

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, А.Н. ГОРЯЙНОВА¹, к.м.н., И.Н. ХОЛОДОВА¹, д.м.н., профессор, И.Д. МАЙКОВА², к.м.н., Е.В. БЕЛЕНОВИЧ², Е.В. ТАМБИЕВА², к.м.н., Е.В. БОЛБИКОВА², А.Н. МЕЛЕНЬКИНА², А.А. ХУДЯКОВА²

¹ Российская медицинская академия последилового образования, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЖЕЛТУХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Желтуха относится к наиболее частым симптомам неонатального периода и в подавляющем большинстве случаев у детей этой возрастной группы не связана с тяжелым заболеванием. Примером является желтуха «здоровых новорожденных», не влияющая на развитие ребенка. Тем не менее в 2% случаев требуется уточнение причины появления желтухи, особенно если она имеет затяжное течение и переходит границы неонатального периода. Недооценка анамнеза, позднее назначение обследования приводят к диагностическим ошибкам, исправить которые удается далеко не всегда. Особое внимание необходимо уделять прямой гипербилирубинемии, в основе которой могут лежать пороки развития билиарного тракта, другие врожденные и приобретенные заболевания гепатобилиарной системы, в терапии которых могут быть успешны желчегонные средства. Прогноз при аномалиях развития билиарного тракта напрямую связан с быстротой постановки диагноза и проведением оперативного лечения. Знание различий между прямой и непрямой гипербилирубинемиями у детей раннего возраста необходимо для своевременного обследования и лечения ребенка.

Ключевые слова: желтухи, неонатальные желтухи, прямая и непрямая гипербилирубинемия, холестаз, затяжные желтухи, желчегонная терапия.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., A.N. GORYAINOVA, PhD in medicine, I.N. KHOLODOVA, MD, Prof., I.D. MAIKOVA, PhD in medicine, E.V. BELENOVICH, E.V. TAMBIEVA, PhD in medicine, E.V. BOLBIKOVA, A.N. MELEN'KINA, A.A. KHUDYAKOV

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEONATAL JAUNDICE

Jaundice is one of the most common symptoms of the neonatal period which in most cases is not associated with a serious illness. For example, jaundice in healthy newborns which does not affect the child's development. Nevertheless, in 2% of cases the causes of jaundice should be investigated, especially if it is long-term and extends beyond the neonatal period. Underestimating the history and late examination lead to diagnostic errors which sometimes cannot be corrected. The risk of direct hyperbilirubinemia should be taken into account which may be caused by malformations of the biliary tract development or other congenital and acquired diseases of the hepatobiliary system, for the treatment of which cholagogues can be successfully used. The prognosis for the biliary tract anomalies is directly related to the promptness of diagnosis and surgery. Understanding the difference between direct and indirect hyperbilirubinemia in infants is necessary for timely examination and treatment of the infant.

Keywords: jaundice, neonatal jaundice, direct and indirect hyperbilirubinemia, cholestasis, long-term jaundice, choleric medicines.

Желтуха как следствие гипербилирубинемии является одним из самых частых симптомов неонатального периода. В среднем желтухой новорожденных страдают около 84%. Из них у 2% младенцев желтушность кожного покрова может быть связана с тяжелым заболеванием [гемолитической болезнью новорожденных, билиарной атрезией, внутриутробной инфекцией (гепатитом), врожденными нарушениями метаболизма] или другими, угрожающими жизни состояниями, такими как сепсис, шок, тяжелыми врожденными заболеваниями сердца [1, 2, 7]. В раннем неонатальном периоде желтуха становится заметной при повышении билирубина до 80 мкмоль/л и более, у детей старшего возраста – при повышении билирубина до 55 мкмоль/л и более. Иктеричность склер может отмечаться при уровне билирубина от 34 до 51 мкмоль/л.

Билирубин, один из пигментов желчи, образуется в результате катаболизма гемоглобина (гемсодержащего белка) в ретикулоэндотелиальной системе. В желчи чело-

века преобладает билирубин, придающий желчи золотисто-желтую окраску.

Первый этап. В результате катаболизма гемоглобина в ретикулоэндотелиальной системе образуются белок глобин и тетрапиррольное кольцо (гем). Гем токсичен для клеток и, если не утилизируется немедленно, может способствовать самоуничтожению клетки и локальному воспалению [21]. Тетрапиррольное кольцо гема разрушается гемоксигеназой с образованием эквивалентного количества биливердина и окиси углерода. Далее биливердин конвертируется биливердинредуктазой в билирубин. Из 1 г гемоглобина образуется 35 мг билирубина. Билирубин, образовавшийся в результате катаболизма гемоглобина в клетках ретикулоэндотелиальной системы, является веществом, который: гидрофобный (не растворяется в воде, что резко ограничивает его экскрецию в желчь), липофильный (жирорастворимый), некоъюгированный, свободный, не способен к почечной и билиарной секреции, **непрямой**.

Неспособность непрямого билирубина к билиарной экскреции (вследствие гидрофобности) приводит к тому, что в кишечнике не прямой билирубин не может присутствовать, и **любые попытки вывести не прямой билирубин вместе со стулом (путем назначения энтеросорбентов) не имеют смысла. Не имеет смысла назначение инфузионной терапии** с целью ликвидации не прямой гипербилирубинемии (не прямой билирубин – жирорастворимое вещество!).

Термин «не прямой» связан с особенностями химической реакции, лежащей в основе определения билирубина с помощью теста Ван ден Берга. Не прямой не конъюгированный билирубин токсичен для центральной нервной системы (ЦНС), способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Легко растворяясь в липидах мембран клеток, не прямой билирубин разобщает в митохондриях процессы окислительного фосфорилирования, нарушает синтез белка, препятствует потоку ионов калия через мембрану клетки и органелл. Это отрицательно сказывается на состоянии нервной системы, вызывая у больных характерные неврологические симптомы, а у новорожденных приводит к развитию билирубиновой энцефалопатии.

Второй этап. Для транспортировки в сосудистом русле и последующей экскреции с помощью гепатобилиарной системы не конъюгированный (не прямой, жирорастворимый) билирубин связывается с альбумином. У новорожденных 1 г альбумина связывает 8,5 мг билирубина. Билирубин-альбуминовый комплекс обеспечивает «доставку» жирорастворимого непрямого билирубина в гепатоциты для последующего процесса конъюгации. Если процесс связывания билирубина с альбумином нарушается, резко возрастает риск поступления непрямого жирорастворимого билирубина в ЦНС, в структуре которой много липопротеидов.

Третий этап. В гепатоцитах не прямой билирубин отделяется от альбумина и связывается с белком цитоплазмы гепатоцитов глутатион S-трансферазой (ранее фермент назывался лигандин). Под влиянием фермента глюкуронилтрансферазы не прямой билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой, образуя глюкуронид билирубина (моно- и диглюкуронид) или конъюгированный билирубин. Образовавшийся в гепатоцитах прямой (конъюгированный) билирубин обладает следующими свойствами, прямо противоположными свойствам непрямого билирубина: водорастворимый, конъюгированный, **прямой**, связанный, способен к ренальной и

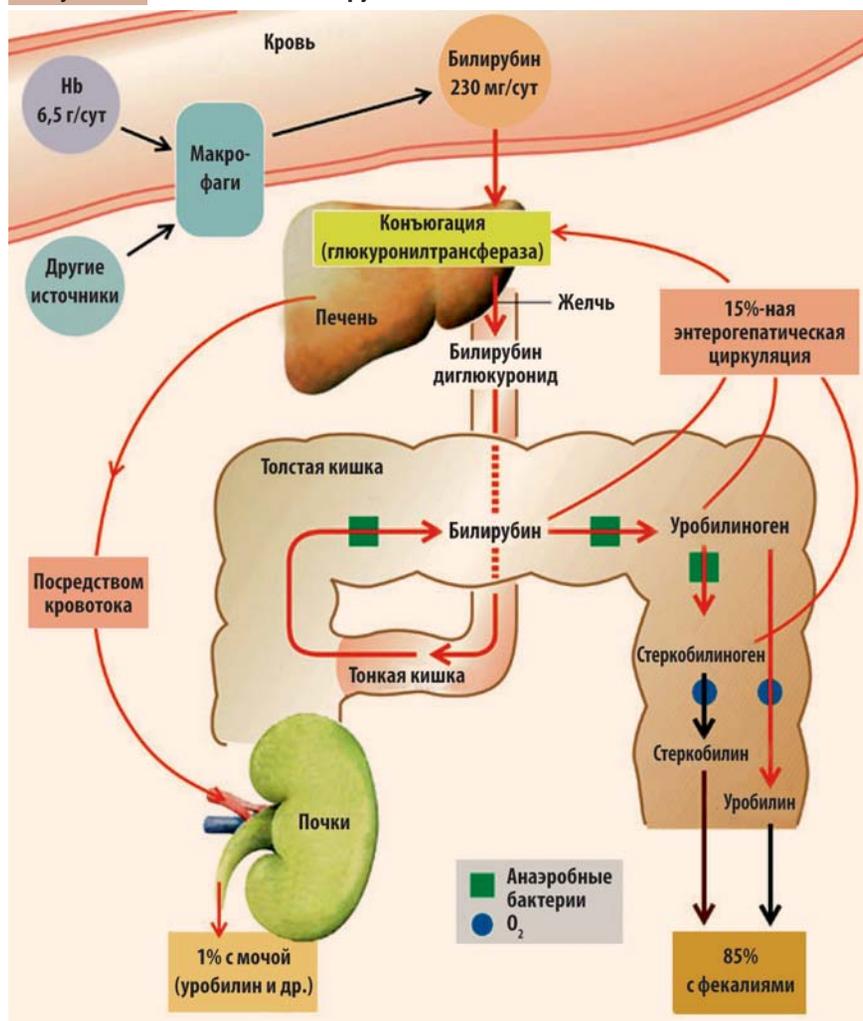
билиарной экскреции, нетоксичен для ЦНС. На долю прямого билирубина в сыворотке крови в норме приходится 10–15% от уровня общего, непрямого – до 85–90%.

Четвертый этап. Большая часть конъюгированного (прямого) билирубина экскретируется с желчью в двенадцатиперстную кишку и элиминируется со стулом. Небольшая часть билирубина в двенадцатиперстной кишке подвергается обратному процессу гидролиза кишечной глюкуронидазой с образованием непрямого билирубина, который может реабсорбироваться и возвращаться в кровь. Эта особенность метаболизма билирубина получила название энтеропеченочной (кишечно-печеночной) рециркуляции билирубина (рис. 1).

Метаболизм билирубина в антенатальном периоде и у новорожденных имеет ряд особенностей, объясняющих высокую частоту желтух в этом возрасте [21]:

■ В антенатальном периоде билирубин образуется как у здоровых, так и у плодов с фетальным эритробластозом (гемолитической анемией). Не прямой не конъюгированный жирорастворимый билирубин плода транспортируется через плаценту и под влиянием печеночных ферментов матери конъюгируется. Плацента непроницаема для конъюгированного водорастворимого били-

Рисунок 1. Метаболизм билирубина



рубина, обратный возврат конъюгированного билирубина плоду невозможен. Уровень фетального билирубина у плода незначительно повышается при выраженном гемолизе, но может резко возрастать в результате сгущения желчи на фоне внутриутробного гемолиза эритроцитов плода и развития холестаза, следствием которого является повышение уровня конъюгированного билирубина. Вследствие того, что плацента непроницаема для прямого билирубина, но проницаема для непрямого, уровень билирубина у плода может также повышаться при неяркой гипербилирубинемии у матери.

■ У новорожденных образование билирубина в 2–3 раза больше, чем у взрослых: от 6 до 10 мг/кг/сут против 3 мг/кг/сут у взрослых [21]. Это связано с большой эритроцитарной массой у новорожденных и укороченной продолжительностью жизни эритроцитов: от 70 до 90 дней, тогда как у детей старшего возраста длительность жизни эритроцитов составляет 120 дней.

■ У новорожденных, особенно недоношенных, концентрация глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы ниже, чем у детей более старшего возраста, что замедляет процесс конъюгации билирубина в гепатоцитах и способствует появлению физиологической желтухи, пролонгированной неяркой гипербилирубинемии у недоношенных и маловесных новорожденных, резкому нарастанию желтухи при гемолитических анемиях.

■ В кишечнике новорожденного бактерии конвертируют билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, которые экскретируются с мочой и стулом, что ограничивает энтеропеченочную рециркуляцию билирубина. Однако при задержке пассажа мекония, который содержит прямой билирубин, может возрастать процесс энтеропеченочной рециркуляции билирубина.

■ Активной энтеропеченочной рециркуляции билирубина у новорожденного способствует преобладание у новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом. Кроме этого, в кишечнике новорожденных повышена концентрация фермента β – глюкуронидазы, вызывающей гидролиз прямого билирубина, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

■ Более высокий уровень билирубина отмечается у здоровых новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения (≥8%), рожденных от матерей с сахарным диабетом, с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, геморрагиями, народов Азии, мальчиков [21]

■ Основной желчной кислотой у новорожденных является гликохолевая кислота, после 1–3 месяцев жизни превалирует гликохенодезоксихолевая. Секреция желчных кислот гепатоцитами в первые 3 месяца жизни редуцирована, и в желчи преобладают атипичные желчные кислоты, не обладающие «функциональной адекватностью». Полноценная секреция желчных кислот отмечается после 3-го месяца жизни, у маловесных детей (особенно

родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой) процесс становления секреторной функции затягивается, что приводит к развитию «физиологического холестаза» в этой категории новорожденных.

Причины желтух у новорожденных, детей раннего, старшего возраста и взрослых различны. Желтухи у взрослых и детей старшего возраста делятся на 3 типа: препеченочная (подъем билирубина вызван гемолизом), печеночная, или гепатоцеллюлярная (острая и хроническая), и холестатическая (с дилатацией билиарного тракта и без дилатации).

У новорожденных предложена классификация желтух, основанная на определении типа гипербилирубинемии: **неяркая** (вызванная повышением уровня непрямого билирубина) и **яркая** (при которой имеет место повышение уровня прямого билирубина). В неонатальном периоде основную группу составляют желтухи, связанные с неяркими гипербилирубинемиями. Чаще всего встречаются гипербилирубинемии «здорового новорожденного», не представляющие угрозы для жизни и здоровья новорожденного: физиологическая желтуха и желтуха естественного вскармливания [20].

Оценивая состояние новорожденного с желтухой, педиатр должен уделять особое внимание затяжной желтухе (сохраняющейся после 14 суток жизни).

В этом случае, даже при полной уверенности в наличии желтухи «здорового новорожденного», необходимо назначить биохимический анализ крови, дать оценку окраске стула, мочи, кожного покрова, склер, прибавке массы новорожденного, провести ультразвуковое исследование печени и желчевыводящей системы.

Оценивая состояние новорожденного с желтухой, педиатр должен уделять особое внимание затяжной желтухе (сохраняющейся после 14 суток жизни). Необходимо назначить биохимический анализ крови, дать оценку окраске стула, мочи, кожного покрова, склер, прибавке массы новорожденного, провести ультразвуковое исследование печени и желчевыводящей системы

Физиологическая желтуха (транзиторная неконъюгированная гипербилирубинемия) имеет место практически у всех новорожденных в течение первых 3–5 суток жизни. В ее развитии играют роль несколько факторов: большой объем эритроцитарной массы и, как следствие, повышенный уровень билирубина, более короткая продолжительность жизни эритроцитов, незрелость печеночных ферментов, участвующих в конъюгации.

Характерной особенностью **физиологической желтухи у доношенных** новорожденных является **подъем билирубина на 3–4-е сутки жизни** до 204 мкмоль/л, у недоношенных пик подъема билирубина отмечается на 5-е сутки жизни до 255 мкмоль/л.

Желтуха не может считаться физиологической при следующих условиях:

- если появляется в первые сутки жизни,
- уровень билирубина нарастает более 8,5 мкмоль/л/ч,
- пик подъема билирубина превышает 221 мкмоль/л у доношенных новорожденных,
- нарастает фракция прямого билирубина,
- отмечаются гепатоспленомегалия и анемия.

Желтуха у новорожденных не может считаться физиологической:

- если в первый день жизни концентрация билирубина более 86 мкмоль/л,
- во второй день жизни уровень билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л,
- на третий день жизни и в последующие дни концентрация билирубина более 206 мкмоль/л [21].

Желтуха естественного вскармливания была описана A. Newman и S. Gross в 1963 г., а также I. Arias, L. Gartner, S. Seifter и M. Furman в 1964 г., хотя ее описание встречается еще в XIX в. в трудах немецкого врача Фридриха Теодора Фрерихса [5, 11, 22]. Поначалу считалось, что эта желтуха – редкое состояние (1% от всех новорожденных, находящихся на естественном вскармливании). Позднее было показано, что 30% новорожденных на естественном вскармливании в первые 3–4 месяца жизни имеют повышение уровня билирубина, у 2/3 из них – значительное. Если естественное вскармливание на короткий срок прекращается, уровень билирубина резко падает и после возобновления кормления грудью не превышает 80–85 мкмоль/л с полной нормализацией к третьей неделе жизни. В первые 5 дней жизни практически нет различий в содержании билирубина и выраженности желтухи у новорожденных на естественном и искусственном вскармливании [5, 11]. Однако после 5-го дня жизни у новорожденных на естественном вскармливании уровень билирубина или остается повышенным, или же отмечается вторая волна подъема билирубина. Как правило, максимальный уровень билирубина не превышает 250 мкмоль/л (редко может достигать 425 мкмоль/л).

Важно, что уровень билирубина у всех младенцев на естественном вскармливании всегда возвращается к норме. Если же отмечается персистирование желтухи в течение 3 и более месяцев жизни, следует подумать о другой этиологии желтухи.

Интенсивность желтухи при естественном вскармливании определяется:

- гестационным возрастом (чем меньше, тем большая выраженность желтухи),
- наличием дегидратации,
- потерей массы после рождения (ярче желтуха представлена у новорожденных с потерей массы 8–10% и более),
- активностью энтеропеченочной рециркуляции билирубина,
- дефицитом главного фермента конъюгации билирубина уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT 1A1).

Причины желтухи естественного вскармливания до настоящего времени не совсем ясны. Показано, что в этом

варианте желтухи «здорового новорожденного» могут быть повинны многие факторы:

- необычный метаболит прогестерона pregnane-3(α), 20(β)-diol, который ингибирует печеночную глюкуронилтрансферазу, препятствуя конъюгации билирубина;
- высокая концентрация свободных жирных кислот (связывающих глюкуроновую кислоту), обусловленная активностью липазы женского молока;
- влияние таурина на повышение активности β-глюкуронидазы женского молока, что приводит к нарастанию роли энтеропеченочной циркуляции билирубина.

Важно, что уровень билирубина у всех младенцев на естественном вскармливании всегда возвращается к норме. Если же отмечается персистирование желтухи в течение 3 и более месяцев жизни, следует подумать о другой этиологии желтухи

Ни одна из перечисленных гипотез не является ведущей. В течение последних 5 лет представлены доказательства, что имеется связь между желтухой естественного вскармливания и вариантами мутации гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UDP-glucuronosyltransferase family 1, polypeptide A1 [UGT1A1]), участвующего в конъюгации непрямого билирубина [36]. При желтухе от материнского молока в неонатальном периоде наиболее часто встречается аллель UGT1A1*6.

Это позволяет предполагать, что **желтуха естественного вскармливания является генетически детерминированным состоянием.**

Желтуха естественного вскармливания – это нормальное физиологическое состояние для младенца, находящегося на естественном вскармливании.

Гипербилирубинемия уменьшается, когда ребенка переводят на искусственное вскармливание, или проходит самостоятельно в течение первых 3–4 месяцев жизни. Желтуха естественного вскармливания нередко вызывает беспокойство у родителей и у педиатров, является причиной необоснованной госпитализации младенца. Желтуха естественного вскармливания не может стать причиной билирубиновой энцефалопатии, но обязательно должны быть исключены гемолиз и другие причины гипербилирубинемии.

Для желтухи естественного вскармливания характерно:

- исключительно грудное вскармливание;
- наличие не прямой гипербилирубинемии;
- хорошая прибавка массы, нормальное психомоторное развитие младенца.

Для желтух, связанных с **прямой гипербилирубинемией**, не существует привязанности к срокам появления. Прямая гипербилирубинемия в подавляющем большинстве случаев является следствием холестаза и всегда требует уточнения [6, 10].

Таблица 1. Дифференциальный диагноз прямой и не прямой гипербилирубинемии

№ п/п	Клинический признак	Прямая гипербилирубинемия (холестаз)	Непрямая гипербилирубинемия
1	Окраска кожного покрова	Желтушная с зеленоватым или коричневым оттенком	Желтушная
2	Стул	Обесцвеченный (ахоличный), слабоокрашенный или окрашенный фрагментированно	Обычной окраски
3	Моча	Темная («цвет пива»)	Обычной окраски

Холестаз – уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие патологического процесса на участке от гепатоцита до фатерова соска.

Прежде всего надо помнить о вероятности билиарной атрезии. Поздняя постановка диагноза (после 6–8 недель жизни) резко уменьшает шансы ребенка на благоприятный исход оперативного лечения (табл. 1).

Оценка физического развития ребенка, прибавка массы требуют постоянного внимания врача-педиатра. Необходимо обращать внимание на наличие кожного зуда и симптомов мальабсорбции, появление которых не зависит от давности холестаза. Доказано, что стеаторея при синдроме мальабсорбции, вызванном холестазом, прямо пропорциональна уровню желтухи. Стеаторея является следствием дефицита солей желчи, уровень которых в кишечнике резко снижается при холестазе. В результате нарушается абсорбция жира и жирорастворимых витаминов А, D, К, Е, мицеллярное растворение жира становится неадекватным (табл. 2).

Для исключения билиарной атрезии всем детям, имеющим желтуху после 14-го дня жизни, показано определение прямого билирубина (в случае его повышения исследование рекомендуется повторить дважды). Определение прямого билирубина важно не только для ранней диагностики билиарной атрезии, но и для верификации желтух, обусловленных инфекционными, метаболическими, эндокринными, гематологическими и хирургическими причинами. У детей возможно развитие поздней геморрагической болезни, обусловленной дефицитом витамина К и проявляющейся на 3–8-й неделях жизни. В этом случае летальный исход возможен у 50% детей вследствие тяжелых неврологических нарушений при развитии внутричерепного кровоизлияния.

В Западной Европе частота **билиарной атрезии** составляет 1/18 000 живорожденных (в мире – от 5/100 000 до 32/100 000 живорожденных) [8, 18, 23]. В мире билиарная атрезия является главной причиной хронической печеночной недостаточности у детей. Билиарная атрезия чаще встречается у девочек. Заболевание характеризуется прогрессирующей склерозирующей холангиопатией, приводящей к полной обструкции экстрапеченочного билиарного тракта и раннему летальному исходу

вследствие развития билиарного цирроза. Билиарная атрезия имеет 2 формы: синдромальную и изолированную [8]. Для **синдромальной формы** билиарной атрезии характерно сочетание с различными врожденными аномалиями развития: полисплиенией, асплиенией, транспозицией внутренних органов, преудоденальной портальной веной, отсутствием ретропеченочной нижней полой вены, интестинальной мальротацией (незавершенным поворотом кишечника, возникающим на ранней стадии эмбрио-

Таблица 2. Причины прямой гипербилирубинемии у детей раннего возраста

№ п/п	Причина прямой гипербилирубинемии	Шифр по МКБ-10
1	Билиарная атрезия	Q44.2
2	Неонатальный гепатит	P59.2
3	Билиарная гипоплазия (синдром Алажиля)	Q44.7
4	Транзиторный неонатальный холестаз	R17
5	Фетальная тромботическая васкулопатия плаценты	O87
6	Неонатальный гемохроматоз	E83.1
7	Парентеральное питание	R17
8	Синдром короткой кишки	K90.2
9	Дефицит α1-антитрипсина (α1-ингибитора протеаз)	E88.0
10	Семейный внутрипеченочный холестаз (FIC – Familia Intrahepatic Cholestasis)	Q44.6
11	Дефицит цитрина (цитруллинемия)	E72.2
12	Болезнь Нимана – Пика, тип С (NPC)	E75.2
13	Тирозинемия I типа	E70.2
14	Митохондриальные нарушения	R17
15	Синдром лимфедемы и холестаза – Aagenas-syndrom	R17
16	Болезнь Гоше	E75.2
17	Неонатальный сахарный диабет	P70.2
18	Синдром Dubin – Johnson	E80.6
19	Гипотиреоз	E00.0
20	Склерозирующий холангит	K73
21	Диафрагмальная грыжа	Q79.0
22	Ювенильная ксантогранулема	K75.3
23	Аутоиммунная энтеропатия	M35.9
24	Галактоземия	E74.2
25	Синдром Zellweger	Q87.8
26	Аномалия строения желчных кислот	P59
27	Некротизирующий энтероколит	P77
28	Аномалия печеночной экспрессии фибриллина	R17
29	Врожденный печеночный фиброз	P78.8

нального развития). При **несиндромальной форме** билиарной атрезии другие аномалии развития отсутствуют.

Клинические признаки билиарной атрезии:

- Желтуха за счет прямой (конъюгированной) гипербилирубинемии, нарастающей и сохраняющаяся после 2-й недели жизни,
- ахоличный (светлый, белый), слабоокрашенный или фрагментированно окрашенный стул и темная моча; в первую неделю жизни стул еще может быть окрашен, пока билиарная атрезия не развернет полностью свою клинику,
- гепатомегалия.

В первые 2 месяца жизни состояние ребенка и физическое развитие, как правило, страдают мало, но затем отмечается недостаточная прибавка массы, нарастает прямая гипербилирубинемия. Позже присоединяется спленомегалия как результат портальной гипертензии, асцит и геморрагический синдром (кровотечения могут быть интракраниальные, гастроинтестинальные или из пупочной ранки), вызванные нарушением абсорбции витамина К.

В диагностике билиарной атрезии помогают инструментальные методы исследования:

- ультразвуковое исследование (критериями билиарной атрезии у новорожденных считают не визуализирующийся желчный проток и маленькие размеры желчного пузыря);
- гепатобилиарная скintiграфия;
- холангиография (если желчный пузырь имеет нормальные размеры); она может быть проведена чрескожно (путем пункции желчного пузыря), эндоскопически (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) и при проведении хирургических вмешательств;
- биопсия печени.

Холангиография и биопсия печени показаны только в тех случаях, если диагноз остается неясным, особенно если желчный пузырь имеет нормальные размеры при проведении ультразвукового исследования.

Аntenатальная диагностика билиарной атрезии возможна, когда имеются кистозные изменения билиарного тракта или не визуализируется желчный пузырь. Тем не менее даже в этих случаях возможны диагностические ошибки. Около 25% детей с билиарной атрезией имеют единичные или множественные интрапеченочные кисты. Летальность среди пациентов с множественными кистами значительно выше из-за развития вторичных осложнений в виде холангита.

Билиарная атрезия является главным показанием для трансплантации печени, но более важную роль в состоянии ребенка играет своевременно проведенная **портоэнтеростомия по Kasai** (операция портоэнтеростомии была предложена японским хирургом Morio Kasai в конце 50-х гг. XX в.). При удачно проведенной операции спустя 15 лет 87% детей не имеют желтухи, а 70% детей имеют нормальные показатели здоровья [19]. Портоэнтеростомия, выполненная после 60-го дня жизни, способствует нормализации билирубина только в 20–35% случаях, в то время как оперативное вмешательство до 60-го дня жизни приводит к нормализации сыво-

роточного билирубина в 80% случаев [19]. Лучше, если портоэнтеростомия проводится в первые 45 дней жизни ребенка. При отсутствии своевременного лечения фатальный исход наступает в течение двух лет, средняя продолжительность жизни составляет 8–12 месяцев. Портоэнтеростомия по Kasai у 25–35% пациентов позволяет продлить жизнь до 10 лет и более с последующей трансплантацией печени. При проведении своевременного оперативного лечения при отсутствии холангита у пациента 5-летнего выживаемость выше как минимум на 30%. Эффективность оперативного лечения зависит от уровня атрезии и от возраста ребенка к моменту оперативного лечения. Так, у детей с обструкцией общего желчного протока желтуха исчезает в 52% случаев, общего печеночного протока – в 18%, тотальной атрезией – у 31% пациентов. У детей в возрасте до 60 дней эффективность оперативного лечения достигает 92%, от 60 до 70 дней – у 62%, 71–90 дней – у 50%, после 91-го дня только у 29% пациентов. Оперативное лечение, выполненное после 4-месячного возраста жизни, практически всегда не дает желаемого результата.

Около 25% детей с билиарной атрезией имеют единичные или множественные интрапеченочные кисты. Летальность среди пациентов с множественными кистами значительно выше из-за развития вторичных осложнений в виде холангита

Первое описание **кист билиарного тракта** (кист холедохуса) было дано Vater A. в 1720 г. Частота кист холедохуса составляет 1/13 000 новорожденных, в 7% удается диагностировать кисты холедохуса в антенатальном периоде. Первые клинические признаки кист холедохуса – ахоличный стул, рвота, желтуха и пониженное питание [16]. Желтуху и ахоличный стул имеют более 80% новорожденных. Рвота отмечается у 50% детей, и у трети из них имеется дефицит массы. Время появления первых симптомов варьирует от 7 дней до 9,5 года. Частыми осложнениями кист холедохуса являются рецидивирующий восходящий холангит, образование камней в желчном пузыре, билиарная обструкция, билиарный цирроз, спонтанные или посттравматические разрывы кист, тромбоз воротной вены, абсцесс печени, гепатокарцинома.

В основе развития **транзиторного неонатального холестаза** лежит острая и хроническая перинатальная гипоксия печени. Развитие холестаза отмечается чаще к 7-м суткам жизни, может продолжаться до 3,5 мес. Гепатоспленомегалия иногда сохраняется до года. Риск развития неонатального холестаза очень высок у новорожденных, родившихся ранее 35-й недели гестации, с признаками антенатальной гипотрофии [3].

Знание **осложнений парентерального питания** необходимо при использовании любой системы мониторинга. В начальной стадии осложнения обычно проявляются электролитным дисбалансом, большим дефицитом фосфатов. Самым большим метаболическим нарушением при

проведении парентерального питания, безусловно, является холестаза.

Факторы риска развития холестаза у новорожденных при полном парентеральном питании:

- гестационный возраст < 28 недель,
- экстремально низкая масса при рождении,
- женский пол,
- оценка по шкале Апгар ≤ 7 баллов,
- продолжительность полного парентерального питания > 38,5 дней,
- возраст начала интрагастрального питания > 14 дней, полного интрагастрального питания > 40 дней,
- катетеризация пупочной вены, пупочной артерии, центральной вены,
- сепсис новорожденного,
- бронхолегочная дисплазия,
- функционирующий ductus arteriosus,
- некротизирующий энтероколит.

При осмотре ребенка с желтухой и сборе анамнеза имеют значение следующие факторы: время появления желтухи, общее состояние ребенка, окраска кожного покрова (типичная желтая окраска или с зеленоватым, коричневым оттенком), размеры печени и селезенки, цвет мочи и стула, признаки геморрагического синдрома

Наиболее значимыми факторами риска развития холестаза при полном парентеральном питании являются гестационный возраст, масса при рождении, оценка по шкале Апгар и длительность полного парентерального питания.

При осмотре ребенка с желтухой и сборе анамнеза имеют значение следующие факторы: время появления желтухи, общее состояние ребенка, окраска кожного покрова (типичная желтая окраска или с зеленоватым, коричневым оттенком), размеры печени и селезенки, цвет мочи и стула, признаки геморрагического синдрома.

Главной целью лабораторного обследования ребенка с желтухой является оценка функционального состояния печени.

С помощью биохимических показателей можно оценить функцию печени (синтез белка, обмен билирубина, углеводов, липидов, гемостаза) и выявить жизнеугрожающие состояния (коагулопатии, гепатоцитоз, холестаза). Методами выбора обследования новорожденных с желтухой являются ультразвуковое исследование, гепатосцинтиграфия, магнитно-резонансная холангиография [13]. При проведении ультразвукового исследования необходимо исключить неонатальный гепатит, билиарную атрезию и кисты холедохуса. Гепатосцинтиграфия у детей с пролонгированной желтухой помогает оценить экскрецию желчи, особенно после введения урсодезоксихолевой кислоты. Суть обследования заключается в том, чтобы выявить экскрецию желчи в двенадцатиперстную кишку или ее отсутствие [4]. Чувствительность билиарной сцинтиграфии составляет 90,7%, специфичность – 78,8% [12].

Приводим выписку №1 из истории болезни ребенка Б.

Мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, срочных родов. Масса при рождении 2 560,0 г, длина 48 см. Выписан из родильного дома с диагнозом «Задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипотрофия 2-й степени». После выписки из родильного дома отмечалась желтуха, которая участковым врачом расценивалась как «физиологическая желтуха». Естественное вскармливание продолжалось до 1,5 мес. Впервые биохимический анализ крови был взят по настоянию матери у ребенка в возрасте 4 месяцев 9 дней в связи с сохраняющейся желтухой. При поступлении обращали на себя внимание желтушность кожных покровов (с зеленоватым оттенком), иктеричность склер. При пальпации живота нижний край печени выступал за пределы реберной дуги на 2,5–3 см. Общая прибавка массы с момента рождения за 4 месяца 20 дней составила 2 690,0 г, т. е. около 540 г/мес. Общий анализ крови без особенностей, в биохимическом анализе крови получены следующие данные: АлАт – 241 ед/л, АсАт – 297 ед/л, общий билирубин – 141 мкмоль/л, прямой билирубин – 107 мкмоль/л (75,9% от общего билирубина), щелочная фосфатаза – 1 235 ед/л (при норме 64–450 ед/л), холестерин – 8,3 ммоль/л, ГТПП – 330 ед/л, триглицериды – 3,8 ммоль/л (при норме 0,45–2,3 ммоль/л).

Стул полуоформленный, желтый. Выявлена темная окраска мочи (рис. 2). В копрограмме от 02.10.15: рН – 6,0, жирные кислоты – (+++), слизь – (++)

УЗИ органов брюшной полости от 30.09.15: печень увеличена, индекс 1 сегмента 35%. Паренхима повышенной эхогенности, возможен перипортальный фиброз. Желчные протоки не расширены, желчный пузырь гипоплазирован, форма неправильная, стенки утолщены, слоистые. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Магнитно-резонансная холангиография от 08.10.15: внутривеночные желчные протоки не расширены, желчный пузырь не визуализируется.

Таким образом, можно выделить следующие биохимические синдромы в течении болезни печени у ребенка:

- синдром холестаза (уровень прямого билирубина 75,9% от уровня общего, повышено содержание щелочной фосфатазы, ГТПП, холестерина, триглицеридов);
- синдром гепатоцитоза (уровень АлАт 241 ед/л).

Рисунок 2. Темная окраска мочи у ребенка Б., возраст 4 месяца 29 дней



Помимо этого, имеются признаки мальабсорбции (рН = 6,0; жирные кислоты +++), что связано с синдромом холестаза.

Ребенок был выписан из клиники с предварительным диагнозом «Билиарная атрезия? Синдром Алажилия?». При обследовании в Медико-генетическом центре методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена JAG1 (синдром Алажилия). Исследованы экзоны 1–26-го гена. В зоне 4 обнаружена однонуклеотидная замена с.550С>Т (р.Arg184Cys) в гетерозиготном состоянии. Данное изменение описано в Международной базе мутаций человека как патогенное. **Диагноз «Синдром Алажилия» с высокой вероятностью подтвержден. Рекомендуется исследование ДНК родителей проба.**

Рекомендовано лечение после выписки: прием Урсофалька в дозе 20–30 мг/кг/сут, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Какие были допущены ошибки в ведении ребенка по месту жительства:

- не оценена затаянная желтуха;
- не уточнены причины внутриутробной гипотрофии, которая могла быть признаком врожденного заболевания;
- не обращено внимание на недостаточную прибавку массы ребенка после рождения;
- не проведено своевременное обследование ребенка для уточнения причины затаянной желтухи.

Выписка №2 из истории болезни ребенка М.

Девочка родилась от четвертой беременности, вторых срочных родов. Масса при рождении 2 750,0 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9. Выписана из родильного дома на 4-е сутки, вакцинация БЦЖ проведена в роддоме. Стул, со слов мамы, был слабоокрашенным. На 10-е сутки жизни госпитализирована в больницу с обильным кровотечением из пупочной ранки, выполнена перевязка пупочной вены. В этот же период отмечалась желтуха (общий билирубин 148,5 мкмоль/л) с преобладанием непрямого фракции, но с постепенным нарастанием прямого билирубина. Были исключены внутриутробные инфекции, по данным УЗИ признаков аномалии развития гепатобилиарного тракта выявлено не было. Получала инфузионную терапию, Урсофальк. Выписана через неделю с улучшением, в дальнейшем наблюдалась амбулаторно, билирубин был незначительно повышен (70–80 мкмоль/л), появились признаки гепатоцитоза (АлАт 80–120 ед/л).

В возрасте 2 месяцев в связи с сохраняющейся желтухой и признаками холестаза ребенок госпитализирован в стационар Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова (ФНЦТИО), где был подтвержден холестаз (повышение общего билирубина до 85 мкмоль/л, прямого до 45 мкмоль/л, щелочной фосфатазы до 1 221 ед/л, ГГТП – до 1 140 ед/л). Обнаружено повышение АлАт до 120 ед/л. Во время осмотра выявлена гепатомегалия (+3–4 см), но признаков портальной гипертензии не найдено. В 4-месячном возрасте ребенка проведено молекулярно-генетическое исследование: в гене а1-антитрипсина выявлена частая мутация E342K

Хофитол

20 лет

применения на
российском рынке!



Рег. удостоверение №П N01320/01, П N01320/2

ООО «Майоли Спандлер»
127 051, Москва,
Ул. Садовая-Самотечная, 24/27
Телефон: +7(495) 664 83 03
www.mayoly-spindler.ru
E-mail: vopros@mayoly.ru

Реклама

(Z-аллель) в гомозиготном состоянии, диагностирован дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина. Рекомендовано наблюдение в динамике, поиск потенциальных родственных доноров. В процессе амбулаторного наблюдения сохранялась желтуха с волнообразным течением, при проведении УЗИ выявлены признаки цирроза печени. Проведение трансплантации печени было отложено из-за частых интеркуррентных заболеваний ребенка. Наблюдался амбулаторно. В возрасте 1,5 года появилась лихорадка до 38,5 °С, что было связано участковым врачом с прорезыванием нескольких зубов, был назначен Цефекон. На следующий день ребенок стал более вялым, капризным, снизился аппетит. Утром появился черный стул, рвоты не было, госпитализирована в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляевой.

Состояние при поступлении очень тяжелое. В сознании, очень вялая, кожные покровы иктеричные, на передней брюшной стенке выраженный венозный рисунок. Слизистые чистые, иктеричные. Температура 36,7 °С. Дыхание спонтанное, умеренная одышка смешанного характера. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Живот резко увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Перистальтика ослаблена. Печень +4 см, селезенка +2 см.

КЩС: рН7,317, BE (-)14,4 ммоль/л, Ht27,7%, глюкоза 4,8 ммоль/л, лактат 2,8 ммоль/л, K-5,0 ммоль/л, Na-132 ммоль/л.

Общий анализ крови: гемоглобин – 79г/л, эритроциты – 2,81, тромбоциты – 106, лейкоциты – 98,4, п/я – 4%, с/я – 86%, лимфоциты – 5%, моноциты – 5%, СОЭ – 6 мм/ч.

Общий анализ мочи: плотность – 1,025, лейкоциты – сплошь покрывают все поля зрения, белок – 0,7 г/л, большое количество бактерий.

Биохимический анализ крови: альбумин – 20 г/л, щелочная фосфатаза – 742 ед/л, АлАт – 171 ед/л, АсАт – 7780 ед/л, общий билирубин – 327 мкмоль/л, прямой билирубин – 265 мкмоль/л, общий белок – 50,3 г/л, креатинин – 293 мкмоль/л.

Коагулограмма: протромбин – 33,3, фибриноген – 1,02 г/л, АЧТВ – 83,5, тромбиновое время – 25,5 с, антипротромбин 111 – 25,4%.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, выраженная портальная гипертензия.

Хофитол не только «восстанавливает» клетки печени, но и обладает желчегонным действием, мягким мочегонным эффектом, способствует снижению уровня мочевины в сыворотке крови. Препарат нормализует выработку ферментов печеночными клетками, благодаря чему нормализуется обмен холестерина и жировой обмен

Ребенку проведено переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, назначены допамин, антибактериальная терапия. Состояние ребенка через несколько часов резко ухудшилось, появились брадикардия, черный стул, подтекание крови из рта. Переведена на искусственную вентиляцию легких. Спустя 15 минут

развилась асистолия, восстановить сердечную деятельность не удалось.

В данном случае имело место тяжелое течение генетически детерминированного заболевания (дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина) с развитием хронической печеночной недостаточности, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, почечной недостаточностью (в генезе которой ведущую роль сыграло снижение объема циркулирующей крови).

Однако следует обратить внимание на допущенные ошибки в ранней диагностике дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина:

- с рождения у ребенка отмечался слабоокрашенный стул, что указывало на вероятность холестаза, но симптом не был отмечен в истории развития ребенка;

- с 10-дневного возраста после выписки из родильного дома выявлена прямая гипербилирубинемия и синдром гепатоцитоза (уровень АлАт был выше верхней границы нормы более чем в 1,5 раза), что требовало обследования ребенка и уточнения причин изменений в биохимическом анализе крови; однако окончательный диагноз был поставлен только в возрасте 4 месяцев в ФНЦТИО им. В.И. Шумакова.

Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина относится к группе врожденных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. Протеин $\alpha 1$ -антитрипсин ингибирует протеазы, в случае его неполноценного синтеза накапливаются аномальные молекулы белков в эндоплазматическом ретикулуме в печени. Накопление аномальных молекул ведет к повреждению гепатоцитов и развитию геморрагической болезни [15] и холестаза у новорожденных и детей первых двух лет жизни, развитию хронической болезни печени и печеночной недостаточности у детей более старшего возраста и взрослых [14, 15].

Профилактика прогрессирования болезней печени.

Согласно современным рекомендациям, терапия детей с холестазом должна соответствовать следующим принципам [9]:

- калорийность питания должна быть увеличена по сравнению с возрастной нормой до 125%;

- в терапию должны быть включены жирорастворимые витамины (А, D, E, K);

- при отсутствии противопоказаний необходимо назначение урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 20–30 мг/кг/сут до ликвидации холестаза в течение длительного времени.

Желчегонные средства занимают одно из ведущих мест в профилактике прогрессирующей болезни печени. У детей раннего возраста выбор желчегонных средств ограничен, что связано с развитием возможных осложнений и формой выпуска, не допускающей использования медикамента в течение первых трех лет жизни. Однако препарат растительного происхождения Хофитол возможно назначать детям с рождения.

Хофитол относится к группе желчегонных и гепатопротективных средств, в его состав входит одно действующее вещество – экстракт листьев артишока полевого. Артишоки издавна использовались для детоксикации и

очистки печени. Два антиоксиданта в составе артишоков – цинарин и силимарин улучшают общее состояние здоровья печени за счет уменьшения токсинов и облегчения их выведения из печени и организма. Исследования показали, что эти антиоксиданты улучшают регенерацию и восстановление поврежденных клеток печени. Хофитол не только «восстанавливает» клетки печени, но и обладает желчегонным действием, мягким мочегонным эффектом, способствует снижению уровня мочевины в сыворотке крови. Препарат нормализует выработку ферментов печеночными клетками, благодаря чему нормализуется обмен холестерина и жировой обмен. В комплексе с другими лекарственными средствами вызывает удаление токсинов из организма, тяжелых металлов и нитратов.

Желчегонные средства занимают одно из ведущих мест в профилактике прогрессирующей болезни печени. У детей раннего возраста выбор желчегонных средств ограничен, что связано с развитием возможных осложнений и формой выпуска, не допускающей использования медикамента в течение первых трех лет жизни

Хофитол содержит в своем составе микроэлементы, витамины (С, В1, В2, каротин), биологически активные вещества в высокой концентрации, что способствует нормализации обменных процессов в организме. Даже для новорожденных детей Хофитол совершенно безвреден. При правильном дозировании препарат не вызывает побочных реакций, назначается детям первого года в растворе в каплях. Желтуха новорожденных значительно уменьшается или совсем исчезает уже через 2–3 дня лечения. Это

происходит за счет способности артишока активировать работу ферментов печени и улучшать отток желчи. После исчезновения симптомов рекомендуется продолжить прием препарата еще в течение 14 дней. Профессор Г. Яцык с соавт. использовала Хофитол в лечении неонатальных желтух [24]. Исследование проводилось у детей с конъюгационными желтухами. Дети основной группы (18 человек) получали Хофитол. К 12–14-му дню от начала лечения отмечалось разрешение желтухи, билирубин снизился до 140 мкмоль/л. Авторами были созданы рекомендации по оптимизации дозировок у младенцев: детям с массой менее 2 000 г Хофитол назначался из расчета 1 капля три раза в день в течение 5–7 дней, при массе 2 000–2 500 г – 2 капли три раза в день. Детям с массой более 2 500 г Хофитол назначался в дозе 3 капли три раза в день за 20 минут до еды. Авторы не отметили побочные явления при приеме Хофитола [24].

Таким образом, анализируя причины желтух у детей раннего возраста, в первую очередь необходимо обратить внимание на затяжную желтуху, сохраняющуюся более 14 дней после рождения. Анамнестические данные, особенности вскармливания, прибавка массы и психомоторное развитие, биохимический анализ крови, особенности окраски кожного покрова, стула, мочи, наличие или отсутствие гепатомегалии, проведение элементарных инструментальных исследований, консультация генетика позволяют подтвердить или исключить желтуху «здорового новорожденного», аномалии развития желчевыводящих путей, инфекционно-воспалительные заболевания печени, генетически детерминированные и приобретенные нарушения метаболизма. Назначение препарата Хофитол приводит к разрешению желтухи к 12–14-му дню лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Атлас редких болезней. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова. М.: *ПедиатрЪ*, 2013: 304, ил.
2. Alkalay AL and Simmons CF. Hyperbilirubinemia Guidelines in Newborn Infants. *Pediatrics*, 2005, 115: 824.
3. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol*, 2014 Sep-Oct, 20 (5): 293–296.
4. Amber IB, Leighton J, Li S-Y, Greene GS. The hot rim sign on hepatobiliary scintigraphy (HIDA) with CT correlation. *BMI. Case Reports* 2012. doi:10.1136/bcr.09.2011.4778.
5. Arias IM, Gartner LM, Seifter S and Furman M. Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia Associated with Breast Feeding and a Steroid, Pregnane-3 (Alpha), 20 (Beta) -Diol, in Maternal Milk That Inhibits Glucuronide Formation In Vitro. *Journal of Clinical Investigation*. 1964. 43, 11. 2037-2047.
6. Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. *SeminGastrointest Dis*. 2001 Apr;12(2):54-65.
7. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC et al. Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Study Group. Pre-discharge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr* 2013, 162: 477–482.
8. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Jul 26; 1: 28. Review.
9. Dani C, Pratesi S, Raimondi F et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr*. 2015 Oct 1; 41: 69.
10. Figiel SC, Franco A, Pucar D et al. Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis. *Radiology Case*. 2012 Feb; 6(2):29-38, DOI: 10.3941/jrcr.v6i2.892.
11. Gartner LM. Breastfeeding and Jaundice. *J Perinatol*. 2001 Dec;21Suppl 1:S25-9; discussion S35-9.
12. Guan YX, Chen Q, Wan SH et al. Effect of different time phases of radionuclide hepatobiliary scintigraphy on the differential diagnosis of congenital biliary atresia. *Genet. Mol. Res*. 14 (2): 3862-3868 (2015).
13. Han SJ et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2002 Apr; 37(4): 599-604.
14. Henriksen NT, Drablos PA, Aagenas O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Archives of Disease in Childhood*, 1981, 56, 622-627.
15. Kats-Ugurlu G, Hogeveen M, Driessen A, van den Ouweland AM. et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in bleeding disorder-related neonatal death. *Eur J Pediatr*. 2011 Jan; 170(1): 103-6.
16. Kobayashi A. and Ohbe Y. Choledochal cyst in infancy and childhood. *Archives of Disease in Childhood*, 1977, 52, 121-128.
17. Maruo Y, Yoriko Morioka Y, Fujito H et al. Bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase Variation Is a Genetic Basis of Breast Milk Jaundice. *J Pediatr*. 2014 July; 165(1): 36–41.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.060.
18. McKiernan PJ, Baker AJ, DA Kelly. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000 Jan 1; 355(9197): 25-9.
19. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 72: 90-92.
20. Muchowski KE. Evaluation and Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia. *American Family Physician*. 2014 Jun 1;89(11):873-8.
21. Nelson Essentials of Pediatrics, Sixth Edition. K.J. Marcadante, R.M. Kliegman, H.B. Jenson, R.E. Behrman. Philadelphia: SAUNDERS, 2011. – 831 pp.
22. Newman AJ. and Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics* 1963, 32, 995.
23. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications and pretransplant management. *Pediatr* 1991; 118: 169-77.
24. Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Эффективность приема Хофитола в терапии желтух новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007. 2. 20-22.