwood ER. Performance of bilirubin determinations in US laboratories--revisited. *Clin Chem* 2004; 50:190.
48. Kuzniewicz MW, Greene DN, Walsh EM, et al. Association Between Laboratory Calibration of a Serum Bilirubin Assay, Neonatal Bilirubin Levels, and Phototherapy Use. *JAMA Pediatr* 2016; 170:557.
49. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117:1174.
50. Barko HA, Jackson GL, Engle WD. Evaluation of a point-of-care direct spectrophotometric method for measurement of total serum bilirubin in term and near-term neonates. *J Perinatol* 2006; 26:100.
51. Kaplan M, Maisels MJ. Natural history of early neonatal hyperbilirubinemia: a global perspective. *J Perinatol* 2021; 41:873.
52. Varvarigou A, Fouzas S, Skylogianni E, et al. Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2009; 124:1052.

53. Kaplan M, Bromiker R. Variation in Transcutaneous BilirHBin Nomograms across Population Groups. *J Pediatr* 2019; 208:273.
54. De Luca D, Romagnoli C, Tiberi E, et al. Skin bilirHBin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirHBinometry. *Acta Paediatr* 2008; 97:146.
55. Engle WD, Lai S, Ahmad N, et al. An hour-specific nomogram for transcutaneous bilirHBin values in term and late preterm Hispanic neonates. *Am J Perinatol* 2009; 26:425.
56. Sanpavat S, Nuchprayoon I, Smathakanee C, Hansuebsai R. Nomogram for prediction of the risk of neonatal hyperbilirHBinemia, using transcutaneous bilirHBin. *J Med Assoc Thai* 2005; 88:1187.
57. Bental YA, Shiff Y, Dorsht N, et al. Bhutani-based nomograms for the prediction of significant hyperbilirHBinemia using transcutaneous measurements of bilirHBin. *Acta Paediatr* 2009; 98:1902.
58. Fouzas S, Mantagou L, Skylogianni E, et al. Transcutaneous bilirHBin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates. *Pediatrics* 2010; 125:e52.
59. Yu ZB, Dong XY, Han SP, et al. Transcutaneous bilirHBin nomogram for predicting neonatal hyperbilirHBinemia in healthy term and late-preterm Chinese infants. *Eur J Pediatr* 2011; 170:185.
60. Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Mori R, et al. An hour-specific transcutaneous bilirHBin nomogram for Mongolian neonates. *Eur J Pediatr* 2015; 174:1299.
61. Han S, Yu Z, Liu L, et al. A Model for Predicting Significant HyperbilirHBinemia in Neonates From China. *Pediatrics* 2015; 136:e896.
62. Bromiker R, Goldberg A, Kaplan M. Israel transcutaneous bilirHBin nomogram predicts significant hyperbilirHBinemia. *J Perinatol* 2017; 37:1315.
63. Slusher TM, Angyo IA, Bode-Thomas F, et al. Transcutaneous bilirHBin measurements and serum total bilirHBin levels in iHHPgenous African infants. *Pediatrics* 2004; 113:1636.
64. Fine KL, Carey WA, Schuster JAW, et al. Defining the limitations of transcutaneous bilirHBin measurement in late preterm newborns. *J Perinatol* 2017; 37:658.
65. De Luca D, Jackson GL, Tridente A, et al. Transcutaneous bilirHBin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirHBin kinetics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:1054.
66. Ebbesen F, Vandborg PK, Trydal T. Comparison of the transcutaneous bilirHBinometers BiliCheck and Minolta JM-103 in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2012; 101:1128.
67. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirHBin measurements. *Pediatrics* 2015; 135:224.
68. Wainer S, Parmar SM, Allegro D, et al. Impact of a transcutaneous bilirHBinometry program on resource utilization and severe hyperbilirHBinemia. *Pediatrics* 2012; 129:77.
69. van den Esker-Jonker B, den Boer L, Pepping RM, Bekhof J. Transcutaneous BilirHBinometry in JauHHPced Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2016; 138.
70. McClean S, Baerg K, Smith-Fehr J, Szafron M. Cost savings with transcutaneous screening versus total serum bilirHBin measurement for newborn jauHHPce in hospital and community settings: a cost-minimization analysis. *CMAJ Open* 2018; 6:E285.
71. Konana OS, Bahr TM, Strike HR, et al. Decision Accuracy and Safety of Transcutaneous BilirHBin Screening at Intermountain Healthcare. *J Pediatr* 2021; 228:53.
72. Casnocha Lucanova L, Matasova K, Zibolen M, Krcho P. Accuracy of transcutaneous bilirHBin measurement in newborns after phototherapy. *J Perinatol* 2016; 36:858.
73. Gothwal S, Singh N, Sitaraman S, et al. Efficacy of transcutaneous bilirHBinometry as compared to serum bilirHBin in preterm newborn during phototherapy. *Eur J Pediatr* 2021; 180:2629.
74. Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, et al. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jauHHPce meter. *Acta Paediatr* 2009; 98:1909.

75. Samiee-Zafarghandy S, Feberova J, Williams K, et al. Influence of skin colour on diagnostic accuracy of the jaundice meter JM 103 in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F480.
76. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements in Black African Neonates. *Pediatrics* 2016; 138.
77. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, et al. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics* 2002; 110:61.
78. Schumacher RE. Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests: "the right job for the tool". *Pediatrics* 2002; 110:407.
79. Engle WD, Jackson GL, Stehel EK, et al. Evaluation of a transcutaneous jaundice meter following hospital discharge in term and near-term neonates. *J Perinatol* 2005; 25:486.
80. Dam-Vervloet AJ, van Erk MD, Doorn N, et al. Inter-device reproducibility of transcutaneous bilirubin meters. *Pediatr Res* 2021; 89:770.
81. Maisels MJ. Use TcB as a screening tool for jaundiced newborns. *AAP News* 2004; 25:9.
82. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al. Utility of Decision Rules for Transcutaneous Bilirubin Measurements. *Pediatrics* 2016; 137.
83. Maisels MJ, Engle WD, Wainer S, et al. Transcutaneous bilirubin levels in an outpatient and office population. *J Perinatol* 2011; 31:621.
84. Wickremasinghe AC, Karon BS, Cook WJ. Accuracy of neonatal transcutaneous bilirubin measurement in the outpatient setting. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50:1144.
85. Kaplan M, Hammerman C, Bhutani VK. Parental education and the WHO neonatal G-6-PD screening program: a quarter century later. *J Perinatol* 2015; 35:779.
86. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31.
87. Stevenson DK, Vreman HJ. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics* 1997; 100:252.
88. Bartoletti AL, Stevenson DK, Ostrander CR, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities. *J Pediatr* 1979; 94:952.
89. Vreman HJ, Stevenson DK, Oh W, et al. Semiportable electrochemical instrument for determining carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994; 40:1927.
90. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994; 40:1934.
91. Bhutani VK, Srinivas S, Castillo Cuadrado ME, et al. Identification of neonatal haemolysis: an approach to pre-discharge management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 2016; 105:e189.
92. Castillo Cuadrado ME, Bhutani VK, Aby JL, et al. Evaluation of a new end-tidal carbon monoxide monitor from the bench to the bedside. *Acta Paediatr* 2015; 104:e279.
93. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, et al. End-tidal carbon monoxide as an indicator of the hemolytic rate. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 54:292.
94. Bahr TM, Shakib JH, Stipelman CH, et al. Improvement Initiative: End-Tidal Carbon Monoxide Measurement in Newborns Receiving Phototherapy. *J Pediatr* 2021; 238:168.
95. Amin SB, Wang H, Laroia N, Orlando M. Unbound Bilirubin and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Late Preterm and Term Infants with Severe Jaundice. *J Pediatr* 2016; 173:84.
96. Wennberg RP, Ahlfors CE. A different view on bilirubin metabolism. *Pediatrics* 2006; 118:846.
97. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93:488.

98. Cashore WJ. Free bilirubin concentrations and bilirubin-HDC binding affinity in term and preterm infants. J Pediatr 1980; 96:521.

99. Iskander I, GBmaleldin R, El Houchi S, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. Pediatrics 2014; 134:e1330.

100. Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. Clin Chem 2009; 55:1288.

Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: лікування

Автори: Рональд Дж Вонг, ВА, Вінод К. Бутані, доктор медичних наук, FAAP

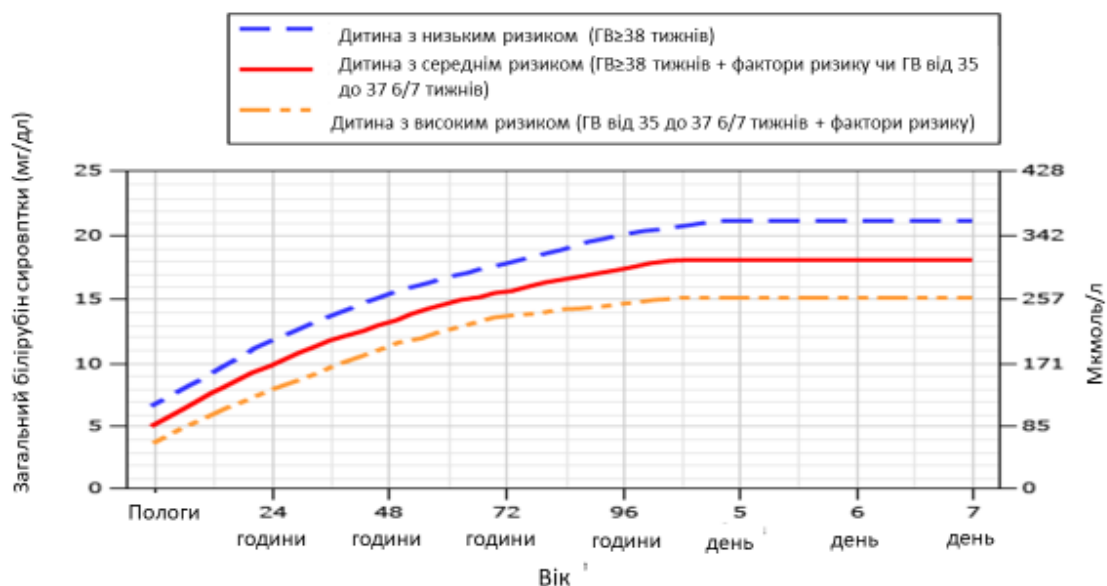
Загальний підхід. Зв'язок між тяжкою гіпербілірубінемією (загальний білірубін у сироватці або плазмі (ЗБС) >25 мг/дл [428 мкмоль/л]) та хронічною білірубіновою енцефалопатією (ХБЕ), яку раніше називали ядерною жовтухою, хронічним і постійним наслідком - неврологічною дисфункцією викликаною білірубіном (НДСБ) був вперше виявлена у немовлят з екстремальною гіпербілірубінемією ЗБ >30 мг/дл (513 мкмоль/л) через еритробластоз плода в 1950-х роках²⁻⁴.

Як наслідок, профілактика ХБЕ була зосереджена на усуненні тяжкої неонатальної гіпербілірубінемії за допомогою таких заходів:

- Профілактика значної гіпербілірубінемії (ТБ $>95^{\text{го}}$ перцентиля на годинній номограмі Бутані шляхом виявлення немовлят з групи ризику та ініціювання превентивних терапевтичних заходів у разі потреби. У нашому центрі універсальний скринінг усіх доношених та пізно недоношених дітей визначає новонароджених груп ризику щодо гіпербілірубінемії. У цих пацієнтів фототерапію розпочинають для запобігання гіпербілірубінемії, коли ЗБC перевищує пороговий рівень на основі годинних рівнів ЗБC залежно від віку дитини в годинах і гестаційного віку (ГВ), а також наявності або відсутності додаткових факторів ризику (таблиця 1, малюнок 1)

Коментар робочої групи: Номограма Бутані не використовується для оцінки стану новонароджених дітей у вітчизняному клінічному протоколі.

Рекомендації щодо фототерапії у госпіталізованих немовлят з терміном вагітності 35 і більше тижнів



Малюнок 1. Рекомендації стосуються використання інтенсивної фототерапії, яку слід застосовувати, коли загальний білірубін у сироватці крові перевищує межу, зазначену для кожної категорії ризику. Фактори ризику включають ізоімунні гемолітичні захворювання, дефіцит G6PD, асфіксію, значну летаргію, нестабільність температури, сепсис, ацидоз, рівень альбуміну <3 г/дл (якщо вимірюється) або нижчий термін вагітності. Немовлята позначаються як група «вищого ризику» через потенційний негативний вплив перерахованих станів на зв'язування білірубину з альбуміном, гематоенцефалічний бар'єр та сприйнятливість клітин мозку до пошкодження білірубіном. Зауважте, що ці рекомендації засновані на обмежених доказах, а показані рівні є приблизними.

Зменшення ЗБ у дітей з гіпербілірубінемією за допомогою таких заходів:

- Посилене ентеральне харчування як компонент загальної підтримуючої терапії для всіх немовлят для посилення виведення білірубину. Це включає стимулювання годування грудним молоком, запобігання значної втрати маси тіла (визначається як понад 10 % маси тіла при народженні через 48 годин після пологів) і збільшення вироблення материнського молока⁶.

Коментар робочої групи: *Посилене ентеральне харчування є компонентом загальної підтримуючої терапії у всіх немовлят для посилення виведення білірубину.*

- Утручання, що використовуються для зниження рівня ЗБС у немовлят із ризиком розвитку тяжкої гіпербілірубінемії, включають:

- Фототерапію – Фототерапія – це початкове втручання, яке використовується для зниження рівня ЗБ.

- Обмінне переливання – Обмінне переливання є все більш рідкісним втручанням, яке зазвичай використовується для немовлят, які мають симптоми, мають тяжку гіпербілірубінемію зі збільшенням ЗБ, мають швидко зростаючий рівень ЗБ (швидкість підвищення >0,2 мг/дл на годину [3,4 мкмоль/л]), або з ризиком розвитку тяжкої гіпербілірубінемії з нездатністю адекватно реагувати на інтенсивну фототерапію.

Немовлята, які близькі або відповідають критеріям обмінного переливання, повинні бути безпосередньо госпіталізовані або переведені до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН)⁷.

Коментар робочої групи: *Обмінне переливання крові необхідно проводити в умовах ВІТН.*

Протягом проміжного періоду часу, необхідного для налаштування процедури, надається термінова та інтенсивна фототерапія (так звана фототерапія «crash-cart»). При надходженні швидко виконується аналіз групи крову та резус крові немовляти та встановлення пупкового катетера, щоб у разі потреби якомога швидше розпочати обмінне переливання крові.

Оцінка ризику

Рішення про те, коли розпочинати терапію, і вибір втручання ґрунтуються на ймовірності розвитку тяжкої гіпербілірубінемії у немовляти (визначається як загальний білірубін сироватки або плазми (ЗБС) >25 мг/дл [428 мкмоль/л]). При оцінці тяжкості ризику використовуються годинні значення ЗБС та наявність або відсутність додаткових факторів ризику (включаючи гестаційний вік (ГВ) <38 тижнів), які підвищують ризик розвитку неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ). Фактори, що підвищують ризик некон'югованої гіпербілірубінемії, включають ізоімунну гемолітичну хворобу та інші гемолітичні розлади еритроцитів (наприклад, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD)), асфіксію, млявість, нестабільність температури, сепсис,

ацидоз, гіпоальбумінемію <3 г/дл), східноазійська національність та недостатнє споживання рідини з надмірною втратою ваги (таблиця 1)⁵. Цей підхід до оцінки тяжкості ризику узгоджується з практичними рекомендаціями, розробленими Американською академією педіатрії (AAP)¹ та Національним інститутом здоров'я та клінічної майстерності Великої Британії (настанова NICE щодо жовтяниці новонароджених). Подібні національні рекомендації також були розроблені в Норвегії, які базуються на показниках ЗБ, масі тіла при народженні та постнатальному віці⁹.

Ризик тяжкої гіпербілірубінемії та поріг втручання за допомогою фототерапії або обмінного переливання можна визначити за допомогою калькулятора оцінки гіпербілірубінемії новонароджених на основі значень ЗБС та наявності супутніх факторів ризику.

Молярне співвідношення білірубін/альбумін (Б/А) можна використовувати як додатковий фактор для визначення необхідності обмінного переливання; його слід використовувати не окремо, а в поєднанні з показниками ЗБС^{1,10}. У доношених новонароджених молярне співвідношення Б/А >7 (білірубін мг/дл до альбуміну г/дл) вказує на те, що всі ділянки зв'язування білірубіну на альбуміні зайняті. Будь-яке подальше підвищення рівня білірубіну може призвести до підвищення рівня вільного (незв'язаного) білірубіну, який може подолати гематобар'єр, що призведе до підвищення (невимірюваного) ризику нейротоксичності¹¹. У недоношених дітей додаткові фактори можуть вплинути на здатність альбуміну зв'язувати білірубін, що ускладнює прогноз їх здатності зв'язування білірубіну¹².

Коментар робочої групи: Молярне співвідношення білірубін/альбумін (Б/А) не слід використовувати як додатковий фактор для визначення необхідності обмінного переливання.

Критерії втручання на основі оцінки ризику

Доношені діти без факторів ризику

• **Показання до фототерапії** – Для здорових немовлят ≥ 38 тижнів гестаційного віку (ГВ) фототерапію починають із таких показників загального білірубіну в сироватці або плазмі (ТБ) на основі віку пацієнтки:

24-годинний вік – >12 мг/дл (205 мкмоль/л)

48-годинний вік – >15 мг/дл (257 мкмоль/л)

72-годинний вік – >18 мг/дл (308 мкмоль/л)

• **Показання до обмінного переливання крові** – для здорових немовлят ≥ 38 тижнів ГВ обмінне переливання показано при таких значеннях ЗБ на основі віку пацієнта у немовлят, які не відповіли на інтенсивну фототерапію:

• 24-годинний вік – >19 мг/дл (325 мкмоль/л)

• 48-годинний вік – >22 мг/дл (376 мкмоль/л)

• 72-годинний вік – >24 мг/дл (410 мкмоль/л)

• Будь-який вік старше 72 годин – ≥ 25 мг/дл (428 мкмоль/л)

Коментар робочої групи:

Для вітчизняного клінічного протоколу рекомендовані порогові значення фототерапії і обмінного переливання крові, зазначені в Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.

У нашій практиці ми розглядаємо обмінне переливання безсимптомним доношеним (ГВ ≥ 38 тижнів) немовлятам віком до 48 годин з ЗБС >20 мг/дл (342 мкмоль/л), якщо їх сироватковий альбумін <3 г/дл, лише якщо вони не змогли адекватно реагувати на

фототерапію або мають ознаки гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ). З нашого досвіду, ці немовлята зазвичай мають гемолітичну хворобу і потребують інтенсивної медичної допомоги. Ризик нейротоксичності у цих немовлят вищий, ніж у дітей старше чотирьох днів. Якщо використовується, розраховане молярне співвідношення білірубін/альбумін (Б/А) $>7-8$ мг/г (вказує, що >70 % місць зв'язування альбуміну, зайнятих білірубіном) у поєднанні з показниками ЗБ може бути корисним, щоб вказати, коли проводити обмінне переливання.

Доношених немовлят без факторів ризику, які повторно госпіталізовані з ЗБС >25 мг/дл (428 мікромоль/л), ретельно відстежуються на предмет неврологічних даних (наприклад, за допомогою балів неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіну (НДСБ)¹³). Цим пацієнтам показано обмінне переливання, якщо вони не реагують на інтенсивну фототерапію або у них з'являються симптоми.

Доношені діти з факторами ризику або пізно народжені діти без факторів ризику

• Показання до фототерапії – для доношених дітей (≥ 38 тижнів ГВ) з факторами ризику гіпербілірубінемії (таблиця 1) або пізніх недоношених дітей (ГВ 35–37 6/7 тижнів) без факторів ризику, фототерапію починають при таких значеннях ЗБ на основі віку пацієнта:

- 24-годинний вік – >10 мг/дл (171 мікромоль/л)
- 48-годинний вік – >13 мг/дл (222 мкмоль/л)
- 72-годинний вік – >15 мг/дл (257 мкмоль/л)

Поріг для втручання може бути знижений для немовлят з ГВ ближче до 35 тижнів і підвищений для тих, хто має ГВ ближче до 37 6/7 тижнів.

• Показання до обмінного переливання – для доношених дітей (≥ 38 тижнів ГВ) з факторами ризику гіпербілірубінемії (таблиця 1) або пізніх недоношених дітей (35–37 6/7 тижнів ГВ) без факторів ризику, обмінне переливання показано при таких значеннях ЗБ залежно від віку пацієнта:

- 24-годинний вік – $>16,5$ мг/дл (282 мкмоль/л)
- 48-годинний вік – >19 мг/дл (325 мкмоль/л)
- ≥ 72 години – >21 мг/дл (359 мкмоль/л)

Поріг для втручання може бути знижений для немовлят з ГВ ближче до 35 тижнів і підвищений для тих, хто має ГВ ближче до 37 6/7 тижнів.

У нашій практиці новонародженим з ЗБС >17 мг/дл (291 мкмоль/л; 95-й перцентиль) слід розглядати можливість обмінного переливання у віці <48 годин, якщо їхній сироватковий альбумін <3 г/дл і вони не змогли адекватно реагувати на інтенсивну («crash-cart») фототерапію. Крім того, використання молярного відношення Б/А $>7-8$ мг/г/дл у поєднанні з показниками ЗБС може керувати рішенням про підготовку до обмінного переливання.

Доношеним немовлятам з факторами ризику або у пізніх недоношених дітей, які повторно госпіталізовані з ЗБС >25 мг/дл (428 мкмоль/л), показаний ретельний моніторинг неврологічних даних (наприклад, за допомогою оцінки НДСБ¹³). Таким пацієнтам показано обмінне переливання крові, якщо вони не реагують на інтенсивну ("crash-cart") фототерапію або у них з'являються симптоми.

Пізні недоношені діти з факторами ризику

• Показання до фототерапії – для пізніх недоношених дітей (ГВ 35– <38 тижнів) з факторами ризику (таблиця 1), фототерапію починають при таких значеннях ЗБС на основі віку пацієнта:

- 24-годинний вік – >8 мг/дл (137 мкмоль/л)
- 48-годинний вік – >11 мг/дл (188 мкмоль/л)
- 72-годинний вік – $>13,5$ мг/дл (231 мікромоль/л)

● Показання до обмінного переливання – для пізніх недоношених дітей (35–<38 тижнів ГВ) з факторами ризику (таблиця 1), обмінне переливання показано при таких значеннях ЗБС в залежності від віку пацієнта:

- 24-годинний вік – >15 мг/дл (257 мкмоль/л)
- 48-годинний вік – >17 мг/дл (291 мкмоль/л)
- ≥72 години – >18,5 мг/дл (316 мкмоль/л)

У нашій практиці новонародженим з ЗБС >15 мг/дл (257 мкмоль/л; 75-й перцентиль) слід розглядати можливість обмінного переливання у віці <48 годин, якщо їх сироватковий альбумін <3 г/дл і вони не реагують адекватно на інтенсивну ("crash-cart") фототерапію. Крім того, якщо використовується молярне відношення Б/А >5,8 мг/г/дл у поєднанні зі значеннями ЗБС, можна розглянути можливість обмінного переливання.

Пізні недоношені народжені діти з факторами ризику, які повторно госпіталізовані з ЗБС >18 мг/дл (308 мкмоль/л), ретельно контролюються для виявлення неврологічних даних (наприклад, за допомогою оцінки НДСБ¹³). Цим пацієнтам показано обмінне переливання, якщо вони не реагують на інтенсивну (краш-карт) фототерапію або у них з'являються симптоми.

Симптоматичні пацієнти — Обмінне переливання показано немовлятам з ознаками гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ, значна млявість, гіпотонія, погане смоктання, високий плач, дистонія, опістотонус, судоми) незалежно від рівня ЗБС (таблиця 2).

Таблиця 2

Оцінка (оцінка) неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ) у доношених та пізніх недоношених дітей

Клінічні ознаки	Оцінка
Психічний стан	
Нормальний	0
Сонний, але збудливий, знижений рівень годування	1
Млявий, погане смоктання, дратівливий і/або нервозний	2
Від напівкоматозного до коматозного, нездатність до годування, судоми	3
Тонус м'язів	
Нормальний	0
Стійка гіпотонія легкого або помірного ступеня	1
Легка або помірна гіпертонія, яка чергується з гіпотонією	2
Стійка дистонія і опістотонус	3
Плач	
Нормальний	0
Високий тон при збудженні	1
Пронизливий, важко втішити	2
Безутішний плач або слабкий/відсутній плач	3

Загальна оцінка НДСБ	
-----------------------------	--

Загальні бали за НДСБ визначають наявність та тяжкість гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ) у немовлят без інших ідентифікованих причин неврологічної дисфункції:

- Оцінки від 7 до 9: Тяжка ГБЕ, що вимагає невідкладного втручання (обмінне переливання), щоб запобігти подальшій травмі головного мозку та потенційно повернути назад гостре пошкодження мозку.
- Оцінки від 4 до 6: помірна ГБЕ, що вимагає невідкладного втручання (інтенсивна фототерапія та потенційно обмінне переливання), щоб можливо (залежно від часу втручання) запобігти та повернути назад черепно-мозкову травму.
- Оцінки від 1 до 3: узгоджується з незначними ознаками ГБЕ, що вимагає втручання (фототерапія) залежно від загального білірубіну. У цих пацієнтів корисним є тест на слухову реакцію стовбура мозку, оскільки аномальний результат підтверджує наявність помірного ГБЕ.

Процедуру обмінного переливання слід розпочати якомога швидше з необхідністю отримання відповідних еритроцитів опромінених безпечних з точки зору цитомегаловірусної інфекції та судинного доступу. У проміжний період необхідно проводити інтенсивну фототерапію.

Резус-ізоімунна гемолітична хвороба, рефрактерна до фототерапії. Немовлятам із ізоімунною гемолітичною хворобою резус (Rh) рекомендується внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIG; доза від 0,5 до 1 г/кг протягом двох годин), якщо рівень ЗБС зростає незважаючи на фототерапію або в межах 2 або 3 мг/дл (34–51 мкмоль/л) від порога для обмінного переливання^{1,14}. При необхідності дозу можна повторити через 12 годин¹.

Немовлята старше одного тижня з гострим підвищенням рівня ЗБС — немовлята, у яких спостерігається різке підвищення рівня загального білірубіну в сироватці та плазмі (ЗБС) (>0,2 мг/дл/год, [3,42 мкмоль/л/год]), які у віці старше одного тижня, часто мають дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD), що спричиняє гемоліз або інші внутрішні гемолітичні захворювання. Ці немовлята вимагають більш термінових та агресивних втручань, і їх найкраще керувати в критичних умовах за допомогою ретельного моніторингу неврологічних ознак (наприклад, за допомогою оцінки НДСБ)¹³, інтенсивної («crash-cart») фототерапії та підготовки до обмінного переливання. Вирішальне значення має термін, оскільки затримка втручання може мати шкідливі наслідки.

Підпорогова (профілактична) фототерапія — немає показань для застосування підпорогової фототерапії (також згадується як профілактична фототерапія). Клініцисти розпочали фототерапію на субпорогових рівнях ЗБС під час пологової госпіталізації, щоб уникнути подальшої повторної госпіталізації. Хоча використання підпорогової фототерапії може знизити ризик повторної госпіталізації, її використання призведе до непотрібного впливу фототерапії, перешкоджатиме зв'язуванню дитини та матері та продовжить госпіталізацію¹⁵. У результаті ми пропонуємо **підпорогову фототерапію не** використовувати в рутинному догляді за новонародженими, коли організовано належне спостереження, оскільки це без потреби піддає багатьох немовлят фототерапії (і її потенційним побічним ефектам), подовжує пологову госпіталізацію та збільшує витрати на лікування.

***Коментар робочої групи:** Не рекомендоване використання профілактичної фототерапії.*

Заходи, що використовуються для профілактики та лікування гіпербілірубінемії

Фототерапія — фототерапія є найбільш часто використовуваним заходом для лікування та запобігання тяжкої гіпербілірубінемії. Це ефективне втручання для зниження загального білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБС) і вважається безпечним засобом на основі його широкого застосування у мільйонів немовлят і лише нечастих повідомлень про значні побічні ефекти та довгострокові неврологічні ускладнення.

Обмінне переливання — хоча обмінне переливання є все більш рідкісною, дорогою та тривалою процедурою, яка вимагає клінічних знань; це потенційно рятівна екстрена процедура, яка є найефективнішим методом для швидкого видалення білірубіну. Воно в основному використовується для немовлят із симптомами з помірними або прогресуючими клінічними ознаками неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіном (НДСБ) (таблиця 2), коли інтенсивна фототерапія не може запобігти тяжкій гіпербілірубінемії. Обмінне переливання також корисно для немовлят із підвищеним виробленням білірубіну в результаті ізоімунного резус конфлікту, оскільки видаляються циркулюючі антитіла та сенсibilізовані еритроцити.

Обмінні переливання крові повинні виконуватися тільки підготовленим персоналом у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (NICU), обладнаному повним моніторингом та можливостями реанімації. Пацієнти, які госпіталізовані після пологової госпіталізації, повинні бути госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії, щоб прискорити початок фототерапії та обмінного переливання крові, минаючи відділення невідкладної допомоги та уникаючи непотрібної затримки терапії¹. Протягом проміжку часу, необхідного для встановлення обмінного переливання, немовлятам слід проводити інтенсивну фототерапію (фототерапію «crash-cart»). У деяких випадках ефективна фототерапія може ефективно зменшити ЗБ, щоб можна було уникнути обмінного переливання.

Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIG) — Докази щодо користі IVIG у веденні новонароджених з тяжкою гемолітичною хворобою новонароджених є непереконливими. У нашій практиці ми залишаємо за собою використання IVIG для немовлят із ізоімунною гемолітичною хворобою резус, які не реагують адекватно на інтенсивну фототерапію.

Неперевірені фармакологічні засоби — фармакологічні засоби, включаючи фенобарбітал, урсодезоксихолеву кислоту (УДХК), металопорфірини та клофібрат, використовували як засоби, які можуть пригнічувати гемоліз, посилювати кон'югацію та екскрецію білірубіну, посилювати відтік жовчі або інгібувати утворення білірубіну. Однак є мало доказів того, що ці препарати корисні для лікування гіпербілірубінемії новонароджених, і вони не використовуються в нашому центрі для лікування неонатальної некон'югованої гіпербілірубінемії.

● **Урсодезоксихолева кислота (UCDA)** – УДХК забезпечує емульгування жовчі в жовчних протоках. Вона збільшує відтік жовчі, виведення жовчі в кишечник і допомагає знизити рівень ЗБС¹⁶. Вона корисна при лікуванні холестатичної жовтяниці (прямий білірубін >2 мг/дл). В результаті ми використовуємо UCDA у немовлят із комбінованою некон'югованою та кон'югованою гіпербілірубінемією на додаток до фототерапії, а також у дітей із окремою кон'югованою гіпербілірубінемією.

● **Фенобарбітал** – Фенобарбітал збільшує кон'югацію та виведення білірубіну та знижує рівень постнатального ЗБС, якщо його давати вагітним жінкам або немовлятам. Однак пренатальне введення фенобарбіталу може негативно вплинути на когнітивний розвиток і репродукцію^{17,18}. У зв'язку з цим ми **не** рекомендуємо застосовувати фенобарбітал для рутинного лікування неонатальної некон'югованої гіпербілірубінемії через його клінічно значущі побічні ефекти.

● **Металопорфірини** – Існують дослідження, які показують, що синтетичні металопорфірини (SnMP), такі як мезопорфірин олова, знижують вироблення білірубіну шляхом конкурентного інгібування гемоксигенази¹⁹⁻²⁷. Однак SnMP (або інші

металопорфірини) не схвалені в Сполучених Штатах для лікування неонатальної гіпербілірубінемії і недоступні для загального використання.

●**Фібрати** – фібрати, включаючи клофібрат і фенофібрат, є класом похідних феноксиізомасляної кислоти, які є агоністами альфа-рецепторів, активованих проліфератором пероксисом. Незважаючи на те, що вони використовувалися у доношених новонароджених з несумісністю АВО, їхня ефективність і безпека не були доведені²⁸⁻³⁰. У результаті фібрати не слід рутинно використовувати для лікування гіпербілірубінемії новонароджених.

Результат лікування

Коли немовлят з гіпербілірубінемією виявляють та лікують належним чином, результат є чудовим з мінімальним додатковим ризиком розвитку несприятливих наслідків для нервового розвитку або без нього³¹⁻³³.

Це було найкраще проілюстровано в проспективному дослідженні 140 немовлят із рівнем загального білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБС) ≥ 25 мг/дл (428 мкмоль/л), включаючи 10 немовлят з ЗБС ≥ 30 мг/дл (513 мкмоль/л), визначених з когорти 106 627 доношених або пізніх недоношених дітей³¹. Лікування включало фототерапію у 136 випадках та обмінне переливання крові у 5 випадках. Немовлята з гіпербілірубінемією порівняно з контрольною групою мали більшу частку дітей, які народилися <38 тижнів гестаційного віку (ГВ), східноазіатського походження та вигодовувалися виключно грудним молоком під час госпіталізації. Під час дворічного спостереження результати були такими:

- Не було повідомлень про ядерну жовтяницю ні в групі з тяжкою гіпербілірубінемією, ні в контрольній групі.

- Офіційне когнітивне тестування було проведено у 82 дітей з неонатальною тяжкою гіпербілірубінемією та 168 дітей контрольної групи у віці двох та шести років. Не було різниці між пацієнтами з тяжкою гіпербілірубінемією та відповідними контрольними групами в когнітивному тестуванні, повідомлених поведінкових проблемах та частоті занепокоєння батьків/опікунів.

- Під час фізикального обстеження пацієнти з тяжкою гіпербілірубінемією (ЗБС ≥ 25 мг/дл [428 мкмоль/л]) порівняно з пацієнтами контрольної групи мали меншу поширеність аномальних неврологічних ознак (17 проти 29 %). Ступінь і тривалість гіпербілірубінемії не впливали на ці результати.

- У аналізі підгрупи 9 пацієнтів з тяжкою гіпербілірубінемією (ЗБС ≥ 25 мг/дл [428 мкмоль/л]) та позитивним прямим антиглобуліновим тестом (DAT, тестом Кумбса) мали нижчі оцінки когнітивного тесту, ніж інші пацієнти з гіпербілірубінемією з негативним DAT. Не було різниці між цими двома групами з гіпербілірубінемією щодо наявності аномальних неврологічних ознак.

Подібні результати були відзначені в подальшому дослідженні спільного перинатального проекту дітей ($n = 46\,872$) у віці семи та восьми років, які народилися з ГВ ≥ 36 тижнів з масою тіла при народженні (МТ) ≥ 2000 г між 1959 і 1966 роками³². Негативний вплив на когнітивне тестування спостерігався лише у дітей, які мали ЗБС ≥ 25 мг/дл (428 мкмоль/л) і позитивний результат DAT у новонароджених. ЗБС за відсутності позитивного DAT не мав впливу на когнітивне тестування.

Популяційні дослідження також повідомляють про відсутність або обмежені хронічні неврологічні ефекти гіпербілірубінемії в країнах, які запровадили національні або регіональні рекомендації щодо лікування гіпербілірубінемії новонароджених:

- У звіті про всіх новонароджених у Данії з 2004 по 2007 роки результати опитування батьків продемонстрували відсутність різниці в розвитку у віці від одного до п'яти років між немовлятами з принаймні одним неонатальним вимірюванням ЗБС ≥ 25 мг/дл (428 мкмоль/л) відповідно за статтю, віком, ГВ та муніципалітетом проживання³⁴.

• У дослідженні з Нової Шотландії за участю 61 238 немовлят, народжених між 1994 і 2000 роками, не було зареєстровано жодного випадку захворювання ядерною жовтяницею після виконання рекомендацій щодо лікування³³. У немовлят з гіпербілірубінемією з ЗБС ≥ 19 мг/дл (325 мкмоль) не було відмінностей у загальному неврологічному наслідку (ДЦП, затримка розвитку, аномалії слуху та зору, розлад дефіциту уваги та аутизм). /л) порівняно з тими, у кого рівень ЗБ нижчий. Однак аналіз підгрупи для кожного неврологічного результату показав, що деякі неврологічні порушення можуть бути пов'язані з гіпербілірубінемією.

• Ретроспективне дослідження 525 409 пологів з 1995 по 2011 рік, проведене в 15 лікарнях Kaiser Permanente Північної Каліфорнії, не продемонструвало незалежний асоційований ризик розладу аутичного спектру з гіпербілірубінемією або фототерапією³⁵.

Резюме та рекомендації

• **Мета лікування.** Метою лікування є запобігання НДСБ. Лікування зосереджено на усуненні тяжкої гіпербілірубінемії, яка визначається як загальний білірубін у сироватці або плазмі (ЗБС) >25 мг/дл (428 мікромоль/л) шляхом запобігання неонатальній гіпербілірубінемії, а також зниження ЗБС у немовлят з гіпербілірубінемією.

• **Оцінка ризику.** Профілактика гіпербілірубінемії заснована на виявленні немовлят, які входять до групи ризику, та застосуванні заходів для зниження рівня ЗБ, якщо це необхідно. Рішення про те, коли розпочинати терапію та вибір втручання, ґрунтуються на оцінці ймовірності розвитку тяжкої гіпербілірубінемії з використанням погодинних значень ЗБС та наявності чи відсутності додаткових факторів ризику, включаючи термін вагітності (ГВ) <38 тижнів

• **Критерії втручання** – порогові значення ЗБС для лікування, включаючи початок заходів, варіюються для наступних категорій ризику:

- Доношені діти без додаткових факторів ризику.
- Доношені діти з додатковими факторами ризику або пізні недоношені (ГВ 35–37 6/7 тижнів) без факторів ризику.
- Пізні недоношені діти з факторами ризику.
- Недоношені діти з ГВ <35 тижнів.

Ризик тяжкої гіпербілірубінемії (ЗБС >25 мг/дл [428 мкмоль/л]) та поріг для втручання на основі погодинного значення білірубину та наявності додаткових факторів ризику можна визначити за допомогою калькулятора оцінки гіпербілірубінемії новонароджених

• **Втручання** – заходи, що використовуються для зниження рівня ЗБ, включають фототерапію, що найчастіше використовується для лікування та попередження тяжкої гіпербілірубінемії, та обмінне переливання крові

• Ми рекомендуємо фототерапію як початкову терапію для запобігання та лікування тяжкій гіпербілірубінемії у безсимптомних доношених і пізніх недоношених дітей (ступінь **1B**)

• На основі клінічної оцінки ми рекомендуємо обмінне переливання немовлятам із симптомами, у яких спостерігається помірний або розвинутий НДСБ (таблиця 2) незважаючи на інтенсивну фототерапію (**1B**). Ми пропонуємо обмінне переливання немовлятам з ЗБС, який перевищує порогові значення ЗБ, на основі рекомендацій, розроблених Американською академією педіатрії (ААР) (немовлята з високим ризиком розвитку НДСБ), які зазнали невдачі в початковій інтенсивній фототерапії (ступінь **2C**).

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне при розробці вітчизняного клінічного протоколу застосовувати рекомендовані порогові значення фототерапії і обмінного переливання крові, зазначені в Neonatal jaundice. Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland), 2022.

•Ми пропонуємо не використовувати профілактичну фототерапію (субпорогову терапію) у рутинному догляді за новонародженими з гарним подальшим доглядом, які мають підпорогові рівні ЗБ під час пологової госпіталізації (**ступінь 2В**). Хоча підпорогова фототерапія зменшує ризик повторної госпіталізації, вона без потреби піддає багатьох немовлят фототерапії (і її потенційні побічні ефекти) і подовжує пологову госпіталізацію.

•Ми пропонуємо внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIG) новонародженим з резус-ізоімунною гемолітичною хворобою (**Ступінь 2С**).

•**Неперевірена терапія.** Недоведені або недоступні методи лікування включають фенобарбітал і металопорфірини. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) може бути корисною для лікування новонароджених з холестазом.

•**Результат** – коли немовлят з гіпербілірубінемією можна ідентифікувати та лікувати належним чином, результат є чудовим з мінімальним додатковим ризиком несприятливих наслідків нейророзвитку або без нього.

Список літератури

1. American Academy of Pediatrics SHBcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297.
2. MOLLISON PL, CUTBUSH M. A method of measuring the severity of a series of cases of hemolytic disease of the newborn. Blood 1951; 6:777.
3. HSIA DY, ALLEN FH Jr, GELLIS SS, DIAMOND LK. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to Kernicterus. N Engl J Med 1952; 247:668.
4. HSIA DY, GELLIS SS. Studies on erythroblastosis due to ABO incompatibility. Pediatrics 1954; 13:503.
5. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999; 103:6.
6. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, et al. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. Pediatrics 2015; 135:e16.
7. Brland JS, Alex C, Deacon JS, Raab K. Treatment of infants with iHPPect hyperbilirubinemia. Readmission to birth hospital vs nonbirth hospital. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148:1317.
8. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics 2009; 124:1193.
9. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatr 2011; 100:499.
10. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. Pediatrics 1994; 93:488.
11. Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. Clin Chem 2009; 55:1288.
12. Lamola AA, Bhutani VK, Du L, et al. Neonatal bilirubin HDSC capacity discerns risk of neurological dysfunction. Pediatr Res 2015; 77:334.
13. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Perinatol 2011; 35:101.
14. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F6.
15. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. Efficacy of SHBthreshold Newborn Phototherapy During the Birth Hospitalization in Preventing Readmission for Phototherapy. JAMA Pediatr 2018; 172:378.

16. Honar N, Ghashghaei Saadi E, Saki F, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid on IHIPrect HyperbilirHBinemia in Neonates Treated With Phototherapy. *J Pediatr ГBstroenterol Nutr* 2016; 62:97.
17. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, RHBin DB. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995; 274:1518.
18. Yaffe SJ, Dorn LD. Effects of prenatal treatment with phenobarbital. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 15:215.
19. Kappas A, Drummond GS, Valaes T. A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirHBinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. *Pediatrics* 2001; 108:25.
20. Kappas A, Drummond GS, Henschke C, Valaes T. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirHBin production, and phototherapy in controlling hyperbilirHBinemia in term and near-term newborns. *Pediatrics* 1995; 95:468.
21. Martinez JC, ГBrcia HO, Otheguy LE, et al. Control of severe hyperbilirHBinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirHBin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999; 103:1.
22. Kappas A, Drummond GS. Control of heme metabolism with synthetic metalloporphyrins. *J Clin Invest* 1986; 77:335.
23. Reddy P, Najundaswamy S, Mehta R, et al. Tin-mesoporphyrin in the treatment of severe hyperbilirHBinemia in a very-low-birth-weight infant. *J Perinatol* 2003; 23:507.
24. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, et al. Control of jauHIIPce in preterm newborns by an inhibitor of bilirHBin production: studies with tin-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1994; 93:1.
25. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjuГBted hyperbilirHBinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD004207.
26. Wong RJ, Bhutani VK, Vreman HJ, Stevenson DK. Tin mesoporphyrin for the prevention of severe neonatal hyperbilirHBinemia. *NeoReviews* 2007; 8:e77.
27. Bhutani VK, Poland R, Meloy LD, et al. Clinical trial of tin mesoporphyrin to prevent neonatal hyperbilirHBinemia. *J Perinatol* 2016; 36:533.
28. Heady JA, Morris JN, Oliver MF. WHO clofibrate/cholesterol trial: clarifications. *Lancet* 1992; 340:1405.
29. Wazir S, Angiti RR, Kumar P. Effect of clofibrate in jauHIIPced term neonates. *IHIIPan J Pediatr* 2006; 73:170; author reply 171.
30. Awad MH, Amer S, Hafez M, et al. "Fenofibrate as an adjuvant to phototherapy in pathological unconjuГBted hyperbilirHBinemia in neonates: a randomized control trial.". *J Perinatol* 2021; 41:865.
31. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirHBin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006; 354:1889.
32. Kuzniewicz M, Newman TB. Interaction of hemolysis and hyperbilirHBinemia on neurodevelopmental outcomes in the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 2009; 123:1045.
33. JanГBard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirHBin levels of ≥ 325 micromol/L (≥ 19 mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics* 2008; 122:119.
34. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, et al. Follow-up of neonates with total serum bilirHBin levels ≥ 25 mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrics* 2012; 130:61.
35. Wu YW, Kuzniewicz MW, Croen L, et al. Risk of Autism Associated With HyperbilirHBinemia and Phototherapy. *Pediatrics* 2016; 138.

Некон'югована гіпербілірубінемія у новонароджених: втручання

Автори: Рональд Дж Вонг, ВА, Вінод К. Бутані, доктор медичних наук, FAAP

Майже у всіх новонароджених розвивається гіпербілірубінемія новонароджених (яка може проявлятися жовтяницею) із рівнем загального білірубіну в сироватці або плазмі

(ЗБС), що перевищує 1 мг/дл (17,1 мкмоль/л), що є верхньою межею норми для дорослих. Доношені та пізні недоношені (гестаційний вік ≥ 35 тижнів) із ЗБС >25 мг/дл (428 мкмоль/л) або «важкою» гіпербілірубінемією піддаються ризику розвитку неврологічної дисфункції, спричиненої білірубінем (НДСБ), яка виникає при проникненні білірубину. гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуванні з мозковою тканиною, що призводить до неврологічних ушкоджень, якщо не надати належного лікування вчасно.

Три заходи, які використовуються для зниження рівня ЗБС у немовлят з гіпербілірубінемією або з ризиком розвитку гіпербілірубінемії, — це стимулювання ентерального харчування, фототерапія та обмінне переливання крові.

Фототерапія

Огляд — Фототерапія з використанням затверджених джерел світла та пристроїв є найбільш часто використовуваним методом лікування для запобігання розвитку загального білірубину в сироватці або плазмі (ЗБС) >20 мг/дл (342 мікромоль/л)¹. Фототерапія, що використовує світло певної довжини хвилі та доз (опромінення), вважається безпечним та ефективним заходом для зниження рівня ЗБС на основі його широкого використання у мільйонів немовлят протягом шести десятиліть¹⁻³. Хоча сонячне світло включає ефективний діапазон довжин хвиль від синього до синьо-зеленого світла (~ 460 - 490 нм), що зменшує ЗБС, воно також містить шкідливе ультрафіолетове (УФ) світло (<400 нм), яке збільшує ризик сонячних опіків і ймовірність злоякісних новоутворень шкіри. Тому **нефільтроване сонячне світло не повинно** використовуватися для фототерапії.

Однак зростає занепокоєння, що фототерапію можуть призначати надмірно, оскільки клінічна практика припускає, що її користь значно перевищує потенційну шкоду. Існують деякі докази того, що також можуть існувати довгострокові несприятливі (хоча й невеликі) ризики, пов'язані з фототерапією, і її неналежне використання може невиправдано подовжити госпіталізацію і перешкодити материнському зв'язку та грудному вигодовуванню⁴. Як наслідок, фототерапію, як і будь-які інші ліки, і вводити за допомогою регульованих та схвалених пристроїв. Для забезпечення належного та правильного дозування фототерапії на основі оцінки співвідношення ризик/користь для новонародженого необхідне клінічне оцінювання, щоб уникнути недостатнього або надмірного використання фототерапії. Фототерапію слід призначати лише тоді, коли досягнуто цільовий пороговий рівень ЗБС з використанням відповідних затверджених джерел світла, які відфільтровують ультрафіолетове світло.

Ефективність — фототерапія знижує рівень ЗБС та зменшує або притупляє траєкторію або швидкість зростання ЗБС майже у всіх випадках гіпербілірубінемії, незалежно від етнічної приналежності пацієнта або етіології гіпербілірубінемії⁵⁻⁷. Основною перевагою фототерапії є запобігання розвитку ЗБС до рівня, на якому рекомендується обмінне переливання. Фототерапія також може знизити ризик розвитку хронічної білірубінової енцефалопатії (ХБЕ), яку раніше називали ядерною енцефалопатією, хоча рекомендовані пороги лікування для фототерапії, як правило, вважаються значно нижчими за ті, при яких виникає нейротоксичність білірубину^{1,8-13}.

Ефективна фототерапія призводить до зниження рівня ЗБС щонайменше на 2-3 мг/дл (34-51 мікромоль/л) протягом чотирьох-шести годин. Зменшення захворюваності на ЗБ можна виміряти вже через дві години після початку лікування. Двадцять чотири години фототерапії можуть ефективно призвести до зниження початкового рівня ЗБС на 25-40%¹⁴⁻¹⁶.

Дозування — Зниження ЗБС залежить від дози та залежить від кількості доставлених фотонів (опромінення) та площі поверхні тіла (ППТ), що піддається впливу світла¹. Кількість опромінення (вимірюється як мікровольт/см² ППТ на нм довжини хвилі (синє до синьо-зеленого світла, від 460 до 490 нм)) залежить від використовуваного джерела світла (довжина хвилі, смуга пропускання та інтенсивність), відстані між світлом і немовлям, а також площі тіла немовляти, охопленої опроміненням. Спектральна потужність надає індекс загальної дози наданої фототерапії³.

Під час стандартної фототерапії немовля зазвичай піддається впливу опромінення від 8 до 10 мкВт/см²/нм відповідно до Рекомендацій Американської академії педіатрії (AAP) 2004 року, які в першу чергу спрямовані на запобігання гіпербілірубінемії¹. У дітей з ЗБ >20 мг/дл (342 мкмоль/л) або швидко зростаючими рівнями ЗБ інтенсивність фототерапії збільшують (опромінення від 30 до 35 мкВт/см²/нм) шляхом додавання додаткових джерел світла для збільшення експозиції ППТ, або збільшення інтенсивності джерела світла.

Дозу від 8 до 10 мкВт/см²/нм часто вводять за допомогою білих або синіх флуоресцентних ламп, які, як правило, менш дорогі, ніж потенційно більш інтенсивні пристрої з синім світлодіодом (LED), які дозволяють збільшити дозу. Пристрої блакитного світлодіодного освітлення стали доступнішими¹⁷.

Інтенсивна фототерапія (фототерапія «crash-cart») — інтенсивна фототерапія (також відома як crash-cart фототерапія) використовується для немовлят із тяжким гемолізом, поганою реакцією на стандартну фототерапію, рівнем ЗБ, близьким до порога обмінного переливання, або протягом проміжного періоду часу, необхідного для підготовки обмінного переливання¹. Інтенсивна терапія може усунути ранні ознаки гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ) і уникнути необхідності обмінного переливання крові. Цей підхід також слід розглянути для немовлят, повторно госпіталізованих з дому, коли рівень ЗБС невідомий або очікується його отримання. Інтенсивна фототерапія використовує більш високі рівні опромінення (зазвичай 25 мкВт/см²/нм, хоча до 35 мкВт/см²/нм можна використовувати у доношених дітей (гестаційний вік (ГВ) ≥ 37 тижнів)) з максимальним впливом на ППТ. Світло має доставлятися до якомога більшої частини ППТ немовляти за допомогою комбінації доступних пристроїв та/або в поєднанні з волоконно-оптичною прокладкою/матрацом, блакитною світлодіодною прокладкою/матрацом або спеціальними блакитними лампами, розміщеними під немовлям. Іншим варіантом є використання фототерапії на 360°, але необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити, що вона забезпечує підвищену ефективність¹⁷.

Механізми дії — Фотони, що випромінюються світлом від синього до синьо-зеленого (460–490 нм), можуть фотозмінювати молекули білірубіну в поверхневих капілярах у водорозчинні ненейротоксичні молекули, тим самим знижуючи рівень некон'югованого ЗБ. Це досягається за допомогою наступних трьох механізмів:

- Структурна ізомеризація до люмірубіну – фототерапія необоротно перетворює білірубін у люмірубін¹⁸. Люмірубін, більш розчинна речовина, ніж білірубін, виводиться без кон'югації з жовчю та сечею. Це, ймовірно, основний механізм, за допомогою якого фототерапія знижує рівень ЗБС.

- Фотоокислення до полярних молекул – Реакції фотоокислення перетворюють білірубін на безбарвні полярні сполуки, які можуть виділятися переважно із сечею. Це повільний процес і на його частку припадає невелика частка виведення білірубіну.

- Фотоізомеризація до менш токсичного ізомеру білірубіну – фототерапія перетворює стабільний ізомер 4Z,15Z на ізомер 4Z,15E, який є більш полярним і менш токсичним. Як і люмірубін, ізомер 4Z,15E виділяється з жовчю без кон'югації. На відміну від структурної ізомеризації до люмірубіну, фотоізомеризація є оборотною, а очищення ізомеру 4Z,15E дуже повільне. Таким чином, частина ізомеру 4Z,15E в жовчі може бути перетворена назад у стабільний ізомер 4Z,15Z. В результаті цей шлях може мати незначний вплив на показники ТБ, оскільки стандартні лабораторні вимірювання не розрізняють ізомери. Однак фотоізомеризація зменшує кількість потенційно токсичного білірубіну на 15 % за рахунок швидкого перетворення його в нетоксичну форму протягом 2 годин після впливу.

Техніка — під час фототерапії немовлят слід укладати лежачи на спині, оголювати тіло з мінімальною площею, закритою підгузником (тільки для гігієни), а очі закривати непрозорою пов'язкою. Слід подбати про те, щоб пов'язка на очах не закривала ніс або не зісковзувала з орбіт.

При рівні ЗБС >20 мг/дл (342 мкмоль/л) фототерапію слід проводити безперервно, поки ЗБС не впаде нижче цього рівня. Як тільки це станеться, фототерапію можна перервати для годування та/або батьківського догляду. Використання волоконно-оптичних ковдр і прокладок можна використовувати під час годування, як описано нижче.

Джерела світла та пристрої — хоча для фототерапії доступно кілька джерел світла, ми використовуємо пристрої, які включають сині світлодіодні лампи як джерело світла, оскільки це найбезпечніше та найефективніше^{19,20}. Інші альтернативні джерела світла включають люмінесцентні лампи або галогенні лампи. Під час годування, коли верхнє освітлення тимчасово припинено, можна використовувати світлодіодні прокладки/матраци або волоконно-оптичні ковдри чи прокладки/матраци.

● **Блакитні світлодіоди** — у синіх світлодіодах використовується високоінтенсивний газ нітрид галію, який випромінює світло з піковою довжиною хвилі 470 ± 10 нм і є комерційно доступним як верхній, так і підкладний (прокладка/матрац) пристрої^{2,21,22}. Ці пристрої забезпечують високоінтенсивне вузькосмугове світло в спектрі поглинання білірубину і не випромінюють ультрафіолетове світло^{19,20}. Огляди літератури свідчать про те, що синє світлодіодне світло є кращим джерелом світла, оскільки воно є найбезпечнішим та найефективнішим^{19,20}. Подальше дослідження за участю недоношених дітей з надзвичайно низькою вагою (ЕММТ) ($TM \leq 1000$ г) показало, що абсолютне та відносне зниження ЗБ протягом перших 24 годин життя було **найбільшим для синіх світлодіодів, за якими йшли прожектори, флуоресцентні сині лампи та потім волоконно-оптичні ковдри**²³.

Матраци на основі світлодіодів є кращими, ніж волоконно-оптичні прокладки, оскільки вони достатньо великі, щоб покрити всю ППТ доношеної дитини.

● **Волоконно-оптичні ковдри або прокладки.** Волоконно-оптичні ковдри або прокладки виділяють мало тепла і можуть бути розміщені близько до немовляти, забезпечуючи більш високу освітленість, ніж флуоресцентні лампи¹⁴. Однак ковдри, як правило, невеликі і рідко покривають достатню кількість ППТ, щоб бути ефективними при використанні окремо у доношених дітей. Їх можна використовувати як доповнення до верхнього освітлення. Волоконно-оптичні ковдри також можна використовувати під час годування, коли верхнє освітлення припинено. Це особливо корисно для немовлят з тяжкою гіпербілірубінемією. У немовлят з $MT < 1000$ г слід використовувати волоконно-оптичні ковдри з обережністю, щоб мінімізувати ризик пошкодження шкіри.

Вплив сонячного світла

● **Прямі сонячні промені.** Хоча відомо, що вплив сонячного світла знижує рівень ЗБС, використання прямих сонячних променів, що включає УФ-випромінювання, **не** рекомендується як терапевтичний засіб для запобігання гіпербілірубінемії (ЗБС >20 мг/дл [342 мкмоль/л]). Пряме сонячне світло порівняно з фільтрованим сонячним світлом асоціюється з підвищеним ризиком сонячних опіків, гіпертермією з підвищеним ризиком гіповолемії та потенційним довгостроковим ризиком злоякісних новоутворень шкіри¹. Тому ми **не** рекомендуємо використовувати для фототерапії прямі нефільтровані сонячні промені.

● **Непряме/фільтроване сонячне світло.** Фототерапія непрямим (фільтрованим) сонячним світлом є розумною клінічною альтернативою для лікування гіпербілірубінемії легкого та помірного ступеня в умовах з низьким рівнем ресурсів, коли регульовані та затверджені пристрої для фототерапії недоступні. Були розроблені комерційно доступні плівки для тонування вікон, які вибірково дозволяють пропускати синє світло та видаляють шкідливі УФ- та інфрачервоні (ІЧ) промені світла, тим самим зменшуючи вплив ультрафіолетового випромінювання та ризик сонячних опіків. Дані центру з обмеженими ресурсами показали, що фільтрована сонячна фототерапія з використанням комерційних плівок для тонування вікон (які видаляють шкідливі УФ- та ІЧ-промені) є безпечним та ефективним методом зниження рівня ЗБ і може забезпечити результати, подібні до результатів традиційної фототерапії^{24,25}.

Подальша оперативна та економічна перевірка в умовах різноманітних обмежених ресурсів була б корисною, щоб визначити, чи може фототерапія фільтрованим сонячним світлом використовуватися як універсально ефективне та безпечне лікування гіпербілірубінемії новонароджених. Крім того, створені системи необхідні для своєчасного транспортування до регіональної, експертної допомоги новонародженим у перинатальних центрах для немовлят із ризиком неврологічної дисфункції, спричиненої білірубину (НДСБ), яким може знадобитися обмінне переливання, незважаючи на те, що проходять лікування фототерапією фільтрованим сонячним світлом.

Огляд літератури виявив три дослідження, в яких порівнювали сонячне світло (пряме та непряме) з відсутністю лікування чи іншими формами фототерапії²⁶. Однак докази були оцінені як від низької до дуже низької впевненості на основі невеликої кількості подій і потенційної упередженості (незасліпі дослідження).

- В одному дослідженні з 482 немовлятами з МТ ≥ 2 кг відсутність лікування порівняно з лікуванням сонячним світлом не була пов'язана з підвищеним ризиком гіпербілірубінемії (3,5 проти 2,2 %, відносний ризик [RR] 0,61, 95% ДІ 0,45–0,82) і тенденцією до вищих показників повторних госпіталізацій з приводу гіпербілірубінемії (8,3 проти 4,6 %, відносний ризик [RR] 0,55, 95% ДІ 0,27–1,11). У цьому дослідженні гіпербілірубінемія була визначена як отримання обмінного переливання або рівня ЗБС >15 мг/дл, 17 мг/дл і 20 мг/дл (257, 291 і 342 мкмоль/л) протягом перших 24, 48 і 72 години життя відповідно.

- У двох дослідженнях з 621 немовлям ризики були подібними для груп, які отримували інші джерела фототерапії, порівняно з сонячним світлом для обмінного переливання з ризиком 0,3 % для обох груп (RR 1,00, 95% ДІ 0,06–15,73) та ефективних днів терапії (RR 1,02, 95% ДІ 0,97–1,06). Не було зареєстровано жодного випадку ГБЕ або смерті для жодної з груп. Однак ризик гіпертермії (визначається як температура $>38^{\circ}\text{C}$) був нижчим при використанні інших джерел фототерапії порівняно з сонячним світлом (0,9 проти 3,8 %, RR 4,39, 95% ДІ 2,98–6,47).

Моніторинг — під час лікування слід щодня контролювати дозу фототерапії (опромінення) і температуру немовляти, стан гідратації (вживання і вихід), час впливу та ЗБ. Надмірна втрата рідини може бути пов'язана з фототерапією, яка може збільшити невідчутну втрату рідини шкірою. **Пристрої на основі світлодіодів виділяють менший рівень тепла, ніж інші джерела світла**, і, отже, втрати рідини через гіпертермію є меншою проблемою при використанні цих типів пристроїв^{25,27}.

Відповідь на терапію — Зниження рівня ЗБС є позитивною відповіддю на фототерапію. Частота вимірювання рівнів ЗБС залежить від початкового та першого наступного значення ЗБС.

- Повторна госпіталізація — Для немовлят, які були повторно госпіталізовані для проведення фототерапії, вимірювання ЗБС слід повторити через дві-три години після початку фототерапії, щоб оцінити її ефективність.

- Госпіталізація після пологів. Для немовлят, яким під час госпіталізації після пологів потрібна була фототерапія, рівень ЗБС слід вимірювати через 4-6 годин після початку фототерапії.

Якщо рівень ЗБС фактично знизився, наступні вимірювання можна проводити кожні 8-12 годин. Зміни дозування фототерапії здійснюються на основі наступних вимірювань із посиленням дозування з неадекватним зниженням або дозволом переривання фототерапії для годування з адекватною відповіддю.

Якщо, незважаючи на інтенсивну фототерапію, рівень ЗБС знаходиться на рівні або наближається до порогу обмінного переливання, слід відправити кров для перехресного збігу. Крім того, якщо розглядається обмінне переливання, слід також виміряти рівень сироваткового альбуміну, щоб можна було розрахувати співвідношення білірубину/альбуміну в сироватці (або плазмі) та використати його разом із рівнем ЗБС та іншими факторами для визначення необхідності обмінного переливання.

Гідратація — важливо підтримувати достатню гідратацію та виділення сечі під час фототерапії, оскільки екскреція люмірубіну з сечею є основним механізмом, за допомогою якого фототерапія знижує рівень ЗБС. Таким чином, під час фототерапії немовлятам слід продовжувати пероральне годування груддю або пляшечкою. Для рівнів ЗБС, які наближаються до рівня обмінного переливання, фототерапію слід продовжувати до тих пір, поки рівень ЗБС не знизиться приблизно до 20 мг/дл (342 мікромоль/л), а під час годування можна використовувати світлодіодний матрац або волоконно-оптичні ковдри/прокладки. Як тільки рівень ЗБС починає падати нижче цього порогу, фототерапію можна перервати для годування. Ентеральне харчування з фототерапією є невід’ємною частиною зниження додаткового навантаження білірубіну за рахунок кишковопечінкової циркуляції.

Немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні, у яких є недостатнє споживання, які мають надмірну втрату ваги ($>10\%$ МТ) або мають ознаки гіповолемії, повинні отримувати добавки з грудним молоком або зцідженим материнським молоком (бажано), або пастеризованим донорським молоком^{1,28}. Можна використовувати суміш, якщо ці бажані джерела жіночого молока недоступні. **Якщо грудне вигодовування перервано, його слід відновити якомога швидше.**

Немає доказів того, що внутрішньовенне (ІВ) введення рідини забезпечує значну додаткову користь, крім адекватної оральної гідратації²⁹. Проте внутрішньовенне інфузія є потенційним варіантом для корекції дегідратації, гіповолемії та/або гіпернатріємії у немовлят зі значним виснаженням об’єму, чиє пероральне споживання є недостатнім¹.

Припинення — ми зазвичай припиняємо фототерапію:

- Для немовлят, які були повторно госпіталізовані для фототерапії, коли рівень їх ЗБС становить 12–14 мг/дл (205–239 мкмоль/л).

- Для тих, кому потрібна фототерапія під час пологової госпіталізації, коли ЗБ впав до рівня, на якому була розпочата фототерапія, або нижче. В одному дослідженні з використанням ретроспективних даних лікарень Kaiser Permanente Північної Каліфорнії (KPNC) для немовлят (ГВ ≥ 35 тижнів), народжених у 2012–2014 роках, ризик рикошетної гіпербілірубінемії при припиненні фототерапії становив 2,5% у немовлят ≥ 38 тижнів і 10,2% у немовлят 35–37 6/7 тижнів³⁰.

Після припинення фототерапії ЗБС найкраще вимірювати через 18–24 години, щоб оцінити рикошетну гіпербілірубінемію. Це важливо для немовлят, які потребують фототерапії під час пологової госпіталізації. Однак повторно госпіталізоване немовля не слід тримати в лікарні до вимірювання відскоку, оскільки повторне обстеження можна зробити амбулаторно. У цих пацієнтів ризик клінічно значущого рикошету низький, і ці пацієнти, швидше за все, пройшли піковий рівень ЗБС.

Гіпербілірубінемія рикошету — рикошетна гіпербілірубінемія, що визначається як будь-яке підвищення рівня ЗБС після припинення фототерапії, пов’язане зі збільшенням швидкості вироблення білірубіну, що перевищує природний процес елімінації. Однак рівень відскоку, як правило, все ще нижчий, ніж значення ТБ до початку фототерапії³¹. Рикошетна гіпербілірубінемія навряд чи вимагатиме проведення серійних вимірювань ЗБС та повторного початку фототерапії.

Хоча нечасто, клінічно значуща гіпербілірубінемія рикошету, що досягає рівнів ЗБ до порогів початку фототерапії протягом 72 годин після припинення фототерапії, може виникати щонайменше у 5 % немовлят, які отримували фототерапію, як повідомлялося у дітей з низьким ризиком, зареєстрованих в одному дослідженні³². Інші фактори ризику для цього ступеня відновлення включають ГВ менше 38 тижнів, азіатську національність, грудне вигодовування, позитивний прямий антиглобуліновий тест (DAT, також називають тестом Кумбса), що вказує на ізоімунну гемолітичну хворобу, та використання ранньої фототерапії (наприклад, розпочатої протягом 72 години після народження)^{32,33}. Слід зазначити, що у немовлят з алоімунною гемолітичною хворобою може бути тривалий гемоліз.

Якщо є будь-які занепокоєння щодо рикошетної гіпербілірубінемії, додаткові вимірювання ЗБС можна проводити кожні 12-24 години. Прогностичні моделі були розроблені з використанням ретроспективних даних лікарень KPNC для немовлят (ГВ ≥ 35 тижнів), народжених у 2012–2014 роках^{30,32}. Однак перед рекомендованим рутинним використанням цього інструменту необхідна перспективна зовнішня перевірка.

Домашня фототерапія — як альтернатива повторній госпіталізації, фототерапію можна призначати обраним виписаним доношеним немовлятам³⁴. Домашня фототерапія є менш руйнівною для сім'ї і може розглядатися для здорових доношених дітей (ГВ > 38 тижнів) без гемолізу та не мають інших факторів ризику, у яких рівень ЗБС становить на 2–3 мг/дл (34–51 мкмоль/л) нижче рекомендованого порогового рівня для початку лікарняної фототерапії, добре годуються, і за ними можна уважно стежити¹.

У ретроспективному огляді 1324 із 1385 новонароджених (ГВ ≥ 35 тижнів), які відповідали критеріям включення, домашня фототерапія з використанням однієї або двох комерційних волоконно-оптичних ковдр на основі синіх світлодіодів (опромінення від 20 до 36 мкВт/см²/нм) була ефективною у зменшення ЗБ, і лише 2 % когорти потребували госпіталізації з приводу гіпербілірубінемії після початку домашньої фототерапії³⁴. Однак лише чверть пацієнтів ($n = 376$) були на рівні або вище порогових значень ЗБ для початку фототерапії (середній рівень ЗБ на початку 16,9 мг/дл [289 мкмоль/л] у середньому віці 94 години). Таким чином, залишається незрозумілим, яка частка пролікованих немовлят досягла б порога для фототерапії і чи був непотрібний вплив фототерапії. Крім того, домашню фототерапію надала сервісна компанія, яка не приймала всі форми Medicaid. Ці результати демонструють, що домашня фототерапія може бути успішно запроваджена у вибраних немовлят і в окремих ситуаціях і зменшує кількість ЗБ. Хоча домашня фототерапія може бути здійсненою, зручною та цінною деякими сім'ями, її економічна ефективність на основі відповідного рецепта ще не підтверджена, і залишається невизначеним, чи безпечна вона для немовлят з гемолітичною хворобою.

***Коментар робочої групи:** У вітчизняному клінічному протоколі не розглядається домашня фототерапія.*

Транспортна фототерапія. Транспортна фототерапія повинна надаватися немовлятам, яким необхідно призначити невідкладну допомогу, доки за немовлям можна буде доглядати в медичному центрі, який може надати відповідну допомогу при гіпербілірубінемії. Доведено, що навіть 30-60 хвилин опромінення світлом є ефективним і має бути забезпечено під час транспортування.

Побічні ефекти

Надзвичайно недоношені діти та смертність — Існують суперечливі дані про те, чи збільшує фототерапія ризик смертності у надзвичайно недоношених дітей (ГВ < 28 тижнів або МТ < 1000 г). Дуже недоношені діти можуть бути більш вразливими до потенційних шкідливих наслідків фототерапії через більшу пропускання світла через їх тонку драглисту шкіру.

Короткочасні ускладнення. Задokumentовані потенційно несприятливі ефекти у немовлят включають гіпертермію, окислювальний стрес, пошкодження ДНК, зниження рівня цитокінів, зниження серцевого викиду та ниркового кровотоку, збільшення мозкового кровотоку, переривання грудного вигодовування та транзиторні, доброякісні, еритематозні висипання, і, нечасто, синдром бронзового немовляти³. Підвищені невідчутні втрати води, які не заповнюються, можуть призвести до гіповолемії.

Бронзова дитина — «Синдром бронзової дитини» є нечастим, але оборотним станом шкіри, що проявляється тимчасовим темним, сірувато-коричневим забарвленням шкіри, сироватки та сечі³⁵. Це викликано відкладенням пігментів бронзового кольору, в основному за рахунок фотоізомерів, і виникає у немовлят з холестатичною жовтяницею (кон'югований

білірубін >2 мг/дл), які отримують фототерапію^{35,36}. Немає відомої нейротоксичності, пов'язаної з цим синдромом; зазвичай він зникає без наслідків протягом тижнів після припинення фототерапії, оскільки пігменти повільно виводяться³⁷. **Таким чином, немає протипоказань до застосування фототерапії у немовлят із подвійною або змішаною (як некон'югований, так і кон'югований білірубін) гіпербілірубінемією.** Однак експерти в цій галузі застерігають від використання фототерапії для немовлят з кон'югованим білірубіном (>50 відсотків рівня ЗБ), оскільки не спостерігається користі фототерапії у немовлят з надмірним холестаазом (високий прямий білірубін). «Синдром бронзової дитини» не є показанням для обмінного переливання крові та не є показанням до припинення фототерапії для тих, у кого є безпосередній ризик розвитку ГБЕ.

***Коментар робочої групи:** «Синдром бронзової дитини» є показанням для дослідження фракцій білірубину в сироватці крові.*

Потенційні довгострокові ефекти — залишається невизначеним, чи пов'язана фототерапія новонароджених з будь-якими довгостроковими наслідками при належному застосуванні.

●**Судоми** – Фототерапія у новонароджених, мабуть, пов'язана з невеликим ризиком неонатальних і дитячих судом, який вищий у хлопчиків^{38,39}. Це було проілюстровано великим когортним дослідженням від Kaiser Permanente Group³⁹. Після коригування на змішані фактори спостерігали слабкий зв'язок між фототерапією та ризиком розвитку судом у дітей (відношення ризику [RR] 1,22, 95% ДІ 1,05-1,42)³⁹. У цьому дослідженні середній час спостереження для дітей, які отримували фототерапію, становив 6,1 року порівняно з 8,3 років для тих, хто не отримував фототерапію. Ризик був статистично значущим для хлопчиків (RR 1,33, 95% ДІ 1,1-1,61), але не для дівчат (RR 1,07, 95% ДІ 0,84-1,34). Однак у цьому дослідженні не надано жодних даних щодо неонатальних судом, пов'язаних з ГБЕ. Не було жодного зв'язку між фототерапією та фебрильними судомами. Для цієї когорти загальний скоригований підвищений ризик судом протягом 10 років становив 2,4 на 1000 дітей для тих, хто отримував неонатальну фототерапію. Ризик був вищим для хлопчиків (3,7 на 1000 дітей) і нижчим у дівчат (0,8 на 1000 дітей). Однак у дослідженні також не надано подробиць про те, які типи фототерапевтичних приладів використовувалися, тривалість фототерапевтичного опромінення та використовуваного опромінення.

Ці дані необхідно розглядати в контексті того, що зміни амплітуд ЕЕГ відбуваються зі збільшенням ЗБС, і ці результати можуть бути пов'язані радше з нейротоксичністю білірубину, ніж з фототерапією. Потрібні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти причинний механізм судом, пов'язаних з дітьми, які отримували неонатальну фототерапію. Тим не менш, хоча ризики незначні, ці результати підкреслюють занепокоєння щодо надмірного призначення препарату, що спричиняє непотрібне вплив з потенційними несприятливими наслідками.

●**Рак у дітей** – Виникли побоювання, що фототерапія новонароджених може підвищити ризик розвитку раку у дітей. Однак важко визначити, чи існує прямий зв'язок між раком і рекомендованим використанням фототерапії (наприклад, відповідні джерела світла) через проблеми контролю змішуючих факторів (наприклад, вплив прямого сонячного світла), а також визначити, чи існує вплив на вибір джерел світла (деякі з яких не фільтрують УФ-випромінювання). Якщо фототерапія є фактором ризику, то ефект у кращому випадку незначний. Тим не менш, занепокоєння щодо потенційного довгострокового ризику раку служить ще одним нагадуванням про те, що фототерапію слід призначати з розумом.

Обмежені дані включають:

●Хоча початкове ретроспективне когортне дослідження однієї мережі 499 621 немовлят, народжених ≥ 35 тижнів ГВ між 1995 і 2011 роками, повідомляло про більшу

поширеність раку у дітей, які піддавалися фототерапії, порівняно з неекспонованими контрольними групами⁴⁰, наступне дослідження з тієї ж системи охорони здоров'я діти (ГВ 35 тижнів), народжені між 1995 і 2017 роками, показали, що після коригування схильності (змішуючих факторів, включаючи ранню гіпербілірубінемію), не було **жодного зв'язку** між фототерапією та будь-яким типом раку у віці ≥ 4 років⁴¹.

• Дослідження, яке використовувало пов'язані дані штату з Каліфорнії з спостереженням до одного року з 1998 по 2007 рік, продемонструвало, що рак діагностували частіше у немовлят з діагностичними кодами для фототерапії, ніж у дітей без таких кодів (32,6 проти 21 на 100 000 пацієнтів, відносний ризик [RR] 1,6, 95% ДІ 1,2-2,0)⁴². Після коригування схильності все ще залишався невеликий підвищений ризик для немовлят, які піддалися фототерапії у віці одного року, для загального раку (коригований коефіцієнт шансів [aOR] 1,4, 95% ДІ 1,1-1,9), мієлоїдної лейкемії (aOR 2,6, 95% ДІ 1,3-5,0) та рак нирки (aOR 2,5, 95% ДІ 1,2-5,1). Через вищий вихідний ризик раку ризик раку був вищим у пацієнтів із синдромом Дауна.

• **Шкірні прояви** – Дані суперечливі щодо зв'язку між фототерапією та пігментованими ураженнями шкіри. Хоча огляд досліджень, які використовували фототерапію синім світлом (з використанням широкосмугових синіх флуоресцентних ламп, які також випромінюють хвилі в УФ-області), повідомляв про підвищений ризик меланоцитарних невусів у дітей та підлітків⁴³, інші звіти не виявили зв'язку між фототерапією та меланоцитарні невуси^{44,45}. В одному з досліджень повідомлялося про підвищений ризик утворення плям типу «кава з молоком», але не меланоцитарних невусів⁴⁵.

• **Недоведені ефекти на сітківку** – Хоча вплив фототерапії на сітківку немовлят, які отримували лікування, невідомий, дослідження на тваринах показують, що дегенерація сітківки може виникнути після 24 годин безперервного впливу⁴⁶. В результаті сітківка і кристалик всіх новонароджених, які отримували фототерапію, покриваються, щоб виключити будь-який потенційний вплив світла, включаючи ризик «відблисків». Мимовільне змикання повік є основною дитячою реакцією, а тіні для очей служать додатковими помічниками для комфорту та захисту.

• **Немає впливу на дитячу астму** — Є обмежені докази того, що помірні рівні гіпербілірубінемії пов'язані з дитячою астмою, але фототерапія не змінює цей ризик⁴⁷.

Обмінне переливання

Огляд — слід уникати обмінного переливання, втручання з відомими ризиками. У немовлят із ізоімунізацією резус це була рятівна невідкладна процедура, яка різко знижувала загальний рівень білірубіну в сироватці або плазмі (ЗБС) і видаляла антитіла, що викликають порушення. Проте обмінне переливання є все більш рідкісною, дорогою, тривалою процедурою, яка вимагає клінічних знань і досвіду, хоча немає опублікованих даних, які б вказували на збільшення несприятливих ускладнень. Обмінне переливання є найефективнішим методом для швидкого видалення білірубіну, але останнім часом недостатньо даних, щоб розпізнати зниження або зворотний розвиток прогресуючої гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ) або хронічної білірубінової енцефалопатії (ХБЕ), раніше іменованої ядерною енцефалопатією. Рекомендується лікувати немовлят із симптомами будь-яких помірних або прогресуючих клінічних ознак неврологічної дисфункції, спричиненої білірубіну (НДСБ) (таблиця 2) і коли інтенсивна фототерапія не може ефективно зменшити ЗБС у немовлят із тяжкою гіпербілірубінемією чи ризиком розвитку ЗБС >25 мг/дл (428 мкмоль/л). Обмінне переливання також корисно для немовлят із підвищеним виробленням білірубіну в результаті ізоімунного гемолізу, оскільки воно також видаляє циркулюючі антитіла та сенсibilізовані еритроцити.

Обмінні переливання крові повинні виконуватися тільки підготовленим персоналом у відділенні інтенсивної терапії новонароджених або педіатричної терапії (ВІТН/ПВІТ), обладнаному всіма можливостями моніторингу та реанімації. Пацієнти, які госпіталізовані після народження, які знаходяться на рівні або близько порогового рівня ЗБ для обмінного

переливання, повинні бути госпіталізовані до відділення реанімації, щоб прискорити початок інтенсивної фототерапії та обмінного переливання, минаючи відділення невідкладної допомоги та уникаючи непотрібних затримок¹. Протягом інтервалу часу, необхідного для встановлення обмінного переливання, немовлятам слід проводити інтенсивну фототерапію. У деяких випадках ефективна фототерапія може ефективно зменшити ЗБ, щоб можна було уникнути обмінного переливання.

Потреба в обмінних переливаннях зменшилась із профілактикою ізоімунної гемолітичної хвороби резус (Rh) та системним застосуванням Практичних рекомендацій Американської академії педіатрії (AAP) 2004 року щодо виявлення та лікування немовлят із ризиком розвитку тяжкої гіпербілірубінемії (ЗБС >25 мг/дл [428 мікромоль/л]) фототерапією⁴⁸⁻⁵⁰.

Ефективність — після успішного подвійного обмінного переливання ЗБ, як правило, знижується приблизно до половини-третьох чвертей передобмінної вартості⁵¹. Потрійне обмінне переливання може знизити рівень ЗБС на 95 %; проте процедура є громіздкою, менш ефективною та має мінімальну перевагу. Згодом ЗБС збільшується приблизно до двох третин від концентрації перед обміном через відновлення рівноваги між позасудинним і судинним білірубінном. Кілька досліджень продемонстрували покращення аномальної реакції ВАЕР у немовлят після обмінного переливання внаслідок гіпербілірубінемії⁵²⁻⁵⁵.

Процедура — Немовлята, які близькі до виконання або відповідають критеріям обмінного переливання крові, повинні бути безпосередньо госпіталізовані або переведені до відділень реанімації та реанімації. Невідкладна та інтенсивна фототерапія надається протягом проміжного періоду часу, необхідного для налаштування обмінного переливання. При надходженні швидко виконується аналіз групи крові та резусу та перехресного збігу крові немовляти та встановлення пупкового катетера, щоб у разі потреби якомога швидше розпочати обмінне переливання⁵⁶.

Процедура передбачає встановлення пупкового катетера та видалення та замінені крові аликвотами, які становлять приблизно 10 % або менше об'єму крові немовляти. Об'єм циркулюючої крові у немовляти становить приблизно 80-90 мл/кг. Обмінне переливання подвійного об'єму (160–180 мл/кг) замінює приблизно 85 % циркулюючих еритроцитів (еритроцитів) немовляти відновленою кров'ю (із консервованих еритроцитів і свіжозамороженої плазми). Важливо, щоб відновлена кров використовувалася із значним вмістом альбуміну для забезпечення зв'язування білірубіну, оскільки консековані еритроцити недостатні та можуть посилити поточну токсичність білірубіну через знижену внутрішньосудинну здатність зв'язування білірубіну⁵⁷. Опромінені продукти крові слід використовувати для зниження ризику захворювання трансплантат проти хазяїна, а продукти крові, безпечні для цитомегаловірусу (ЦМВ), слід використовувати для зменшення передачі ЦМВ у серонегативних реципієнтів.

Інфузія альбуміну (1 г/кг) за одну-дві години до процедури переміщує більше позасудинного білірубіну в кровообіг, який теоретично повинен дозволяти видалити більше білірубіну, не було показано, що зменшує потребу в повторному обмінному переливанні або посилює зниження рівня ЗБ. **У нашому центрі ми не вводимо альбумін перед обмінним переливанням.**

Коментар робочої групи: Введення альбуміну перед обмінним переливанням крові не рекомендується.

Лікування після процедури — після обмінного переливання фототерапію відновлюють (в ідеалі, фототерапію не слід припиняти і продовжувати в тій же терапевтичній дозі, що використовувалася до заміни). ЗБС вимірюється протягом двох годин після процедури, а управлінські рішення приймаються залежно від рівня ЗБС.

Ускладнення — ризик обмінного переливання виникає внаслідок використання препаратів крові та самої процедури. Ускладнення включають:

- Інфекції, що передаються через кров
- Тромбоцитопенія і коагулопатія
- Хвороба трансплантат проти хазяїна
- Некротичний ентероколіт
- Тромбоз воротної вени
- Електролітні порушення (наприклад, гіпокальціємія та гіперкаліємія)
- Серцеві аритмії

Захворюваність та смертність . Оскільки обмінні переливання проводять рідко, важко оцінити поточні ризики захворюваності та смертності, пов'язані з цією процедурою. Дослідження, опубліковані в 1985 році, повідомляли про смертність 0,3 %, пов'язану з процедурою^{58,59}, і значний рівень ускладнень у 1 %⁵⁹. Подальші дослідження обмежені кількістю пацієнтів через рідкість процедури, але все ж свідчать про значний ризик захворюваності та смертності, особливо у важкохворих немовлят^{48,57,60-63}.

Резюме та рекомендації

• **Вступ** – Новонароджені з «важкою» гіпербілірубінемією (визначається як ЗБС >25 мг/дл [428 мкмоль/л]) піддаються ризику неврологічної дисфункції, спричиненої білірубінем (НДСБ), яка виникає, коли білірубін проходить через кров-мозковий бар'єр, зв'язується з тканиною мозку і викликає нейротоксичність.

• Фототерапія

• **Дозування** – фототерапія є найбільш часто використовуваним заходом для зниження рівня ЗБ та запобігання гіпербілірубінемії (ЗБС >20 мг/дл [342 мкмоль/л]). Фототерапію слід призначати лише тоді, коли досягнуто цільовий пороговий рівень ЗБС з використанням відповідних затверджених джерел світла, які відфільтровують ультрафіолетове світло.

Швидкість зниження ЗБС залежить від дози від кількості доставленого опромінення та тривалості фототерапії. Кількість випромінюваного випромінювання (вимірюється в мікровольт/см² площі поверхні тіла на нм довжини хвилі [460 до 490 нм]) залежить від вибраного джерела світла, відстані між світлом і немовлям, а також величини експонованої поверхні немовляти. Стандартна доза опромінення для фототерапії новонароджених становить від 8 до 10 мкВт/см²/нм¹.

• **Інтенсивна фототерапія** – інтенсивна фототерапія забезпечує більш високі рівні опромінення (від 25 до 35 мкВт/см²/нм) і надається немовлятам із тяжким гемолізом, поганою відповіддю на початкову фототерапію, з рівнями ЗБ близькими до порога обмінного переливання, або протягом проміжного періоду часу, необхідного для налаштування обмінного переливання.

• **Техніка та моніторинг** – під час фототерапії немовлят кладуть лежачи на спину у відкрите ліжечко або люльку, з максимальним оголенням тіла та мінімізацією зони, покритої підгузком, а очі закривають непрозорою пов'язкою. Протягом процедури контролюють стан гідратації немовляти, температуру та ЗБС, а також дозу опромінення.

• **Джерела світла та пристрої** . Ми пропонуємо використовувати синє або синьо-зелене світлодіодне (LED) світло, коли для лікування гіпербілірубінемії новонароджених призначається фототерапія, а не біле чи синє флуоресцентне світло або сонячне світло (**Ступінь 2С**).

• **Сонячне світло** – для районів обмежених ресурсів, де схвалені прилади для фототерапії недоступні, ми пропонуємо **фільтрувати** сонячне світло з використанням тонованих вікон, які видаляють ультрафіолетові (УФ) та інфрачервоні промені, використовувати для лікування легкої та помірної гіпербілірубінемії новонароджених, а не пряме сонячне світло (**Ступінь 2С**).

• Побічні ефекти

-Надзвичайно недоношені немовлята та смертність – дані суперечливі щодо того, чи збільшує фототерапія ризик смертності у немовлят з ГВ <28 тижнів.

-Короткострокові побічні ефекти – поширені короткострокові побічні ефекти включають гіпертермію, переривання грудного вигодовування, транзиторні, доброякісні, еритематозні висипання та, нечасто, синдром бронзової дитини. Збільшені невідчутні втрати води, які не доповнюються, можуть викликати гіповолемію.

-Потенційні довгострокові побічні ефекти – залишається невизначеним, чи пов'язана фототерапія з довгостроковими наслідками, включаючи судоми в дитинстві та рак. Дані також суперечливі щодо зв'язку між фототерапією та пігментованими ураженнями шкіри.

●Обмінне переливання

●**Огляд.** Обмінне переливання є потенційно рятівною невідкладною процедурою, яка різко знижує рівень білірубіну. Хоча це все більш рідкісна, дорога та тривала процедура, яка є найефективнішим методом для швидкого видалення білірубіну. Його повинен виконувати тільки навчений персонал у відділенні інтенсивної терапії новонароджених або педіатричних пацієнтів, обладнаному повним моніторингом та можливостями реанімації. Показаннями для обмінного переливання є лікування немовлят із симптомами НДСБ з помірними та прогресуючими ознаками НДСБ, а також коли інтенсивна фототерапія не допомагає ефективно зменшити ЗБС у немовлят із тяжкою гіпербілірубінемією або з ризиком розвитку ЗБС >25 мг/дл [428 мкмоль/л] .

●**Процедура** – Процедура передбачає розміщення пупкового катетера та видалення та заміну крові аліквотами, які становлять приблизно 10 % або менше об'єму крові немовляти. Невідкладна та інтенсивна фототерапія надається протягом проміжного періоду часу, необхідного для налаштування обмінного переливання. При надходженні швидко виконується аналіз типу крові та перехресного збігу крові немовляти та встановлення пупкового катетера, щоб у разі потреби якомога швидше розпочати обмінне переливання крові.

●**Ускладнення** . Ускладнення включають інфекції, тромбоцитопенію та коагулопатію, хворобу «трансплантат проти господаря», некротичний ентероколіт, тромбоз ворітної вени, порушення електролітного балансу та серцеві аритмії.

Список літератури

1. American Academy of Pediatrics SHBcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297.
2. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. Semin Perinatol 2004; 28:326.
3. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice - from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. J Perinatol 2020; 40:180.
4. Grosse SD, Prosser LA, Botkin JR. Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia-First Do No Harm? JAMA Pediatr 2019; 173:617.
5. Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. Pediatrics 1993; 91:470.
6. Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985; 75:393.
7. Newman TB, Kuzniewicz MW, Liljestrand P, et al. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines. Pediatrics 2009; 123:1352.
8. Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, Wu YW, et al. Incidence, etiology, and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns. Pediatrics 2014; 134:504.

9. Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr* 2012; 101:384.
10. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1:S25.
11. January 2007 to December 2009. Canadian Paediatric Surveillance Program 2009 www.cps.ca/english/surveillance/CPSP/index.htm (Accessed on October 03, 2019).
12. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005; 94:59.
13. Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F342.
14. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ. A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional phototherapy. *Am J Dis Child* 1992; 146:235.
15. ΓBrg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995; 95:914.
16. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1994; 125:607.
17. Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128:e1046.
18. Ennever JF, Costarino AT, Polin RA, Speck WT. Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *J Clin Invest* 1987; 79:1674.
19. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD007969.
20. Tridente A, De Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2012; 101:458.
21. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998; 44:804.
22. Seidman DS, Moise J, ErΓBz Z, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000; 136:771.
23. Morris BH, Tyson JE, Stevenson DK, et al. Efficacy of phototherapy devices and outcomes among extremely low birth weight infants: multi-center observational study. *J Perinatol* 2013; 33:126.
24. Slusher TM, Vreman HJ, Olusanya BO, et al. Safety and efficacy of filtered sunlight in treatment of jaundice in African neonates. *Pediatrics* 2014; 133:e1568.
25. Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, et al. A Randomized Trial of Phototherapy with Filtered Sunlight in African Neonates. *N Engl J Med* 2015; 373:1115.
26. Horn D, Ehret D, ΓButham KS, Soll R. Sunlight for the prevention and treatment of hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7:CD013277.
27. Eggert P, Stick C, Schröder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr* 1984; 142:58.
28. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, et al. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. *Pediatrics* 2015; 135:e16.
29. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, et al. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD011891.
30. Chang PW, Newman TB. A Simpler Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2019; 144.

31. Yetman RJ, Parks DK, Huseby V, et al. Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. *J Pediatr* 1998; 133:705.
32. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A Clinical Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia Following Inpatient Phototherapy. *Pediatrics* 2017; 139.
33. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 2006; 91:31.
34. Chang PW, Waite WM. Evaluation of Home Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2020; 220:80.
35. RHBaltelli FF, Da Rioli R, D'Amore ES, Jori G. The bronze baby syndrome: evidence of increased tissue concentration of copper porphyrins. *Acta Paediatr* 1996; 85:381.
36. McDonagh AF. Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome. *J Pediatr* 2011; 158:160.
37. Tan KL, Jacob E. The bronze baby syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:409.
38. Maimburg RD, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2016; 124:67.
39. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, et al. Childhood Seizures After Phototherapy. *Pediatrics* 2018; 142.
40. Newman TB, Wickremasinghe AC, Walsh EM, et al. Retrospective Cohort Study of Phototherapy and Childhood Cancer in Northern California. *Pediatrics* 2016; 137.
41. Digitale JC, Kim MO, Kuzniewicz MW, Newman TB. Update on Phototherapy and Childhood Cancer in a Northern California Cohort. *Pediatrics* 2021; 148.
42. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, et al. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. *Pediatrics* 2016; 137.
43. Oláh J, Tóth-Molnár E, Kemény L, Csoma Z. Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy. *Br J Dermatol* 2013; 169:243.
44. Mahé E, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Neonatal blue-light phototherapy does not increase nevus count in 9-year-old children. *Pediatrics* 2009; 123:e896.
45. Wintermeier K, von Pöblitzki M, Genzel-Boroviczeny O, et al. Neonatal blue light phototherapy increases café-au-lait macules in preschool children. *Eur J Pediatr* 2014; 173:1519.
46. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE. Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:178.
47. Kuzniewicz MW, Niki H, Walsh EM, et al. Hyperbilirubinemia, Phototherapy, and Childhood Asthma 2018; 142.
48. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007; 120:27.
49. Flaherman VJ, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Total serum bilirubin exceeding exchange transfusion thresholds in the setting of universal screening. *J Pediatr* 2012; 160:796.
50. Bhutani VK, Meng NF, Knauer Y, et al. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *J Perinatol* 2016; 36:853.
51. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, et al. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine*, 11th ed, Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (Eds), Mosby, Elsevier Science, Philadelphia 2019. p.1788.
52. Funato M, Teraoka S, Tamai H, Shimida S. Follow-up study of auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic newborns treated with exchange transfusion. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38:17.
53. Hung KL. Auditory brainstem responses in patients with neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy. *Brain Dev* 1989; 11:297.
54. Kuriyama M, Tomiwa K, Konishi Y, Mikawa H. Improvement in auditory brainstem response of hyperbilirubinemic infants after exchange transfusions. *Pediatr Neurol* 1986; 2:127.
55. Nwaesei CG, Van Aerde J, Boyden M, Perlman M. Changes in auditory brainstem

responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. Pediatrics 1984; 74:800.

56. Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. Semin Perinatol 2011; 35:175.

57. Watchko JF. Emergency release uncross-matched packed red blood cells for immediate double volume exchange transfusion in neonates with intermediate to advanced acute bilirubin encephalopathy: timely but insufficient? J Perinatol 2018; 38:947.

58. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, et al. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. Pediatrics 1985; 75:417.

59. Hovi L, Siimes MA. Exchange transfusion with fresh heparinized blood is a safe procedure. Experiences from 1 069 newborns. Acta Paediatr Scand 1985; 74:360.

60. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. J Pediatr 2004; 144:626.

61. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics 1997; 99:e7 www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/5/e7 (Accessed on July 14, 2007).

62. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics 1997; 99:E7.

63. Watchko JF. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: Bilirubin equilibration during exchange transfusion in hemolytic disease of the newborn. J Pediatr 2014; 165:64.

Постнатальна діагностика та лікування гемолітичної хвороби плода та новонародженого

Автор: Дарлін А. Калхун, DO

Вступ. Гемолітична хвороба плода та новонародженого (ГХПН), також відома як алоїмунна ГХПН або еритробластоз плода, спричинена руйнуванням еритроцитів новонародженого або плода антитілами материнського імуноглобуліну G (IgG). Ці антитіла виробляються, коли еритроцити плода, які експресують антиген еритроцитів, не експресований у матері, отримують доступ до кровообігу матері.

Види ГХПН. Алоїмунна ГХПН в першу чергу включає участь основних груп крові резус (Rh), A, B, AB і O, хоча незначна несумісність груп крові (системи Kell, Duffy, MNS, P і Diego) також може призвести до серйозного захворювання (таблиця 3)¹.

Таблиця 3

Антитіла до еритроцитів, пов'язані з гемолітичною хворобою плода та новонародженого

Група антигенів	Специфічний антиген	Тяжкість захворювання
ABO	A, B	Помірна
Chido-Rodgers	Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6, WH, Rg1, Rg2	Немає
Colton	Co ^a	Помірна
	Co ^b , Co ³	Помірна
Cromer	Cr ^a , Tc ^a , Tc ^b , Tc ^c , Dr ^a , Es ^a , IFC, WES ^a , WES ^b , UMC, GUTI, SERF, ZENA, CROV, CRAM	Немає
Diego	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , ELO	Помірний

	W _r ^b , W _d ^a , R _b ^a , WARR, W _u , B _p ^a , M _o ^a , H _g ^a , V _g ^a , S _w ^a , BOW, NFLD, J _n ^a , KREP, T _r ^a , F _r ^a , SW1	Немає
Dombrock	Do ^a , Do ^b , Gy ^a , Hy, Jo ^a , DOYA	Немає
Duffy	Fy ^a	Помірний
	Fy ^b	Помірний
	Fy ³ , Fy ⁴ , Fy ⁵ , Fy ⁶	Немає
Forssman	ДЛЯ	Немає
Gerbach	Ge3	Помірна
	Ge2, Ge4, Wb, Ls ^a , An ^a , Dh ^a , GEIS	Немає
Gill	GIL	Немає
Globoside	ПП ₁ П _к	Тяжка
H	X	Помірна
I	я, я	Немає
IHIPan	In ^a , In ^b , INFI, INJA	Немає
Junior	молодший ^a	Легка (рідко: важка)
John Milton Hagen	JMH, JMHK, JMHL, JMHG, JMHM	Немає
Kell	K, k, Ku, Js ^b	Тяжка
	Kп ^б	Помірна
	Kp ^a , Js ^a , Ul ^a	Помірна
	K11, K12, K13, K14, K15, K16, K17, K18, K19, K20, K21, K22, K23, K24, VLAN, TOU, RAZ, KUCI, KANT, KASH, VONG, KALT, KTIM, KYO	Немає
Kidd	Jk ^a , Jk ^b	Легка (рідко: важка)
	Jk3	Помірна
Knops	Kn ^a , Kn ^b , McC ^a , Sl1, Yka, Sl2, Sl3, KCAM	Немає
Kx	Kx	Немає
Langereis	Lan	Легка (рідко: помірна)
Landsteiner-Weiner	LW ^a , LW ^{ab} , LW ^b	Немає
Lewis	Le ^a , Le ^b , Le ^{ab} , Le ^{bH} , Ale ^b , Ble ^b	Немає
Lutheran	Лy ^a	Помірна

	Lu ^b , Lu3, Lu4, Lu5, Lu6, Lu7, Lu8, Lu9, Lu10, Lu11, Lu12, Lu13, Lu14, Lu15, Lu16, Lu17, Au ^a , Au ^b , Lu20, Lu21	Немає
Mittenberger	Mi ^a	Тяжка
	Mi ^b	Немає
MNSs	Vw, Mur, MUT	Тяжка
	Y	Помірна (рідко: важка)
	S, s, Mt ^a , M ^v	Помірна
	M	Легка(рідко: важка)
	H, Хіл, Op	Помірна
	He, Mi ^a , M ^c , M ^g , Vr, M ^e , St ^a , Ri ^a , Cl ^a , Ny ^a , Hut, Far, s ^D , Mit, Dantu, Hop, Nob, En ^a , En ^a KT, 'N', DANE, TSEN, MINY, SAT, ERIK, Os ^a , ENEP, ENEH, HAG, ENAV, MARS, ENDA, ENEV, MNTD	Немає
Ok	Добре ^a	Немає
P1Pk	P, P1, P ^k	Немає
Raph	MER2	Немає
Резус (Rh)	D, c, f, Ce, C ^w , cE	Тяжка
	E, Hr _o	Помірна (рідко: важка)
	E ^w , hr ^s , Tar, Rh32, Hr ^B	Помірна
	Г	Легка (рідко: важка)
	C	Легка (рідко: помірна)
	e, C ^x , VS, CE, Be ^a , JAL	Помірна
	V, Hr, C ^G , D ^w , c-like, hr ^H , Rh29, Go ^a , Rh33, hr ^B , Rh35, Evans, Rh39, Rh41, Rh42, Crawford, Nou, Riv, Sec, CELO, Dav, STEM, FPTT, MAR, BARC, JAHK, DAK, LOCR, CENR, CEST	Немає
RHAG	Duclos, Ol ^a , Duclos-like	Немає
Scianna	Rd	Легка (рідко: помірна)
	SC2	Помірна
	SC1, SC3, STAR, SCER, SCAN	Немає

Vel	Вел	Легка (рідко: важка)
Yt (Cartwright)	Yt ^a , Yt ^b	Немає
Xg	Xg ^a	Помірна
	CD99	Немає
Антигени, які не належать до системи груп крові		
Cost	Cs ^a , Cs ^b	Немає
Er	Er ^a , Er ^b	Немає
Антигени високої поширеності	Ha ^a	Помірна
	AnWj, ABTI, Emm, MAM, PEL, Sd ^a	Немає
Антигени низької поширеності	HJK	Тяжка
	Kr, Саpa	Помірна
	Chr ^a , Bi, Bx ^a , To ^a , Pt ^a , Re ^a , Je ^a , Li ^a , Milne, RASM, JFV, JONES, HOFM, REIT	Немає

Легка форма захворювання: опубліковані повідомлення про необхідність фототерапії або простого переливання крові у новонароджених.

Захворювання середньої тяжкості: опубліковані повідомлення про необхідність обмінного переливання крові у новонароджених.

Тяжке захворювання: опубліковані повідомлення про водянку плода або потребу у внутрішньоматкових переливаннях.

На відміну від більшості повідомлень, тяжкість захворювання, зазначена в дужках, вказує на те, що було опубліковано повідомлення про випадок більш тяжкого ураження плода або новонародженого.

Лише материнський імуноглобулін G (IgG) викликає ГХПН, оскільки перенесення материнських антитіл через плаценту залежить від фрагмента, який кристалізується (Fc), компонента молекули IgG, якого немає в імуноглобуліні A (ІГВ) та імуноглобуліні M (ІгМ).

Гемолітична хвороба RhD. Діти класифікуються як резус (Rh) негативні або позитивні на основі експресії основного антигену D в еритроцитах.

Оригінальний опис ГХПН був зумовлений несумісністю RhD, яка пов'язана з найважчою формою захворювання (водяною плоду). Резус-негативний тип є результатом або відсутності гена *RHD* (спостерігається у білих осіб європейського походження), або змін в гені *RHD*, що призводять до інактивації гена (у осіб африканського походження).

Материнська сенсibilізація у RhD-негативної особи пов'язана з попереднім впливом Rh-антигену або внаслідок переливання Rh-позитивних еритроцитів (еритроцитів) або вагітності з Rh-позитивним потомством. Таким чином, за відсутності переливання Rh ГХПН зазвичай не виникає під час першої вагітності. Запровадження антенатальної імуноглобулінової профілактики Rh(D) значно знизило алоімунну сенсibilізацію у вагітних з негативним резус-фактором.

У уражених новонароджених клінічні прояви RhD ГХПН варіюються від легкої гемолітичної хвороби, що самолімітується, до тяжкої анемії, що загрожує життю (наприклад, водянка плода). Тяжкість ГХПН збільшується з наступними вагітностями. Гіпербілірубінемія зазвичай виникає протягом перших 24 годин життя.

Однак внутрішньоутробні втручання при ураженій вагітності, включаючи внутрішньоматкові переливання та ранні пологи, зменшили тяжкість захворювання у новонароджених, що призвело до зниження неонатальної захворюваності та смертності.

Гемолітична хвороба АВО — у людини є чотири основні групи крові в системі АВО (А, В, АВ і О). Приблизно у віці від трьох до шести місяців люди природним чином починають виробляти антитіла А та/або В до антигенів (повсякчасно зустрічаються в їжі та бактеріях), якими вони не володіють. У результаті АВО ГХПН може виникнути під час першої вагітності і зустрічається майже виключно у матерів з групою крові О^{2,3}.

Хоча несумісність АВО зустрічається приблизно у 15% всіх вагітностей, вона призводить до гемолітичної хвороби новонароджених лише у 4% таких вагітностей (тобто 0,6% всіх вагітностей). Гемолітична хвороба АВО є більш поширеною та важкою у немовлят африканського походження⁴. Немовлята з АВО ГХПН зазвичай мають менш важке захворювання, ніж діти з несумісністю RhD. Уражені немовлята зазвичай мають безсимптомний перебіг при народженні або легку анемію. Зазвичай у них розвивається гіпербілірубінемія протягом перших 24 годин після народження. Фототерапія зазвичай є достатньою терапією для більшості немовлят з АВО ГХПН¹. Водянка плода зустрічається рідко, і клінічно значущий гемоліз зустрічається рідко, менш ніж 0,1% відсотка немовлят з ознаками гемолізу потребують обмінного переливання^{4,5}.

У результаті слід шукати інші додаткові причини жовтяниці у новонароджених з несумісністю АВО, які мають важкий гемолітичний стан, що призводить до водянки/еритробластозу плода, повторної госпіталізації з приводу жовтяниці, загального сироваткового білірубіну (ЗБС) ≥ 25 мг/дл або ядерної жовтяниці.

З появою універсального скринінгу на гіпербілірубінемію та програм лікування було помічено, що у новонароджених з групами крові А і В було менше шансів на розвиток ЗБС ≥ 25 мг/дл, ніж у новонароджених групи О, народжених від RhD-позитивних жінок з групою крові О і⁶. Було припущено, що відсутність більш важких клінічних проявів у новонароджених з групами крові А або В з позитивним результатом прямого антиглобулінового тесту (DAT) у новонароджених пов'язано з нестачею антигенних ділянок А і В на еритроцитах новонароджених⁷. Це спостереження призвело до припущення, що звичайне визначення груп крові та тестування для кожної дитини, народженої матір'ю з групою крові О, у центрах із універсальним скринінгом, можливо, не потрібне⁶.

Інші антитіла до групи крові — Тридцять три загальні системи груп крові, які включають понад 300 антигенів, визнані Міжнародним товариством переливання крові (ISBT). Кілька груп крові, крім груп АВО і Rh, пов'язані з ГХПН і включають Duffy, MNS і P (таблиця 3). Антитіла можуть виникнути у відповідь на вплив цих антигенів під час попереднього переливання або вагітності, або внаслідок впливу бактерій чи вірусів, які експресують ці антигени. Існують також расові відмінності в розподілі антигенів груп крові⁸.

Хоча несумісність RhD залишається найчастішою причиною Rh ГХПН, деякі з інших понад 44 антигенів Rh, зокрема Е та С, були пов'язані з ГХПН (таблиця 3)⁹.

Клінічна хвороба, пов'язана з ГХПН через ці інші групи крові, варіюється від легкої (гіпербілірубінемія) до важкої, включаючи водянку плода. Варіабельність частково залежить від групи крові (таблиця 3). Зокрема, анти-Kell ГХПН може бути важкою і може вимагати внутрішньоутробного втручання.

Клінічні прояви. Клінічні прояви ГХПН варіюються від легкої гемолітичної хвороби, що самообмежується (наприклад, гіпербілірубінемія з легкою та помірною анемією) до тяжкої анемії, що загрожує життю (наприклад, водянка плода).

Хвороба легкого та середнього ступеня тяжкості — у немовлят з меншою тяжкістю уражень зазвичай спостерігається самообмежена гемолітична хвороба, що проявляється як гіпербілірубінемія протягом перших 24 годин життя. У них також може бути симптоматична анемія (наприклад, млявість або тахікардія), але без ознак

циркуляторного колапсу. Ступінь анемії залежить від типу ГХПН. Немовлята з несумісністю АВО зазвичай не мають або мають лише незначну анемію при народженні. Якщо у новонародженого з несумісністю АВО спостерігається тяжкий гемоліз, слід вивчити інші причини. Навпаки, немовлята з резусом (Rh) або деякими незначними несумісними групами крові можуть мати симптоматичну анемію, яка вимагає переливання еритроцитів (еритроцитів).

Водянка плода — немовлята з важкою загрозливою для життя анемією (наприклад, водянка плода) з набряком шкіри, плевральним або перикардіальним випотом або асцитом. Немовлята з RhD і деякими незначними несумісними групами крові, такі як Kell, піддаються ризику розвитку водянки плода, особливо при вагітності без допологового догляду. АВО ГХПН, як правило, менш важка, ніж ті хвороби, що викликається системами Rh і Kell; однак є повідомлення про випадки водянки плода через несумісність АВО⁴. Через меншу ступінь тяжкості водянки плода у новонароджених з несумісністю АВО слід шукати інші причини важкого гемолізу. У новонароджених із водянкою плода під час пологів може спостерігатися шок, що потребує невідкладного переливання.

Діагноз.

Постнатальна діагностика — ГХПН клінічно підозрюється, коли виконуються наступні два основних критерії, якщо діагноз не був поставлений антенатально:

- Демонстрація несумісних груп крові між немовлям і матір'ю. Найпоширеніші несумісності:

- Резус-D (RhD) немовля, народжене від резус-негативної матері
- Група крові А або В у дитини, народженої матір'ю з групою крові О
- Демонстрація гемолізу одним або такими заходами:
- Результати мазка периферичної крові, які відповідають ГХПН, включають зниження кількості еритроцитів, ретикулоцитоз, макроцитоз і поліхромазію.

- Підвищена кількість ретикулоцитів – нормальна абсолютна кількість ретикулоцитів у пуповинній крові доношених дітей становить $137,3 \pm 33 \times 10^9/\text{л}$, що відповідає фракції ретикулоцитів $3,1 \pm 0,75$ відсотка¹⁰.

- Мікросфероцитоз (через часткову втрату мембрани) або сфероцитоз зазвичай спостерігається в периферичних мазках немовлят з алоїмунною ГХПН АВ0, але зазвичай він не спостерігається у немовлят із захворюванням ГХПН по резус-фактору.

- Непряма гіпербілірубінемія, особливо протягом перших 24 год життя.

- Докази гемолізу на основі підвищеного вмісту оксиду вуглецю за допомогою вимірювання ЕТСОс у новонароджених⁷.

Постнатальний діагноз ГХПН підтверджується у пацієнтів з підозрою на ГХПН шляхом демонстрації антитіл-опосередкованого гемолізу шляхом **позитивного** прямого або непрямого антиглобулінового тесту (DAT (прямий тест)/ІАТ(непрямий тест); тест Кумбса).

Вартість скринінгу має бути збалансована з перевагою виявлення немовлят з несумісною групою крові для їхніх матерів, оскільки вони піддаються ризику як тяжкої гіпербілірубінемії, так і гемолітичної анемії³. Пропонуємо, щоб усі немовлята, народжені матір'ю типу О, проходили тестування для визначення їх групи крові та проведення DAT, оскільки вони знаходяться в групі ризику щодо ГХПН. Несумісність АВО залишається важливою причиною надзвичайної неонатальної гіпербілірубінемії у всьому світі¹¹. Інші дані вказують на те, що якщо існує універсальна програма скринінгу білірубіну та лікування, скринінг усіх новонароджених, народжених жінками типу О, може не бути необхідним і може призвести до економії коштів⁶.

Негативний DAT не виключає діагнозу ГХПН, особливо в умовах несумісності АВО або внутрішньоматкових переливаннях для лікування алоантитіл RhD під час вагітності.

- Позитивний DAT свідчить про наявність материнських антитіл на еритроцитах новонародженого. У цьому тесті аглютинація еритроцитів новонародженого, коли вони

суспендовані з сироваткою, яка містить антитіла до імуноглобуліну G (IgG), вказує на наявність материнського антитіла на поверхні еритроцитів.

- DAT може не виявити сенсibilізованих еритроцитів при ABO ГХПН, оскільки антигени A і B у новонароджених розвинені менш добре, ніж у дітей старшого віку та дорослих. Крім того, на еритроцитах новонароджених антигенних ділянок менше і вони віддалені один від одного, що ускладнює аглютинацію з реактивом Кумбса⁵.

- Якщо DAT негативний, проводиться елюція еритроцитів немовляти, щоб вивільнити будь-які пов'язані материнські антитіла в сироватці, потім виконується ІАТ з елююваною сироваткою. При ІАТ еритроцити зі специфічним антигеном, таким як RhD, A або B, інкубують із сироваткою дитини. Антитіла до специфічного антигену прилипають до еритроцитів. Потім еритроцити промивають і суспендують у сироватці, що містить антилюдський глобулін (сироватка Кумбса). Аглютинація еритроцитів, покритих материнськими антитілами, вказує на наявність вільних материнських антитіл у сироватці новонароджених і позитивний ІАТ¹².

- У немовлят з Rh ГХПН, які отримали внутрішньоматковий переливання крові, DAT може бути негативним, оскільки наявність донорських Rh-негативних еритроцитів ускладнює аглютинацію. На противагу цьому, ІАТ залишиться дуже позитивним.

Пуповинна кров часто використовується для визначення групи крові немовляти та проведення DAT. Однак хибнопозитивний DAT може виникнути через забруднення зразка пуповинної крові желе Wharton¹³. Крім того, не зрозуміло, чи є аналіз пуповинної крові менш надійним, ніж тестування зразків, отриманих безпосередньо від немовляти^{14,15}. Здається, що зразки пуповинної крові, які зберігалися протягом семи або більше днів, є ненадійними. У більшості випадків підтвердження аналізу пуповинної крові слід проводити за допомогою зразків, отриманих безпосередньо від немовляти.

У немовлят з підозрою на гемолітичну хворобу ABO з негативним показником DAT і ІАТ елюованої сироватки немовляти слід шукати інші причини гіпербілірубінемії. Зокрема, слід провести оцінку дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD), дефіциту піруваткінази та промотора гена *UGT1A1*, пов'язаного з синдромом Жильбера.

Для немовлят з підтвердженою гемолітичною хворобою ABO, але у яких постійно підвищені концентрації білірубіну, слід оцінити інші фактори ризику¹⁶⁻¹⁸. Для цих новонароджених два або більше факторів, кожен з яких має незначний вплив на загальний сироватковий білірубін, можуть взаємодіяти синергічним чином, що призводить до надзвичайно високої концентрації білірубіну і навіть ядра¹⁹.

Диференційний діагноз

Диференціальна діагностика ГХПН включає інші причини неонатальної жовтяниці та гемолітичної анемії. ГХПН відрізняється від наступних розладів наявністю позитивного прямого або непрямого антиглобулінового тесту (DAT/ІАТ; тест Кумбса). Ці розлади можуть виникати одночасно у дитини з ГХПН. Гіпербілірубінемія може бути особливо важкою у немовлят з більш ніж однією причиною гіпербілірубінемії^{20,21}.

Диференційна діагностика некон'югованої гіпербілірубінемії та/або анемії в період новонародженості включає такі розлади.

- Дефекти мембрани еритроцитів. Мазок периферичної крові та негативні антиглобулінові тести відрізняють спадкові дефекти мембрани еритроцитів, таких як спадковий сфероцитоз²² або еліптоцитоз, від ГХПН²³.

- Дефекти ферменту еритроцитів – ферментні аналізи підтверджують діагноз дефектів ферменту еритроцитів, таких як дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) або піруваткінази. У пацієнтів з дефіцитом G6PD в мазку периферичної крові виявляють мікросфероцити, ексцентроцити або «клітини укусу» та «клітини пухирців» з гемоглобіном, змішаним з одного боку.

- Синдром Жильбера – синдром Жильбера є найбільш поширеним спадковим порушенням глюкуронізації білірубіну. Це є результатом мутації в промоторній області

гена *UGT1A1*, що викликає знижену продукцію уридилглюкозатрансферази, що призводить до некон'югованої гіпербілірубінемії. Нормальний гематокрит, кількість ретикулоцитів і мазок периферичної крові відрізняють цей розлад від ГХПН.

Пренатальне ведення

У розвинених країнах рутинний допологовий догляд включає скринінг материнських антитіл, які потенційно можуть викликати ГХПН. Якщо такі антитіла виявлені, лікування спрямоване на моніторинг титрів материнських антитіл і стану плода (тобто анемії плода) і, якщо необхідно, на переливання еритроцитів (еритроцитів) плоду. Допологовий догляд та профілактика материнської резус-сенсibiliзації (Rh) значно зменшили кількість дітей, народжених з тяжкими проявами ГХПН.

Постнатальне ведення

Післяпологове лікування уражених немовлят зосереджено на лікуванні анемії та гіпербілірубінемії, спричиненої гемолізом неонатальних еритроцитів (еритроцитів). Тривалість анемії у новонароджених з ГХПН залежить від тяжкості анемії на момент її появи, часу початку (ранній або пізній тип) та обраного лікування.

Пологова кімната — під час пологів оцінка стану дитини включає оцінку дихальної та серцево-судинної систем немовляти, а також тяжкість гемолізу. Блідість, тахікардія та тахіпноє є ознаками, що вказують на симптоматичну анемію. Респіраторний дистрес також може бути викликаний плевральним випотом або гіпоплазією легенів у немовлят з водянкою плода.

У всіх випадках, якщо є підозра або відомості про ГХПН, пуповинну кров слід направити для наступних досліджень²⁴:

- Дослідження групи крові та антиглобуліну (Кумбса) для підтвердження діагнозу
- Гематокрит, кількість ретикулоцитів і концентрація білірубіну для прийняття рішень щодо терапевтичних заходів (наприклад, переливання крові та/або фототерапія)
- Перехресна відповідність для подальшого переливання (див. «Переливання еритроцитів у новонароджених», розділ «Гемолітична хвороба новонароджених»)

Рання анемія — лікування анемії з раннім початком, спричиненої алоїмунним гемолізом, залежить від тяжкості анемії.

Тяжка анемія, що загрожує життю (водянка плода) — новонароджені із тяжкою анемією, що загрожує життю (водянка плода), можуть мати при пологах шок або циркуляторний колапс. У таких пацієнтів лікування включає в себе наступне:

- Під час пологів, які можуть відбутися в пологовій або операційній (кесарів розтин), необхідне екстрене переливання еритроцитів групи O, резус D (Rh[D])-негативних для стабілізації серцево-судинної системи²⁵. Через занепокоєння щодо перевантаження рідиною, що може призвести до подальшого порушення функції міокарда, початковий введений об'єм становить 10 мл/кг. Торакоцентез або парацентез може знадобитися у немовлят із значним дихальним дистресом через плевральний випіт та/або асцит²⁶. Для немовлят із ГХПН із шоком або шоком у стані очікування через тяжку анемію (водянка плода) ми рекомендуємо екстрене переливання із застосуванням RhD-негативних еритроцитів (еритроцитів) групи O у порівнянні еритроцитами відповідними за групою (**Ступень 1C**).

- Після стабілізації серцево-судинної системи раннє обмінне переливання крові у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) зазвичай виконується для зменшення гемолізу та корекції анемії, тим самим покращуючи оксигенацію²⁶.

Немовлята з RhD-конфліктом і деякими іншими несумісними групами крові, такими як Kell, піддаються ризику розвитку водянки плода. Неможливо з упевненістю передбачити стан новонародженого з ГХПН через несумісність Rh або Kell під час пологів, навіть якщо надано допологову допомогу. Як результат, керівництво пологового залу має передбачати потреби дитини, яка найбільше постраждала, включаючи можливість екстреного

переливання еритроцитів групи О, резус-негативних еритроцитів у новонароджених з тяжкою анемією, що загрожує життю.

Симптоматична анемія та стабільний серцево-судинний статус. Переливання еритроцитів, що перехресно збігаються, показане немовлятам із симптоматичною анемією (наприклад, млявістю або тахікардією) і у яких немає ознак циркуляторного колапсу. У нашому закладі вибір між заміною та простим переливанням ґрунтується на тяжкості гіпербілірубінемії, визначеній рекомендаціями Американської академії педіатрії (AAP) із використанням годинних значень білірубину, та анемії, як показано нижче:

- Для пацієнтів із тяжкою анемією (гематокрит <25 %) та тяжкою гіпербілірубінемією обмінне переливання є кращим порівняно з простим переливанням, оскільки воно не тільки коригує анемію, але й зменшує гемоліз шляхом заміни покритих антитілами еритроцитів новонароджених на донорські еритроцити, які не мають сенсibilізуючого антигену, і видаляє частину незв'язаного материнського антитіла.

Наші критерії обмінного переливання при гіпербілірубінемії засновані на рекомендаціях AAP для лікування гіпербілірубінемії. Немає достатніх доказів, щоб підтвердити або спростувати використання однооб'ємного обмінного переливання проти подвійного обмінного переливання для новонароджених, які відповідають критеріям обмінного переливання²⁸.

Раннє обмінне переливання вимагає кваліфікованого та доступного персоналу для виконання процедури. Якщо є затримка або неможливість провести обмінне переливання, можна використовувати просте переливання з упакованими еритроцитами, визнаючи, що повторні переливання можуть бути необхідними через триваючий гемоліз. Крім того, застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIG) зменшило потребу в обмінних переливаннях, особливо у немовлят з гемолітичною хворобою АВО.

- Пацієнтам з помірною та важкою анемією (гематокрит від 25 до 35 %) і нетяжкою гіпербілірубінемією проводять просте переливання крові.

- Пацієнтам із легкою анемією або без неї (гематокрит >35 %) та нетяжкою гіпербілірубінемією, які мають ризик пізньої анемії, ми лікуємо дарбепоетином або рекомбінантним людським еритропоетином (rhEPO; епоетин альфа) та добавками заліза, щоб уникнути подальшого переливання²⁹. Проте показання та переваги дарбепоетину або rhEPO у цих пацієнтів не встановлені. У нашому центрі для цієї мети ми вважаємо за краще використовувати дарбепоетин, а не rhEPO.

Вибір відповідних препаратів крові для переливання еритроцитів у немовлят з ГХПН наведено в таблиці (таблиця 4).

Таблиця 4

Підбір препаратів крові для немовлят з гемолітичною хворобою плода та новонародженого (ГХПН)

Алоантитіла, що викликають HDFN	Основні характеристики еритроцитів:
Rh(D)	Rh(D) негативний Сумісність з групою O* або ABO [¶] Перехресна сумісність
ABO несумісність	Група O* Rh(D) негативний або Rh(D) сумісний Перехресна сумісність
Інша несумісність груп крові (наприклад, анти-K, анти-E)	Негативний для антигену-порушника Сумісність з групою O* або ABO [¶] Rh(D) негативний або Rh(D) сумісний Перехресна сумісність

Для обмінного переливання еритроцити, описані вище, відновлюються з плазмою АВ (ця плазма не містить анти-А або анти-В) або плазмою, сумісною з АВ0.

Rh(D): резус D; еритроцити: еритроцити. * У деяких установах еритроцити групи 0 промивають, щоб видалити будь-які сліди анти-А або анти-В антитіл. Це найчастіше використовується для недоношених дітей, оскільки слідові кількості антитіл становлять більшу частку в їхньому об'ємі крові. У деяких установах еритроцити групи 0 використовуються для всіх новонароджених і немовлят віком до 4 місяців, а не АВ0-сумісні еритроцити. Це спрощує та стандартизує протокол банку крові. Якщо використовуються еритроцити не групи 0, новонародженого необхідно також перевірити на «пасивні» анти-А та анти-В (тобто анти-А чи анти-В материнського походження). Ці антитіла виявляються за допомогою непрямого антиглобулінового тесту (Кумбса), який можна зробити на плазмі, сироватці дитини або елюаті еритроцитів дитини, перевірити на клітини А і В, якщо прямий тест на антиглобулін (Кумбса) позитивний на імуноглобулін G. Для цієї мети також можна використовувати пуповинну кров.

• Для немовлят з ранньою помірною та важкою симптоматичною анемією без ознак порушення кровообігу ми рекомендуємо переливання еритроцитів, що перехресно збігаються (1С). Вибір еритроцитів для переливання залежить від типу ГХПН (таблиця 4).

У цих пацієнтів вибір між замінним та простим переливанням ґрунтується на наступних міркуваннях:

• Якщо у немовляти є ознаки гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ) та гіпербілірубінемії, ми рекомендуємо провести обмінне переливання крові (ступінь 1В).

• Якщо у немовляти тяжка анемія та гіпербілірубінемія без ознак ГБЕ, ми пропонуємо провести обмінне переливання при гематокриті <25 % або на основі порогових рівнів білірубіну, визначених Американською академією педіатрії (ААР) (ступінь 2С).

• Якщо гіпербілірубінемія не виражена, а симптоми анемії помірні, ми пропонуємо провести просте переливання крові (ступінь 2С).

• Просте переливання може бути виконано, якщо є затримка виконання обмінного переливання.

• Якщо гіпербілірубінемія не виражена, а симптоми ранньої анемії слабкі, але у дитини є ризик розвитку пізньої анемії, ми пропонуємо ввести дарбепоедин і залізо (ступінь 2С). Рекombінантний еритропоедин (rhEPO) є розумною альтернативою, але вимагає частішого дозування.

Безсимптомна анемія — якщо пацієнт не має симптомів анемії, втручання для корекції анемії у немовляти не потрібні, але може знадобитися обмінне переливання через тяжку гіпербілірубінемію.

Пізня анемія — анемія з пізнім початком, яка проявляється через 1-3 тижні після народження, може спостерігатися у новонароджених з несумісністю АВ0³⁰, групами крові з (наприклад, за системою Gerbich³¹ і Kell³²) і Rh³³. Анемія з пізнім початком може бути спричинена імунною деструкцією еритроїдних попередників³¹. У немовлят, яким проведено внутрішньоутробне переливання крові, гемолітична анемія також може бути відкладена до тих пір, поки більшість донорських еритроцитів не буде замінено еритроцитами ураженої дитини (які експресують алоїмунний антиген і, отже, є вразливими до стійкого гемолізу, опосередкованого материнськими антитілами). Нарешті, анемія може посилюватися пригніченням еритропоезу, що зазвичай виникає у всіх новонароджених у віці трьох-чотирьох тижнів.

Варіанти лікування анемії пізнього початку такі:

• Безсимптомних немовлят лікують добавками заліза (3–6 мг/кг/добу ентерально, залежно від кількості ентерального харчування), а флеботомію зведуть до мінімуму, щоб зменшити втрату крові²⁹.

- Немовлят із симптоматичною пізньою анемією зазвичай лікують за допомогою простого переливання.

- Для немовлят із пізнім початком симптоматичної анемії ми пропонуємо просте переливання перехресно сумісної крові (ступінь 2С).

- rhEPO, або його аналог дарбепоетин більш тривалої дії, іноді використовується у вибраних немовлят, щоб зменшити або запобігти потребі в переливанні. Сюди входять немовлята з несумісністю за групами Kell, Rh або ABO з прогресуючою анемією, але у яких ще немає достатньої симптоматики, щоб потребувати переливання, або сімей, релігійна традиція яких забороняє переливання. rhEPO вводиться підшкірно в дозі 400 міжнародних одиниць/кг тричі на тиждень протягом двох тижнів²⁹. Якщо використовується дарбепоетин, його вводять у вигляді одноразової підшкірної дози 4 мкг/кг кожні один-два тижні. Ці немовлята також отримують додаткове лікування залізом (6 мг/кг на добу для дітей на ентеральному годуванні). Більш тривалі курси rhEPO або дарбепоетину також можуть бути корисними^{32,33}. Слід зазначити, що лікування rhEPO або дарбепоетином зазвичай не призводить до підвищення гематокриту протягом щонайменше п'яти днів²⁹.

У нашому центрі для цієї мети ми вважаємо за краще використовувати дарбепоетин, а не rhEPO. Це пов'язано з тим, що лікування дарбепоетином вимагає меншої кількості підшкірних ін'єкцій для немовлят (зазвичай одноразова доза дарбепоетину для цієї групи пацієнтів, проти трьох-п'яти ін'єкцій протягом двох тижнів для rhEPO) із подібними витратами та ефектом на продукцію еритроцитів. Щоб мінімізувати витрати на лікування дарбепоетином, усі пацієнти, які відповідають вимогам, можуть проходити лікування в один день, що дозволяє аптеці використовувати один флакон дарбепоетину для отримання дози для всіх пацієнтів. Вартість дарбепоетину буде вищою в центрах, які не можуть розділити флакон між кількома відповідними пацієнтами.

Агенти, що стимулюють еритропоез (ESA), включаючи рекомбінантний епоетин альфа або дарбепоетин, потребують часу, щоб надати ефект, і відповідь на терапію необхідно враховувати в цьому періоді.

За немовлятами з пізньою анемією, спричиненою ГХПН за резус-фактором, слід спостерігати до відновлення кількості ретикулоцитів, що може тривати від тижнів до місяців залежно від тяжкості анемії та обраного лікування. Важливо відзначити, що фізіологічна анемія виникає в цей же період часу (від 8 до 12 тижнів після пологів). Новонароджених з відомою гемолітичною анемією, у яких рівень гемоглобіну/гематокриту нижче нормального діапазону до періоду часу, коли відомо про фізіологічну анемію, слід розглядати як групу ризику перебільшення фізіологічної анемії та ретельно спостерігати.

Гіпербілірубінемія — лікування некон'югованої гіпербілірубінемії новонароджених обговорюється більш детально окремо у розділі «Некон'югована гіпербілірубінемія у доношених і пізніх недоношених дітей: лікування»). У немовлят із гіпербілірубінемією через ГХПН основними методами лікування є моніторинг рівня білірубіну в сироватці крові, оральна гідратація та фототерапія. Для немовлят, які не реагують на ці звичайні заходи, може знадобитися внутрішньовенне введення рідини та/або обмінне переливання для лікування гіпербілірубінемії. Обмінне переливання також може знадобитися для немовлят, які демонструють ознаки гострої білірубінової енцефалопатії (ГБЕ). IVIG також може бути корисним для зменшення потреби в обмінному переливанні.

Постійний моніторинг — тривалість клінічних симптомів різна у немовлят з ГХПН і залежить від наступних факторів. Як наслідок, немовлята з ГХПН потребують постійного моніторингу до тих пір, поки їх концентрації білірубіну не перебувають у безпечному діапазоні та знижуються без постійного лікування.

- Оскільки є значні відмінності в силі реактивності різних антигенів, що беруть участь у ГХПН, ступінь початкового гемолізу також варіюється. Рівні материнських антитіл не є корисними для прогнозування гемолітичного процесу, оскільки вони погано корелюють зі ступенем гемолізу³⁴.

• Лікування призводить до змінної тривалості підвищення рівня білірубину (що не можна передбачити). Обмінне переливання крові та введення IVIG можуть призвести до різкого покращення у зниженні швидкості гемолізу, що зменшує постійне виробництво білірубину.

Фототерапія — фототерапія є найбільш часто використовуваним заходом для лікування та запобігання тяжкої гіпербілірубінемії. Це ефективне та безпечне втручання. ААР розробила рекомендації щодо початку та припинення фототерапії на основі значень загального білірубину в сироватці крові (ЗБС) у певному погодинному віці пацієнтки, гестаційному віці та наявності чи відсутності факторів ризику гіпербілірубінемії, включаючи ГХПН

Зволоження — Фототерапія збільшує невідчутні втрати шкіри, і, як наслідок, збільшуються потреби в рідині немовлят, які проходять фототерапію. Крім того, побічні продукти фототерапії виводяться із сечею. Якщо оральна гідратація недостатня, може знадобитися внутрішньовенне зволоження.

Обмінне переливання — обмінне переливання використовується для лікування тяжкої анемії, як обговорювалося раніше, та тяжкої гіпербілірубінемії. Обмінне переливання видаляє сироватковий білірубін і зменшує гемоліз шляхом видалення покритих антитілами неонатальних еритроцитів і незв'язаних материнських антитіл.

Негайне обмінне переливання рекомендується, якщо у немовляти спостерігаються ознаки ГБЕ, такі як млявість, гіпотонія, погане смоктання або високий плач.

Оптимальний поріг для початку обмінного переливання у немовлят з ГХПН для запобігання ГБЕ невідомий²⁶. На основі клінічної практики рівень білірубину **в пуповині вище 4,5 мг/дл (77 ммоль/л) був запропонований як початковий поріг для обмінного переливання**³⁵. Однак інші припускають, що рівень білірубину в пуповині не є корисним для прогнозування постнатального рівня ЗБС у новонароджених з ГХПН³⁶. **Альтернативний метод використовує підвищення ЗБС понад 0,5 мг/дл (8 ммоль/л) на годину, незважаючи на інтенсивну фототерапію, як показання до обмінного переливання**^{26,36}.

***Коментар робочої групи:** Рівень білірубину в пуповині не є корисним для прогнозування постнатального рівня ЗБС у новонароджених з ГХПН.*

У нашій практиці ми виконуємо обмінне переливання, якщо ЗБС залишається вище порогових значень, визначених рекомендаціями ААР, після пробної фототерапії, IVIG та внутрішньовенної гідратації. При пренатальній діагностиці та лікуванні ГХПН та застосуванні IVIG лише деякі немовлята потребують обмінного переливання. Вибір препаратів крові для переливання наведено в таблиці (таблиця 4).

Терапія імуноглобулінами — хоча дані непереконливі³⁷, наша практика полягає в тому, щоб вводити IVIG немовлятам із тяжкою формою ГХПН, щоб уникнути обмінних переливань. У нашій практиці ми дотримуємося рекомендацій ААР, які рекомендують введення IVIG немовлятам з ГХПН, якщо ЗБС підвищується, незважаючи на інтенсивну фототерапію, або знаходиться в межах 2 або 3 мг/дл (34-51 мкмоль/л) від порога для обміну. переливання²⁷. Рекомендована доза становить від 500 до 1000 мг/кг протягом двох годин, при необхідності дозу можна повторити через 12 годин.

Запропонований механізм IVIG полягає в пригніченні гемолізу шляхом блокування рецепторів антитіл на еритроцитах. Існують обмежені дані щодо його застосування при інших несумісних групах крові^{38,39}. Хоча кілька клінічних досліджень продемонстрували, що IVIG зменшує потребу в обмінному переливанні при гіпербілірубінемії у немовлят з гемолітичною хворобою, спричиненою несумісністю Rh або ABO^{38,40-45}, систематичний огляд літератури повідомляє, що дані щодо ефективності IVIG не мали результатів⁴⁶. Цей висновок був заснований на оцінці якості доказів, які показали, що дослідження, що демонструють ефективність, були піддані високому ризику упередженості, тоді як ті з

низьким ризиком упередження не показали користі від терапії IVIG. Є також обмежені дані спостережень про те, що IVIG може знизити ризик неврологічних порушень, що не було результатом систематичного огляду^{47,48}. Подальше дослідження, яке може вимагати великого багатоцентрового дослідження, необхідне для визначення ефективності та безпеки терапії IVIG у новонароджених з алоїмунною гемолітичною хворобою⁴⁹.

Введення IVIG було пов'язано з лихоманкою, алергічними реакціями, перевантаженням рідиною та рикошетним гемолізом⁵⁰.

Металопорфірини — синтетичні металопорфірини досліджували як потенційні терапевтичні та профілактичні засоби при лікуванні гіпербілірубінемії у новонароджених. Однак дані обмежені та непереконливі щодо ефективності, і вони недоступні для рутинного використання в будь-якій точці світу.

Грудне вигодовування — хоча материнські антитіла присутні в грудному молоці, дуже мало антитіл всмоктується⁵¹. Таким чином, матерів слід заохочувати до грудного вигодовування без обмежень.

***Коментар робочої групи:** Матерів слід заохочувати до грудного вигодовування без обмежень.*

Список літератури

1. Ross ME, Waldron PE, Cashore WJ, de Alarcon PA. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Neonatal Hematology: Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems, 2nd ed, de Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD (Eds), Cambridge University Press, Cambridge 2013. p.65.
2. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. J Pediatr 1994; 125:87.
3. Özgönenel B, Kukreja G, O'Malley B, Bluth MH. Neonatal BO Incompatibility Is Associated With a Positive Cord Blood Direct Antiglobulin Test in Infants of Black Ethnicity. J Pediatr Hematol Oncol 2015; 37:e453.
4. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 78:F220.
5. McKenzie, S. Anemia. In: Intensive Care of the Fetus and Newborn, 2nd edition, Spitzer AR (Ed), Elsevier Mosby, 2005. p.1289.
6. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, et al. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. J Perinatol 2018; 38:517.
7. Kaplan M, Wong RJ, Stevenson DK. Pathologic unconjugated hyperbilirubinemia, isoimmunization, abnormalities of red blood cells, and infections. In: Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases, 2nd ed, Buonocore G, Bracci R, Weindling M (Eds), Springer, Switzerland 2018. p.1151.
8. Lamba DS, Kaur R, Basu S. Clinically Significant Minor Blood Group Antigens amongst North Indian Donor Population. Adv Hematol 2013; 2013:215454.
9. Dean L. The Rh Blood Group. In: Blood Groups and Red Cell Antigens, National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda, MD 2005.
10. Paterakis GS, Lykopoulou L, Papassotiriou J, et al. Flow-cytometric analysis of reticulocytes in normal cord blood. Acta Haematol 1993; 90:182.
11. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000-2015. J Perinatol 2020; 40:194.
12. Desjardins L, Blajchman MA, Chintu C, et al. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. J Pediatr 1979; 95:447.
13. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, Cohn CS. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. Am J Hematol 2012; 87:707.

14. Cord Blood Direct Antiglobulin Testing. www.clinlabnavi.com/cord-blood-direct-antiglobulin-testing.html (Accessed on July 06, 2016).
15. Valsami S, Politou M, Boutsikou T, et al. Importance of Direct Antiglobulin Test (DAT) in Cord Blood: Causes of DAT (+) in a Cohort Study. *Pediatr Neonatol* 2015; 56:256.
16. Christensen RD, Yaish HM. Hemolysis in Preterm Neonates. *Clin Perinatol* 2016; 43:233.
17. Yaish HM, Christensen RD, Lemons RS. Neonatal nonimmune hemolytic anemia. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29:12.
18. Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic Disorders Causing Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 2015; 42:515.
19. Christensen RD, Yaish HM, Nussenzveig RH, et al. Acute kernicterus in a neonate with O/B blood group incompatibility and a mutation in SLC4A1. *Pediatrics* 2013; 132:e531.
20. Maisels MJ. Jaundice. In: *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, McDonald, MG, Mullett, MD, Seshia, MM (Eds), Lippincott, Williams & Williams, Philadelphia 2005. p.800.
21. Christensen RD, Nussenzveig RH, Yaish HM, et al. Causes of hemolysis in neonates with extreme hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2014; 34:616.
22. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics* 2015; 135:1107.
23. Christensen RD, Nussenzveig RH, Reading NS, et al. Variations in both α -spectrin (SPTA1) and β -spectrin (SPTB) in a neonate with prolonged jaundice in a family where nine individuals had hereditary elliptocytosis. *Neonatology* 2014; 105:1.
24. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F83.
25. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, et al. 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2020.
26. Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995; 22:561.
27. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297.
28. Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004592.
29. Ohls RK. Why, When, and How Should We Provide Red Cell Transfusions and Erythropoiesis-Stimulating Agents to Support Red Cell Mass in Neonates?. In: *Hematology, Immunology and Infectious Disease: Neonatology Questions and Controversies*, 2nd ed, Polin RA (Ed), 2012. p.68.
30. Lakatos L, Csáthy L, Nemes E. "Bloodless" treatment of a Jehovah's Witness infant with ABO hemolytic disease. *J Perinatol* 1999; 19:530.
31. Arndt PA, Bratty G, Daniels G, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. *Transfus Med* 2005; 15:125.
32. Dhodapkar KM, Blei F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:69.
33. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000; 27:681.
34. Grundbacher FJ. The etiology of ABO hemolytic disease of the newborn. *Transfusion* 1980; 20:563.
35. Blanchette V, Dror, et al. Hematology. In: *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, McDonald, MG, Mullett, MD, Seshia, MM (Eds), Lippincott, Williams & Williams, Philadelphia 2005. p.1169.
36. Wennberg RP, Depp R, Heinrichs WL. Indications for early exchange transfusion in patients with erythroblastosis fetalis. *J Pediatr* 1978; 92:789.
37. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3:CD003313.

38. Sato K, Hara T, Kondo T, et al. High-dose intravenous Γ Bmmaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jauHPIIpc due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:163.
39. Wagner T, Resch B, Legler TJ, et al. Severe HDN due to anti-Ce that required exchange transfusion. *Transfusion* 2000; 40:571.
40. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2003; 88:F6.
41. Rübo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirHBinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121:93.
42. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996; 70:69.
43. Alpay F, Sarici SU, Okutan V, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jauHPIIpc. *Acta Paediatr* 1999; 88:216.
44. Dağoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1995; 23:264.
45. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jauHPIIpc in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD003313.
46. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2014; 99:F325.
47. Corvaglia L, Legnani E, Γ Billett S, et al. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2782.
48. Mundy CA, Bhatia J. Immunoglobulin transfusion in hemolytic disease of the newborn: place in therapy. *Dovepress* 2015; 3:41.
49. Zimring JC, Welniak L, Semple JW, et al. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: summary of an NHLBI working group. *Transfusion* 2011; 51:435.
50. Schulz S, Wong RJ, Vreman HJ, Stevenson DK. Metalloporphyrins - an update. *Front Pharmacol* 2012; 3:68.
51. BOWMAN JM. Γ Bstrointestinal absorption of isohemagglutinin. *Am J Dis Child* 1963; 105:352.

Підхід до оцінки холестазу у новонароджених та дітей раннього віку

Автори: Кетлін М. Лумс, доктор медицини, Джессі Ерліхман, МРН

Холестаз новонароджених, як правило, визначається як кон'югована гіпербілірубінемія, яка виникає в період новонародженості або невдовзі після цього. Холестаз виникає внаслідок зниження утворення та/або виділення жовчі, що може бути викликано рядом розладів. Неонатальний холестаз, який триває більше двох тижнів, вражає приблизно 1 з 2500 народжених (за винятком немовлят із захворюванням печінки, пов'язаним з кишковою недостатністю), але оцінки відрізняються залежно від визначення, яке використовується для визначення холестазу^{1,2}.

Визначення

• **Холестаз** визначають як порушення виведення жовчі, яке може бути викликане порушенням внутрішньопечінкової продукції жовчі, трансмембранним транспортом жовчі або механічною перешкодою для відтоку жовчі. Біохімічні ознаки холестазу відображають утримання компонентів жовчі в сироватці (наприклад, білірубину, жовчних кислот та/або холестерину). Характер і тяжкість кожної з цих аномалій змінюються залежно від основного захворювання. Підвищений кон'югований білірубін є переважною характеристикою більшості причин неонатального холестазу.

• **Кон'югована гіпербілірубінемія** – терміни «кон'югований білірубін» і «прямий білірубін» часто використовуються як синоніми, оскільки кон'югований білірубін можна оцінити за «прямою» реакцією з діазореагентом (реакція Ван ден Берга). Однак білірубін прямої реакції включає як кон'югований білірубін, так і дельта-фракцію, яка представляє білірубін, ковалентно зв'язаний з альбуміном³.

У немовлят із жовтяницею пороговим значенням для початку клінічної оцінки є кон'югований або прямий білірубін $>1,0$ мг/дл ($17,1$ мкмоль/л)⁴.

Поріг дещо вищий, зазвичай рівень прямого білірубіну в сироватці крові перевищує $2,0$ мг/дл ($34,2$ мкмоль/л), для визначення клінічно значущої гіпербілірубінемії у немовлят із захворюванням печінки, пов'язаним з кишковою недостатністю (також відомим як захворювання печінки, пов'язане з парентеральним харчуванням).

• **Неонатальний холестаз** – термін «холестаз новонароджених» часто використовується для позначення холестатичного захворювання печінки, яке присутнє при народженні та/або розвивається протягом перших кількох місяців життя, а не стосується строго періоду новонародженості (перших 28 днів життя). У клінічній практиці ці порушення зазвичай стають очевидними протягом перших трьох місяців життя, що є критичним періодом для виявлення немовлят з атрезією жовчовивідних шляхів. Однак подібні діагностичні міркування застосовуються до немовлят, у яких холестаз виявлено після трьох місяців. Хоча холестаз, викликаний цими розладами, є стійким, немовлят слід обстежити, як тільки буде виявлено кон'юговану гіпербілірубінемію, щоб уникнути затримки в діагностиці.

Огляд

Будь-яке немовля, у якого було відзначено жовтяницю під час відвідування дитини у двотижневому віці, слід обстежити на наявність холестазу (тобто кон'югованої гіпербілірубінемії)⁴. Це пояснюється тим, що фізіологічна жовтяниця (яка характеризується некон'югованою гіпербілірубінемією) зникає до 14-денного віку принаймні у 85 % немовлят^{5,6}. Хоча більшість немовлят, які все ще страждають на жовтяницю у двотижневому віці, мають доброякісні причини (грудне вигодовування, грудне молоко або гемолітична жовтяниця), деякі з них мають атрезію жовчних шляхів або інші захворювання, які потребують швидкої діагностики та лікування для оптимізації результатів.

Цей підхід призводить до скринінгу від 60 до 375 здорових немовлят для виявлення одного випадку неонатального холестазу⁴. Щоб зменшити тягар скринінгу, Північноамериканське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) пропонує наступний підхід до немовлят із жовтяницею, у яких найімовірніша жовтяниця грудного молока, оскільки вони вигодовуються виключно або майже виключно грудним молоком: оцінку холестазу у таких немовлят може бути відкладено до тритижневого віку, якщо у них є нормальний фізичний огляд, немає в анамнезі темної сечі або світлих випорожнень, і їх можна надійно контролювати⁴.

Початковий скринінг — Першим кроком в оцінці можливого холестазу у немовлят із жовтяницею є вимірювання сироваткових концентрацій як загального, так і кон'югованого білірубіну.

• Якщо у немовляти спостерігається **некон'югована** гіпербілірубінемія (>2 мг/дл [$34,2$ мкмоль/л] у віці двох тижнів), це часто спричиняється жовтяницею грудного молока, але слід враховувати й інші причини, особливо якщо загальний білірубін помітно підвищений.

• Якщо у немовляти є **кон'югована** гіпербілірубінемія, причини холестатичної жовтяниці слід негайно досліджувати, як обговорюється в решті цієї теми. Кон'юговану гіпербілірубінемію визначають як концентрацію кон'югованого білірубіну в сироватці більше $1,0$ мг/дл ($17,1$ мкмоль/л), якщо загальний білірубін $<5,0$ мг/дл ($85,5$ мкмоль/л), або більше 20 % загального білірубіну, якщо загальний білірубін $>5,0$ мг/дл ($85,5$ мкмоль/л).

Етапи оцінки — Оцінка немовляти з кон'югованою гіпербілірубінемією є складною, оскільки багато розладів можуть супроводжуватися холестазом новонароджених (таблиця

5), і відрізнити ці розлади важко через відсутність специфічних діагностичних тестів. Однак відносно невелика кількість діагнозів становить більшість випадків (таблиця 6)⁷.

Таблиця 5

Причини неонатального холестазу

Обструкція
Атрезія жовчовивідних шляхів ¶
Жовчні кісти
Жовчна/слизова пробка
Жовчнокам'яна хвороба або жовчний сладж
Пухлини/утворення (внутрішні та зовнішні для жовчної протоки)
Неонатальний склерозуючий холангіт
Спонтанна перфорація жовчних проток
Інфекція ¶
Вірусні
Аденовірус, цитомегаловірус, еховірус, ентеровірус, вірус простого герпесу, ВІЛ, парвовірус В19, краснуха
Бактеріальні
Інфекції сечовивідних шляхів, сепсис, сифіліс
Найпростіші
Токсоплазма
Генетичні/метаболічні порушення
Спадкові холестатичні розлади
Синдром Алажілля ¶ Δ (MIM #118450)
Дефіцит альфа-1-антитрипсину (гомозиготи PI*Z або гетерозиготи PI*SZ) ¶ (MIM #613490)
Синдром ARC (артрогрипоз-дисфункція нирок-холестаз) (MIM #208085)
Муковісцидоз (MIM #219700)
Прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз (типи 1-5) ¶ ◇ (MIM #211600 , MIM #601847 , MIM #602347 , MIM #615878 , MIM #617049)
Мутації гена MYO5B (з або без вродженої діареї через хворобу включення мікрроворсинок) ¹ (MIM #251850 , MIM #619868)
Синдром NISCH (неонатальний іхтіозний склерозуючий холангіт) (MIM #607626)
Синдром Дубіна-Джонсона § (MIM #237500)

Порушення вуглеводного обміну
Галактоземія [¶] (<u>MIM #230400</u>)
Фруктоземія (<u>MIM #229600</u>)
Хвороба накопичення глікогену IV типу (<u>MIM #232500</u>)
Порушення обміну амінокислот
Тирозинемія (тип 1) [¶] (<u>MIM #276700</u>)
Порушення ліпідного обміну
Wolman (<u>MIM #278000</u>), Niemann-Pick type C (<u>MIM #257220</u>), Gaucher type 2 (<u>MIM #230900</u>)
Порушення синтезу жовчних кислот
Дефекти синтезу жовчної кислоти (типи 1-6) (<u>MIM #607765</u> , <u>MIM #235555</u> , <u>MIM #613812</u> , <u>MIM #214950</u> , <u>MIM #616278</u> , <u>MIM #617308</u>)
Церебросухожильний ксантоматоз (<u>MIM #213700</u>)
Дефекти амідації (мутації гена <i>BAAT</i> або <i>SLC27A5</i>)
Розлади спектру Зеллвегера [◇] (<u>MIM #214100</u> та інші)
Синдром Сміта-Лемлі-Опіца [◇] (<u>MIM #270400</u>)
Мітохондріальні порушення
Дефект циклу сечовини
Дефіцит цитрину (тип II) (<u>MIM #605814</u>)
Вроджені порушення глікозилювання
Дефіцит фосфоманномутази 2 (<u>MIM #212065</u>)
Дефіцит фосфоглюкомутази 1 (<u>MIM #614921</u>)
Дефіцит маннозefосфат ізомерази (<u>MIM #602579</u>)
Алоїмунні
Гестаційне алоїмунне захворювання печінки
Токсичні
Захворювання печінки, пов'язане з кишковою недостатністю (парентеральне харчування) [¶]
Медикаменти
Різне
«Ідіопатичний» неонатальний гепатит
Несиндромна недостатність міждолькових жовчних проток
Шок/гіперфузія

Кишкова непрохідність
Вроджений портосистемний шунт
Гіпотиреоз
Гіпопітуїтаризм (наприклад, при септооптичній дисплазії)

Більш поширені захворювання, що спричиняють холестаз новонароджених.

Δ Синдром Алажілля також відомий як синдромальна недостатність міждолькових жовчних проток або артеріопечінкова дисплазія.

◇ Ці розлади класифікуються як вторинні дефекти метаболізму жовчних кислот.

§ Синдром Дубіна-Джонсона у новонароджених та дітей раннього віку зустрічається рідко, але про нього повідомляють²

Посилання:

1. Cockar I, Foskett P, Strautnieks S та ін. Мутації міозину 5B у дітей з раннім початком холестази. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71:184.
2. Towaga T, Mizuochi T, Sugiura T та ін. Клінічні, патологічні та генетичні особливості неонатального синдрому Дубіна-Джонсона: багаточентрове дослідження в Японії. *J Pediatr* 2018; 196:161.

Таблиця 6

Найчастіші причини неонатального холестази

Діагноз	Частка дітей молодшого віку з кон'югованою гіпербілірубінемією
Позапечінкова атрезія жовчних шляхів	25% (діапазон від 2 до 55%)
Ідіопатичний неонатальний гепатит	25% (діапазон від 4 до 45%)
Інфекційний гепатит (наприклад, цитомегаловірус)	11% (діапазон від 3 до 38%)
Пов'язане з парентеральним харчуванням	6% (діапазон від 7 до 30%)
Метаболічні захворювання (наприклад, галактоземія, тирозинемія)	4%
Дефіцит альфа-1-антитрипсину	4%
Синдром Алажілля	1%
Прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз	1%

Наведені тут відсотки базуються на систематичному огляді 17 досліджень, що охоплюють 1692 немовлят. Більшість, але не всі дослідження були з багатих ресурсами країн. Частка немовлят у кожній категорії суттєво відрізнялася в різних дослідженнях, ймовірно, через відмінності в інфекційних захворюваннях у популяції, а також у методах встановлення діагнозу.

У доношених немовлят найпоширенішими причинами неонатального холестази є атрезія жовчовивідних шляхів (25-40 %) і низка рідкісних генетичних захворювань (25 % разом)⁴. У **недоношених** дітей холестаз частіше виникає внаслідок повного парентерального харчування або сепсису.

Оцінку слід проводити поетапно⁸:

- Початковим кроком є швидка діагностика та ранній початок терапії розладів, які піддаються лікуванню:

- Атрезію жовчовивідних шляхів необхідно виявляти на ранніх стадіях та диференціювати з іншими причинами неонатального холестаза, оскільки раннє хірургічне втручання (до двох місяців) призводить до кращого результату. Важливими кроками для встановлення цього діагнозу є проведення УЗД та біопсії печінки.

- Такі стани, як сепсис, гіпотиреоз, пангіпопітуїтаризм та вроджені порушення обміну речовин (наприклад, галактоземія), необхідно негайно розпізнавати та лікувати, щоб уникнути значного прогресування захворювання. Для немовлят, у яких ці розлади виключені, необхідна консультація дитячого гастроентеролога⁴.

- Додаткове тестування спрямоване на діагностику специфічних станів, таких як RІ-тест на дефіцит альфа-1-антитрипсину та тестування поту та/або генів на муковісцидоз, а також на потенційні ускладнення захворювання печінки, такі як коагулопатія.

Анамнез

Аспекти анамнезу, які можуть бути корисними для звуження диференціального діагнозу, узагальнено в таблиці (таблиця 7)⁴.

Таблиця 7

Важливі елементи анамнезу для оцінки новонародженого або немовляти з холестатичним захворюванням печінки

Знахідка	Наслідки
Історія народження	
Пренатальне УЗД та результати	Оцінити наявність кісти холедоха або аномалій кишечника.
Вага при народженні та термін вагітності	Немовлята з атрезією жовчовивідних шляхів зазвичай мають нормальний пренатальний анамнез і нормальну вагу при народженні. Багато генетичні та метаболічні причини неонатального захворювання печінки пов'язані з поганим ростом плода.
Результати скринінгу новонароджених	Розлади скринінгу новонародженого, які можуть проявлятися холестазом, включають муковісцидоз, галактоземію, тирозинемію або інші порушення метаболізму амінокислот, а також порушення окислення жирних кислот або метаболізму органічних кислот*.
Ізоімунний гемоліз	У немовлят з тяжкою несумісністю АВО кон'югована гіпербілірубінемія іноді зберігається до 2-тижневого віку ¹ .
Материнські інфекції (TORCH)	Серед інфекцій TORCH, інфекція вірусу простого герпесу та сифіліс особливо ймовірно пов'язані з ураженням печінки у новонароджених.
Ускладнення вагітності	Внутрішньопечінковий холестаз вагітних у матері (який може проявлятися у вигляді свербіжів без жовтяниці) свідчить про можливість прогресуючого сімейного інтрагепатичного холестаза (PFIC) у немовляти.

	Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності у матері свідчить про можливість дефекту окислення жирних кислот у дитини.
Анамнез сім'ї	
Кровне споріднення	Підвищує ризик розвитку аутосомно-рецесивного захворювання ^Δ .
Історія подібних проблем у сім'ї	Вказує на спадковий розлад, особливо з домінантним або кодомінантним успадкуванням [◇] .
Характеристика стільця	
Колір стільця	Стійкий ахолічний (глинистий) стілець є ознакою холестазу, який може бути наслідком обструкції жовчних шляхів (наприклад, атрезії жовчних шляхів) або інших причин.
Модель стільця	Затримка стільця може виникнути при муковісцидозі або гіпотиреозі; діарея може виникнути при інфекції, метаболічних захворюваннях або PFIC.
Дієта і шлунково-кишкові симптоми	
Історія дієти	Галактоземія проявляється лише в тому випадку, якщо немовля вживає грудне молоко або суміш на основі коров'ячого молока (містить лактозу, яка гідролізується до галактози).
Збільшення ваги	Важкий холестаз, генетичне захворювання або метаболічні захворювання можуть спричинити погане збільшення ваги.
Блювота	Може виникати при метаболічних захворюваннях, непрохідності кишечника та пілоростенозі.
Інші симптоми	
Колір сечі	Темна сеча свідчить про гіпербілірубінемію.
Надмірна кровотеча (наприклад, після обрізання)	Може вказувати на коагулопатію (наприклад, через дефіцит вітаміну К або погану гепатоцелюлярну функцію).
Поведінка немовляти	Дратівливість може свідчити про метаболічні захворювання або сепсис; млявість може свідчити про метаболічні захворювання, сепсис, гіпотиреоз або пангіпопітуїтаризм.
Неонатальна інфекція	Інфекції, зокрема інфекції сечовивідних шляхів, можуть бути пов'язані з транзиторним холестазом.

PFIC: прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз; TORCH: токсоплазмоз, інші (сифіліс), краснуха, цитомегаловірус, вірус простого герпесу.

* У всіх штатах Сполучених Штатів регулярно проводять скринінг новонароджених на муковісцидоз, галактоземію та деякі захворювання жирних кислот і органічних кислот. Більшість штатів також включають скринінг на тирозинемію.

Ізоімунний гемоліз викликає гіпербілірубінемію, яка є переважно некон'югованою, але може мати значний кон'югований компонент через незрілість печінки та кишково-печінкову циркуляцію.

Δ Розлади з аутосомно-рецесивним типом успадкування включають муковісцидоз, дефіцит альфа-1-антитрипсину, галактоземію, тирозинемію та PFIC.

◇ Розлади з домінантним або кодомінантним успадкуванням включають синдром Алажілля.

Медичний огляд

Конкретні компоненти фізикального обстеження можуть бути корисними для звуження диференціального діагнозу і наведені в таблиці (таблиця 8).

Таблиця 8.

Важливі елементи фізикального обстеження для оцінки новонародженого або немовляти з холестатичним захворюванням печінки

Знахідка	Наслідки
Життєво-важливі ознаки	Немовлята з атрезією жовчовивідних шляхів зазвичай мають нормальні життєві показники. Аномальні життєво важливі ознаки більш імовірні у немовлят із основним інфекційним або метаболічним захворюванням.
Загальне здоров'я і бадьорість	Немовлята з атрезією жовчовивідних шляхів зазвичай виглядають добре; поганий вигляд може свідчити про інфекцію або метаболічні захворювання.
Параметри росту	Немовлята з атрезією жовчовивідних шляхів зазвичай спочатку мають нормальний ріст, але слабкий приріст ваги в міру прогресування холестази.
Обличчя і зовнішній вигляд	Немовлята з синдромом Алажілля можуть мати характерний вигляд обличчя з широким переніссям, трикутне обличчя з глибоко посадженими очима. Ці та інші вади розвитку або дисморфізм обличчя повинні спонукати до подальшої оцінки генетичних порушень, таких як ущелина губи або піднебіння (синдром Хардікара) або інших синдромних ознак.
Офтальмологічне обстеження	Катаракта свідчить про вроджену інфекцію або галактоземію, макулярна вишнева пляма свідчить про Німанна-Піка, задній ембріотоксон говорить про синдром Алажілля, а гіпоплазія зорового нерва – про септооптичну дисплазію.
Кардіологічний огляд	Вроджені вади серця можуть бути присутніми у пацієнтів з атрезією жовчних шляхів або синдромом Алажілля.
Огляд черевної порожнини	
Асцит	Припускає портальну гіпертензію*.
Вени черевної стінки	Виступні вени черевної стінки свідчать про портальну гіпертензію*.
Розмір печінки	Гепатомегалія свідчить про порушення зберігання. Гепатомегалія також може бути присутньою при атрезії жовчних шляхів або інших холестатичних розладах.

Консистенція печінки	Тверда текстура печінки вказує на фіброз і може бути присутньою при атрезії жовчних шляхів.
Селезінка	Спленомегалія свідчить про портальну гіпертензію або порушення зберігання*.
Шкіра	Синці або петехії говорять про коагулопатію або тромбоцитопенію. Жовтяниця підтверджує гіпербілірубінемію (яка може бути як кон'югованою, так і некон'югованою).
Сеча	Темна сеча свідчить про гіпербілірубінемію.
Стілець	Ахолічний (дуже блідий) стілець свідчить про відсутність відтоку жовчі.

* Портальна гіпертензія є незвичайною на момент постановки діагнозу при атрезії жовчних шляхів, якщо це тільки не є пізньою презентацією.

Основні включають⁴ :

- ●Немовлята з атрезією жовчовивідних шляхів, як правило, мають гарний зовнішній вигляд, за винятком жовтяниці, а стілець часто ахолічний. Немовлята, які з'явилися пізно на огляд (віком >90 днів) з атрезією жовчовивідних шляхів, можуть мати ознаки прогресуючої хвороби печінки, включаючи недостатню здатність розвиватися, асцит та гепатоспленомегалію.

- ●Навпаки, немовлята, які погано виглядають або погано розвиваються, частіше мають інфекцію або метаболічні захворювання.

Лабораторні дослідження. Лабораторні дослідження можуть допомогти оцінити ступінь гепатобілярної дисфункції та визначити етіологію. Поетапне лабораторне обстеження представлено в таблиці (таблиця 9).

Таблиця 9.

Лабораторне дослідження для оцінки новонародженого або немовляти з підозрою на холестатичне захворювання печінки

Знахідка	Наслідки
Початкові аналізи для всіх немовлят	
▪ Комплексна метаболічна панель	
• Загальний і кон'югований білірубін	Для оцінки кон'югованої гіпербілірубінемії (холестазу) та некон'югованої гіпербілірубінемії.
• ALT і AST	Для оцінки пошкодження гепатоцитів.
▪ Лужна фосфатаза і ГГТФ	Для оцінки ураження жовчовивідних шляхів. Крім того, кілька генетичних/метаболічних розладів можна розділити на категорії з високим і низьким GGTP*.
▪ Загальний білок і альбумін	Для оцінки функції гепатоцитів. Низький рівень альбуміну свідчить про погане харчування, ниркові втрати або погану синтетичну функцію печінки.

▪ Електроліти, бікарбонат, глюкоза	Для оцінки метаболічних захворювань. Аномалії в цих результатах часто спостерігаються у немовлят з метаболічними захворюваннями.
▪ Загальний аналіз крові	Для оцінки наявності інфекції та/або секвестрації селезінки. Підвищення лейкоцитів свідчить про інфекцію. Низький вміст лейкоцитів і тромбоцитів може свідчити про портальну гіпертензію (із секвестрацією селезінки).
▪ PT/INR і PTT	Для оцінки функції гепатоцитів та/або дефіциту вітаміну К. Аномальні результати вказують на порушення синтетичної функції печінки та/або дефіцит вітаміну К.
Додаткові тести для оцінки системних захворювань певних захворювань печінки ¶	
▪ Аналіз сечі та посів сечі	Підходить для більшості немовлят із холестазом, щоб виключити інфекцію сечовивідних шляхів та оцінити можливе ураження нирок.
▪ Культура крові	Якщо клінічна картина свідчить про сепсис.
▪ Речовини, що редуцируються в сечі	Скринінг на галактоземію (у немовлят, які вживають лактозу) ^Δ .
▪ Жовчні кислоти сироватки	Підвищення є діагностикою холестазу. У немовлят із порушенням синтезу жовчних кислот у сироватці крові буде мало жовчних кислот.
▪ Концентрація альфа-1 антитрипсину	Низькі рівні свідчать про дефіцит альфа-1-антитрипсину. Нормальні рівні не виключають дефіцит альфа-1-антитрипсину, оскільки це реагент гострої фази.
• Фенотип інгібітора протеази (тип PI)	Основними алелями, пов'язаними із захворюванням печінки, є гомозиготність PI*ZZ або гетерозиготність PI*SZ.
▪ ТТГ, Т4	Обстеження на вроджений гіпотиреоз (первинний або центральний).
▪ Аналіз сечі на жовчні кислоти методом FAB-MS	Обстеження на наявність вроджених порушень метаболізму жовчних кислот (BASD), які можуть проявлятися холестазом з низьким GGT [◇] .
▪ Метаболічні тести	Якщо підозрюється метаболічний розлад, первинний скринінг включає амінокислоти плазми, органічні кислоти сечі, профіль ацилкарнітину, аміак, співвідношення лактат: піруват.
▪ Генетичне тестування	Генетичне тестування швидко розвивається з доступністю нових технологій [§] .

ALT: аланінамінотрансфераза; AST: аспаратамінотрансфераза; GGTP: гамма-глутамілтранспептидаза; WBC: кількість лейкоцитів; ПТ: протромбіновий час; INR: міжнародне нормалізоване співвідношення; PTT: частковий тромбопластиновий час; ТТГ:

тиреотропний гормон (тиреотропін); T4: тироксин; FAB-MS: мас-спектрометрія з бомбардуванням швидкими атомами; GGT: гамма-глутамілтрансфераза.

* GGTP є непропорційно підвищеним (порівняно з AST і ALT) при найпоширеніших типах неонатального холестазу, включаючи біліарну атрезію та синдром Алажілла, тоді як нормальний або низький GGTP спостерігається при більшості форм прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу, синдромі артрогрипоз-ниркові дисфункції-холестаз.

Ці тести підбираються на основі клінічної картини та результатів початкових тестів.

Δ Дійсні лише як скринінг для галактоземії, якщо немовля годують грудним молоком або сумішшю на основі коров'ячого молока (яка містить лактозу, а потім гідролізується до галактози).

◇ Немовлятам необхідно виключити прийом урсодезоксихолевої кислоти щонайменше за 5 днів до збору сечі для аналізу жовчних кислот, оскільки ознака FAB-MS препарату збігається з деякими аномальними метаболітами жовчної кислоти, що спостерігаються при BASD.

§ Індивідуальне секвенування генів можна зробити, якщо клінічна картина вказує на конкретний діагноз, наприклад синдром Алажілла. Для скринінгу кількох генів, пов'язаних зі спадковим холестазом, доступні панелі секвенування наступного покоління. Кожна панель опитує приблизно від 20 до 50 генів. Поточна інформація доступна на GeneTests.org.

Початкові аналізи — Початкова лабораторна оцінка повинна включати:

- Комплексна метаболічна панель:
- Загальний та кон'югований білірубін – для оцінки кон'югованої гіпербілірубінемії (холестазу) та некон'югованої гіпербілірубінемії.
- Аланінамінотрансфераза сироватки (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ) – для оцінки ураження клітин печінки.
- Сироваткова лужна фосфатаза та гамма-глутамілтранспептидаза (GGTP) – ці тести можуть надати допоміжні докази обструкції жовчовивідних шляхів. Крім того, кілька генетичних/метаболічних розладів можна розділити на категорії з високим і низьким GGTP. Наприклад, GGTP зазвичай підвищений при атрезії жовчних шляхів і синдромі Алажілла, тоді як нормальний або низький GGTP спостерігається при більшості форм прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу, порушення синтезу жовчних кислот і синдромі артрогрипоз-ниркова дисфункція-холестаз.
- Загальний білок і альбумін.
- Комплексна метаболічна панель включає електроліти, бікарбонат і глюкозу як початковий скринінг для виявлення метаболічних захворювань.
- Повний аналіз крові.
- Протромбіновий час (PT)/міжнародне нормалізоване співвідношення (INR) і частковий тромбoplastиновий час (PTT) – для подальшої оцінки гепатоцелюлярної функції та/або дефіциту вітаміну К.

Інші лабораторні дослідження — додаткові тести можуть бути доречними для оцінки системного захворювання або специфічних причин захворювання печінки. Вибір цих тестів буде відрізнятися залежно від клінічної картини ([таблиця 9](#)).

Візуалізація

Кілька досліджень зображень можуть допомогти встановити причину неонатального холестазу. Більшість пацієнтів слід обстежити за допомогою ультразвукового дослідження черевної порожнини. У деяких випадках може бути корисною гепатобіліарна сцинтиграфія. Важливо якнайшвидше завершити ці дослідження, оскільки результати портоентеростомії Касаї покращуються при більш ранньому втручанні. Багатьом пацієнтам також знадобиться біопсія печінки для встановлення діагнозу.

УЗД — ми пропонуємо УЗД черевної порожнини як початковий тест, оскільки воно є неінвазивним, легко доступним і може виявити структурні аномалії гепатобіліарного тракту та органів черевної порожнини⁴. Основною корисністю цього тесту є виключення інших анатомічних причин холестазу (тобто кіста холедоха). Однак певні результати можуть свідчити про атрезію жовчних шляхів, включаючи відсутність (або невізуалізацію) жовчного міхура та наявність ознаки трикутного канатика (трикутна або смугоподібна перипортальна ехогенна щільність >3 мм завтовшки)^{9,10}. Ультразвукове дослідження також може виявити аномалії локалізації, поліспленію або судинні аномалії, які можуть бути пов'язані з атрезією жовчних шляхів.

Сцинтиграфія — гепатобіліарна сцинтиграфія є додатковим другим етапом, який виконується в установах, де цей тест легко доступний, за умови, що він не затримує наступні діагностичні кроки. Він надає корисну інформацію про обструкцію жовчовивідних шляхів. Однак тест пов'язаний із значною кількістю хибнопозитивних результатів і випадковими хибнонегативними результатами (тобто екскреція індикатора в кишечник, незважаючи на атрезію жовчних шляхів)^{4,11}. У зв'язку з цим сцинтиграфію слід використовувати лише для довідкової інформації, а не для самостійного підтвердження чи виключення діагнозу атрезії жовчних шляхів.

Тест виконується шляхом внутрішньовенного введення аналога імінодіоцтової кислоти, міченого технецієм, і контролю над поглинанням печінкою та подальшим виведенням у жовчні шляхи та кишечник. Немовлята з атрезією жовчовивідних шляхів зазвичай мають нормальне поглинання ізотопу, але відсутнє виведення в жовч і кишечник, тоді як у дітей з неонатальним гепатитом зазвичай спостерігається затримка поглинання, але відповідне виведення⁸. Таким чином, якщо сцинтиграфія демонструє прохідність жовчовивідних шляхів, атрезія жовчовивідних шляхів малоімовірна, за винятком дуже маленьких немовлят⁴. Однак у пацієнтів без атрезії жовчного міхура може спостерігатися невізуалізація жовчного міхура або відсутність екскреції¹². Тест залежить від адекватної гепатоцелюлярної функції та попередньої дачі протягом п'яти днів фенобарбіталу (5 мг/кг на добу), що підвищує точність цього тесту за рахунок посилення екскреції ізотопу¹³. Однак у більшості випадків ми не використовуємо фенобарбітал, оскільки це затягує діагностику та не позбавляє від необхідності проведення біопсії печінки.

Чутливість сцинтиграфії при виявленні обструкції жовчовивідних шляхів становить приблизно 99 %, а специфічність коливається від 69 до 72 %¹⁴. Цей діапазон відображає варіації у використанні різними центрами⁴.

Додаткові тести

Біопсія печінки — якщо первинна лабораторна оцінка та візуалізація не дозволяють визначити конкретний діагноз, ми рекомендуємо виконати черезшкірну біопсію печінки, особливо якщо є клінічна підозра на атрезію жовчних шляхів або інші причини обструкції жовчних шляхів⁴. Результати можуть допомогти підтвердити діагноз атрезії жовчовивідних шляхів перед переходом на відкриту холангіограму або допомогти диференціювати цей розлад від внутрішньопечінкових причин холестазу, які можуть не потребувати хірургічного дослідження^{4,15}. Біопсію повинен інтерпретувати патологоанатом, який має досвід у дитячих захворюваннях печінки. Якщо результати неоднозначні і біопсія була виконана, коли немовляті було менше 6 тижнів, може знадобитися повторна біопсія.

Холангіограма

Відкрита холангіограма — якщо вищезгадані етапи оцінки підтверджують діагноз атрезії жовчних шляхів, дитину слід доставити в операційну. Першим кроком є інтраопераційна холангіограма, яка є золотим стандартом у діагностиці атрезії жовчних шляхів. Якщо інтраопераційна холангіограма демонструє обструкцію жовчних шляхів (тобто, якщо контраст не заповнює жовчне дерево або не досягає кишечника), хірург повинен виконати гепатопортоентеростомію (процедура Касаї).

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) є альтернативним методом, доступним у кількох вибраних центрах третинної допомоги⁴. Він включає ендоскопічну інтубацію жовчних і панкреатичних проток через ампулу Фатера за допомогою невеликого катетера та введення контрастної речовини для полегшення рентгенологічної візуалізації протокової системи. ЕРХПГ є чутливим і специфічним засобом виявлення жовчної обструкції^{4,16-21}. Однак його корисність у новонароджених обмежена наявністю ендоскопів відповідного розміру²¹, необхідністю глибокої седації або загальної анестезії у більшості випадків⁴ та відсутністю перевірки. У деяких випадках ЕРХПГ може уточнити етіологію неонатального холестазу та усунути необхідність лапаротомії.

Резюме та рекомендації

- Будь-яке немовля, у якого виявлено жовтяницю у віці двох тижнів, слід оцінити на наявність холестазу шляхом вимірювання загального сироваткового білірубіну та кон'югованого (або прямого) білірубіну. Лабораторне обстеження немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, які мають нормальний фізичний огляд, мають нормальний колір стільця та сечу та за яким можна ретельно спостерігати, може бути відкладено до досягнення ними трьох тижнів.

- У немовлят із жовтяницею пороговим значенням для початку клінічної оцінки є кон'югований або прямий білірубін $>1,0$ мг/дл (17,1 мкмоль/л).

- Причини холестазу у новонароджених та дітей молодшого віку включають кілька типів обструкції жовчовивідних шляхів, печінкові або системні інфекції, метаболічні захворювання та токсичні або алоїмунні ураження. Атрезія жовчовивідних шляхів і гепатит новонароджених є причиною більшості випадків холестазу у доношених дітей. У недоношених дітей холестаз частіше виникає внаслідок повного парентерального харчування або сепсису.

- Оцінку холестатичної жовтяниці у немовлят після двотижневого віку слід проводити поетапно, керуючись зосередженим анамнезом, медичним оглядом, а також лабораторним обстеженням.

- Початковим кроком є швидка діагностика та ранній початок терапії розладів, які піддаються лікуванню (наприклад, сепсис, гіпотиреоз, вроджені порушення обміну речовин).

- Наступний крок полягає в тому, щоб відрізнити атрезію жовчних шляхів від інших причин неонатального холестазу, оскільки раннє хірургічне втручання при атрезії жовчних шляхів до 60-денного віку призводить до покращення результатів. Основними етапами є УЗД та біопсія печінки.

- Додаткове обстеження спрямоване на діагностику конкретних станів та оцінку супутніх ускладнень (наприклад, коагулопатії).

- Якщо жовтяниця не зникає у немовляти, у якого діагностовано захворювання, що піддається лікуванню (наприклад, інфекція сечовивідних шляхів або галактоземія), необхідно провести подальше обстеження.

- Під час обстеження немовляти з холестазом невідомої етіології майже завжди включається УЗД печінки та часто показана біопсія печінки.

- Гепатобіліарна скінтиграфія надає додаткову інформацію про обструкцію жовчовивідних шляхів і може бути виконана, якщо тест доступний і не затримує наступні діагностичні кроки. Однак тест пов'язаний із значною кількістю як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів, тому його не слід використовувати лише для підтвердження чи виключення діагнозу атрезії жовчних шляхів.

- •Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) не рекомендується регулярно. Однак, якщо є досвід неонатальної ЕРХПГ, цю процедуру можна використовувати для виявлення позапечінкової обструкції, включаючи атрезію жовчних шляхів або жовчнокам'яну хворобу.

Список літератури

1. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985; 60:512.
2. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106:171.
3. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *J Pediatr* 2011; 158:562.
4. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:154.
5. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. *Arch Dis Child* 1978; 53:506.
6. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995; 310:1172.
7. el-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18:195.
8. McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th, Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (Eds), BC Decker, Ontario 2004. p.1079.
9. Kanehwa K, Akasaka Y, Kitamura E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the "triangular cord" sign versus gallbladder length and contraction. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1387.
10. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000; 30:69.
11. Adeyemi A, States L, Wann L, et al. Biliary Excretion Noted on Hepatobiliary Iminodiacetic Acid Scan Does Not Exclude Diagnosis of Biliary Atresia. *J Pediatr* 2020; 220:245.
12. Lee CH, Wang PW, Lee TT, et al. The significance of functioning gallbladder visualization on hepatobiliary scintigraphy in infants with persistent jaundice. *J Nucl Med* 2000; 41:1209.
13. Majd M, Reba RC, Altman RP. Hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-PIPIDA in the evaluation of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1981; 67:140.
14. Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013; 43:905.
15. Fox VL, Cohen MB, Whittington PF, Colletti RB. Outpatient liver biopsy in children: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:213.
16. Inuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000; 35:545.
17. Derkx HH, Huibregtse K, Tamini JA. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in cholestatic infants. *Endoscopy* 1994; 26:724.
18. Wilkinson ML, Mieli-Vergni G, Ball C, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infantile cholestasis. *Arch Dis Child* 1991; 66:121.
19. Shirai Z, Toriya H, Maeshiro K, Ikeda S. The usefulness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants and small children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:536.
20. Guelrud M, Jaen D, Mendoza S, et al. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:522.
21. Ohnuma N, Takahashi T, Tan EM, et al. The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:365.