А.Н. ГОРЯЙНОВА¹, к.м.н., М.А. АНЦУПОВА², И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор

¹Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования Минздрава России, Москва

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

ЖЕЛТУХИ ЗДОРОВОГО НОВОРОЖДЕННОГО: ПРИЧИНЫ, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Желтуха у новорожденных является самым частым симптомом и в подавляющем большинстве случаев отражает особенности билирубинового обмена в неонатальном периоде. У здоровых новорожденных возможны два варианта желтух, не требующих лечения и обусловленных гипербилирубинемией: физиологическая и естественного вскармливания. В основе желтух здорового новорожденного лежит транзиторное нарушение билирубинового клиренса (конъюгации непрямого билирубина), не оказывающее влияние на развитие ребенка. Желтуха естественного вскармливания отличается пролонгированным, до 2–3 мес, течением, при этом физическое и психомоторное развитие ребенка не страдают. Тем не менее затяжное (более 14 дней жизни) течение желтухи требует определения уровня билирубина и его фракций в динамике для исключения более серьезных причин гипербилирубинемии.

Ключевые слова: неонатальные желтухи, билирубин, билиарный печеночный клиренс.

A.N. GORYAYNOVA¹, PhD in medicine, M.A. ANTUPOVA², I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof.

¹Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

²Bashlyayeva Children Municipal Clinical Hospital, Moscow

HEALTHY NEWBORN JAUNDICES: CAUSES, COURSE, PROGNOSIS

Jaundice in newborns is the most common symptom and in the vast majority of cases reflects the characteristics of bilirubin metabolism in the neonatal period. In healthy newborns there are two kinds of jaundice that do not require treatment and are caused by hyperbilirubinemia: physiologic and breastfeeding ones. Transient disturbance of the bilirubin clearance (indirect bilirubin conjugation) not affecting the child development lies at the core of a healthy newborn jaundice. Jaundice of breastfeeding differs by prolonged course (up to 2–3 months) while physical and psychomotor development of the child is not affected. However prolonged course (over 14 days of life) of jaundice requires determination of bilirubin and its fractions in dynamics to rule out more serious causes of hyperbilirubinemia.

Keywords: neonatal jaundice, bilirubin, biliary hepatic clearance.

Желтуха, вызванная гипербилирубинемией, является самым частым симптомом у новорожденных, особенно в раннем неонатальном периоде – до 80% новорожденных имеют желтуху в первые 5–7 дней жизни [1]. В подавляющем большинстве случаев врач-педиатр сталкивается с желтухой здорового новорожденного – физиологической гипербилирубинемией и желтухой естественного вскармливания, не оказывающих отрицательного влияния на развитие ребенка. В отличие от физиологической желтухи, сохраняющейся только в раннем неонатальном периоде, желтуха, связанная с естественным вскармливанием, сохраняется до 2 мес. жизни, а у части детей может продолжаться до 3-го мес.. Именно в этот период наблюдается самое большое количество диагностических ошибок, когда под маской желтухи естественного вскармливания скрываются более серьезные причины гипербилирубинемии.

Известно, что образование билирубина связано с двумя основными источниками: естественным процессом разрушения стареющих эритроцитов в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и гемолизом эритроцитов при гемолитических анемиях и неэффективном гемопоэзе. В развитии желтух здорового новорожденного (физиологической и естественного вскармливания) ведущую роль играет нарушение конъюгации непрямого (свободного)

билирубина в гепатоцитах, а именно билиарного печеночного клиренса [2].

Билиарный печеночный клиренс (рис. 1) включает 4 важнейшие ступени: 1 – захват и накопление непрямого билирубина гепатоцитами, 2 – конъюгация непрямого свободного билирубина до билирубина глюкуронида (конъюгированного прямого билирубина), 3 – экскреция конъюгированного билирубина в желчь и частично в синусоидальную кровь, 4 – перезахват конъюгированного билирубина гепатоцитами из синусоидальной крови.

Рисунок 1. Схема печеночного клиренса билирубина [2].

Alb – альбумин, UCB – неконъюгированный билирубин, BCRP – опухоле-резистентный протеин, BMG – билирубин моноглюкуронид, BDG – билирубин диглюкуронид, GST – глутатион-S-трансфераза, MRP – протеин, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью, OATP – транспортный протеин органических анионов, UGT – уридин-дифосфат-глюкуронилтрансфераза. Apical (canalicular) surface – апикальная (каналикулярная) поверхность гепатоцита. Basolateral (sinusoidal) surface – базолатеральная (синусоидальная) поверхность гепатоцита.

Все составные части печеночного клиренса билирубина у новорожденного развиваются по мере роста ребенка, и поначалу имеет место выраженное снижение активности транспортных белков и ферментов, участвующих в захвате, конъюгации и экскреции билирубина

До настоящего времени неизвестно, осуществляется ли захват свободного билирубина из крови гепатоцитом с помощью переносчика или является результатом пассивной диффузии. Тем не менее все больше исследований подтверждают роль мембран-ассоциированных протеинов, участвующих в транспорте органических анионов, в переносе непрямого билирубина в гепатоцит. Сразу же после поступления в гепатоцит непрямого билирубин связывается с цитоплазматическим транспортным протеином лигандином, который относится к семейству глутатион-S-трансфераз. Лигандин обладает более выраженной, чем альбумин, способностью связываться с билирубином, что облегчает процесс аккумуляции и накопления билирубина гепатоцитами.

После связывания с лигандином непрямого билирубин транспортируется в эндоплазматический ретикулум, в зону локализации конъюгирующего фермента, уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансферазы 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 – UGT1A1). UGT1A1 имеет два активных центра: один – для захвата билирубина, второй – для захвата уридин-дифосфат-глюкуроновой кислоты. Конъюгация билирубина состоит из двух последовательных шагов: вначале UGT1A1 катализирует перенос одной молекулы глюкуроновой кислоты к одной из карбоксильных групп билирубина, формируя моноглюкуронид билирубина. Следующая молекула глюкуроновой кислоты связывается со второй карбоксильной группой билирубина, формируя диглюкуронид билирубина. Моноглюкуронид и диглюкуронид билирубина водорастворимы и могут сразу же секретироваться в желчь. Прямой билирубин дает прямую реакцию в тесте Ван ден Берга, откуда и произошло название «прямой».

После конъюгации билирубин сразу же покидает эндоплазматический ретикулум и транспортируется в цитоплазму, где он может диффундировать в двух направлениях: к апикальной (каналикулярной) поверхности гепатоцита или к базолатеральной (синусоидальной) поверхности. С каналикулярной поверхности гепатоцита

билирубин активно секретируется в желчь с помощью мембран-ассоциированных транспортных белков. Доминирующую транспортную роль в секреции билирубина играет протеин ABCG2/MRP2, обладающий мультирезистентностью по отношению к медикаментам и наркотикам. В экскреции билирубина участвует и опухоле-резистентный протеин ABCG2/BCRP.

Часть билирубина глюкуронида секретируется в синусоидальную кровь с базальной поверхности гепатоцита и затем вновь перезахватывается гепатоцитами с последующей экскрецией в желчь. Процесс секреции конъюгированного билирубина с базолатеральной поверхности гепатоцита опосредуется транспортным протеином ABCG3/MRP3, а перезахват осуществляется с помощью протеинов-переносчиков SLCO1B1/OATP1B1 и SLCO1B3/OATP1B3. Экспрессия OATP1B1 и OATP1B3 очень высока в гепатоцитах, расположенных вокруг центральной вены. Это позволяет с уверенностью говорить о своеобразном механизме защиты гепатоцитов, расположенных в области портального тракта, от блокирования их способности к билиарной секреции. Нарушения печеночного клиренса билирубина лежат в основе желтухи естественного вскармливания, синдромов Жильбера, Crigler – Najjar, Люси – Дрисколла, Dubin – Johnson и Ротора (рис. 2).

Рисунок 2. Схема врожденных нарушений печеночного клиренса билирубина [2]

Синдром Rotor – нарушение перезахвата билирубина из синусоидальной крови и возврат его в гепатоцит; синдром Gilbert, Crigler – Najjar, Lucey – Driscoll, желтуха естественного вскармливания – нарушение конъюгации билирубина; синдром Dubin – Johnson – нарушение секреции конъюгированного билирубина в желчные капилляры

Большая часть конъюгированного билирубина поступает в 12-перстную кишку и элиминируется со стулом. Около 10–15% конъюгированного билирубина в 12-перстной кишке подвергается обратному процессу гидролиза кишечной глюкуронидазой с образованием непрямого билирубина, который может реабсорбиро-

ваться. Эта особенность метаболизма билирубина получила название энтеропеченочной (кишечно-печеночной) рециркуляции билирубина.

Функциональная активность транспортных протеинов ABCC2/MRP2, непосредственно участвующих в экскреции конъюгированного билирубина, в 200 раз ниже у новорожденных и в 100 раз – у детей первого года жизни

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Физиологические особенности метаболизма билирубина в неонатальном периоде объясняют высокую частоту желтух в этой возрастной группе. Все составные части печеночного клиренса билирубина у новорожденного развиваются по мере роста ребенка, и поначалу имеет место выраженное снижение активности транспортных белков и ферментов, участвующих в захвате, конъюгации и экскреции билирубина. В частности, активность транспортных белков SLC01B1/OATP1B1 и SLC01B3/OATP1B3 у новорожденных в 500 раз ниже по сравнению со взрослыми, а у детей до года – в 100 раз [2]. Уровень транспортных протеинов семейства глутатион-S-трансфераз (GST), прежде всего класса GST-A, обладающего способностью прочно связываться с непрямой билирубином для его распределения внутри гепатоцита, у новорожденных в 1,5–4 раза ниже и достигает уровня взрослого человека только к первому-второму году жизни. Активность фермента конъюгации уридин-дифосфат-глуконилтрансферазы (UGT1A1) у плода находится на нулевом уровне и включается только в процессе родов, составляя не более 1% от уровня взрослого в течение неонатального периода, и не достигает нормальной активности даже к 3-месячному возрасту ребенка [3]. Функциональная активность транспортных протеинов ABCC2/MRP2, непосредственно участвующих в экскреции конъюгированного билирубина, в 200 раз ниже у новорожденных и в 100 раз – у детей первого года жизни.

Ключевыми моментами обмена билирубина в неонатальном периоде являются:

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 [1]. Это связано с большой эритроцитарной массой у новорожденных и укороченной продолжительностью жизни эритроцитов – от 70 до 90

дней, тогда как у взрослых длительность жизни эритроцитов составляет 120 дней.

У новорожденных, особенно недоношенных, концентрация глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы ниже, чем у детей старшего возраста, что замедляет процесс конъюгации билирубина в гепатоцитах и способствует появлению физиологической желтухи, пролонгированной непрямой 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 реабсорбцию билирубина. Однако при задержке пассажа мекония, который содержит билирубин, может возрастать процесс энтеропеченочной рециркуляции билирубина.

Более высокий уровень билирубина отмечается у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения ($\geq 8\%$), рожденных от матерей с сахарным диабетом, с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, с геморрагиями, азиатских национальностей, мальчиков

Активной энтеропеченочной рециркуляции билирубина у новорожденного способствует преобладание 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 новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения ($\geq 8\%$), рожденных от матерей с сахарным диабетом,

Таблица 1. Неонатальные желтухи, вызванные непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемией

Сроки появления желтухи	Причины желтухи	Шифр по МКБ-10
Первые 2 дня жизни	Гемолитическая болезнь новорожденного	P55
3–7 дни жизни	Физиологическая желтуха	P58, P59
1–8 недели жизни	Желтуха естественного вскармливания	P59.3
	Врожденные гемолитические анемии	P58.8; P58.9
	Синдром Люси – Дрискола (преходящая семейная гипербилирубинемия)	E80.6
	Кефалогематома	P12
	Гипербилирубинемия Криглера – Найяра	E80.5

Таблица 2. Основные биохимические показатели, необходимые для проведения дифференциального диагноза желтухи (по Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999)

№ п/п	Показатель
1	Билирубин общий
2	Билирубин связанный (прямой)
3	Щелочная фосфатаза
4	АсАт
5	АлАт
6	γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП)
7	Альбумин
8	Протромбиновое время

с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, с геморрагиями, азиатских национальностей, мальчиков [4, 5].

Получены доказательства того, что в неонатальном периоде существует и экстрапеченочная конъюгация билирубина, участие в которой принимают тонкий кишечник и кожный покров [6].

Желтухи здоровых новорожденных (физиологическая желтуха и желтуха естественного вскармливания) входят в структуру не прямых гипербилирубинемий. Всемирно известным английским гепатологом Шейлой Шерлок [7] была предложена классификация неонатальных желтух, основанная на определении типа гипербилирубинемии: не прямой (вызванной повышением уровня непрямого билирубина, при котором его уровень составляет 90% и более от уровня общего билирубина) и прямой (при которой имеет место повышение уровня прямого билирубина свыше 15% от уровня общего, но его уровень никогда не достигает 90%). Разделение желтух по типу гипербилирубинемии привязано к причинам, которые могут вызвать данный вариант желтухи, и срокам ее появления (табл. 1). У новорожденных с затяжной желтухой (сохраняющейся после 14-го дня жизни) рекомендуется определение основных биохимических показателей, позволяющих провести дифференциальный диагноз и уточнить причину гипербилирубинемии (табл. 2).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Транзиторная не прямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия, существующая у новорожденных с 3 по 7 сут жизни, получила название физиологической желтухи. В развитии физиологической гипербилирубинемии (или физиологической желтухи) играют роль несколько факторов: большой объем эритроцитарной массы и, как следствие, повышенный уровень образования билируби-

на, более короткая продолжительность жизни эритроцитов, незрелость печеночных ферментов, участвующих в конъюгации билирубина (глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы).

Характерной особенностью физиологической желтухи у доношенных новорожденных является подъем билирубина на 3-е сут жизни (максимум до 204 мкмоль/л), у недоношенных пик подъема билирубина отмечается на 5-е сут жизни и может достигать 255 мкмоль/л. Уровень билирубина при физиологической желтухе выше у новорожденных, с рождения получающих женское молоко: при естественном вскармливании показатели билирубина могут достигать 255–289 мкмоль/л. Более высокий уровень билирубина в условиях естественного вскармливания в первые дни жизни можно объяснить недостаточным объемом жидкости, поступающей с женским молоком при раннем дебюте грудного вскармливания.

Желтуха не может считаться физиологической при следующих условиях:

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

Кроме перечисленных показателей необходимо учитывать уровень билирубина в первые 3 дня жизни ребенка. Желтуха у новорожденных, по данным Ш. Шерлок и Дж. Дули [7], не может считаться физиологической, если:

- в 1-й день жизни концентрация билирубина – более 86 мкмоль/л;
- во 2-й день жизни уровень билирубина в сыворотке крови – более 171 мкмоль/л;
- на 3-й день жизни и в последующие дни концентрация билирубина – более 206 мкмоль/л.

ЖЕЛТУХА ЕСТЕСТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Подробное описание связи естественного вскармливания и пролонгированной неонатальной желтухи было дано A.J. Newman и S.D. Gross в 1963 г. и I.M. Arias, L.M. Gartner, S. Seifter M. Furman в 1964 г. [8, 9]. Однако сведения о возможности пролонгированной желтухи у новорожденных, получавших исключительно грудное молоко, еще в 1861 г. в своих трудах привел Фридрих Теодор Фрерихс, немецкий клиницист и директор клиники Шарите в Берлине.

Согласно данным L.M. Gartner et al. [10], у здоровых доношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, уровень сывороточного билирубина достигает пика на 4–5-е сут жизни и полностью нормализуется в среднем на 13-й день, тогда как при естественном вскармливании возможны два пика подъема билирубина (на 3–5 и 10–15 сут жизни) с медленным снижением. На 3–4-й нед. жизни около 40% новорожденных, получающих женское молоко, имеют билирубин ниже 25 мкмоль/л, 18% – от 25 до 50 мкмоль/л, 11% – от 50 до 100 мкмоль/л, у оставшихся 30% новорожденных

уровень билирубина составляет от 100 до 300 мкмоль/л. Если же естественное вскармливание на короткий срок прекращается (24–48 ч), уровень билирубина резко идет вниз и после возобновления кормления грудью не превышает 80–85 мкмоль/л с полной нормализацией к 3-й нед. жизни. Как правило, максимальный уровень билирубина не превышает 250 мкмоль/л, но в редких случаях может достигать 425 мкмоль/л. Очень важно, что уровень билирубина у всех детей, находящихся на естественном вскармливании, всегда возвращается к норме.

В течение последних 5 лет представлены доказательства того, что имеется связь между желтухой естественного вскармливания и вариантами гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронил-трансферазы (UDP-glucuronosyl-transferase family 1, polypeptide A1 [UGT1A1]), участвующего в конъюгации непрямого билирубина

Рисунок 3. Фридрих Теодор Фрерихс (Friedrich Theodor von Frerichs), немецкий клиницист и патолог, давший клиническое описание желтухи от материнского молока (1861)

Интенсивность желтухи при естественном вскармливании определяется следующими факторами:

- гестационным возрастом (чем меньше гестационный возраст, тем больше выраженность желтухи);
- дегидратацией;
- потерей массы (ярче желтуха представлена у новорожденных с потерей массы 8–10% и более);

- активностью enteroпеченочной рециркуляции билирубина;
- дефицитом главного фермента конъюгации – уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT 1A1).

Причины желтухи естественного вскармливания.

Причины желтухи естественного вскармливания до настоящего времени не совсем ясны. Предполагается, что в развитии этого варианта желтухи могут участвовать несколько факторов:

- необычный метаболит прогестерона pregnane-3(α),20(β)-diol, который ингибирует печеночную глюкуронилтрансферазу, препятствуя конъюгации билирубина;
- высокая концентрация свободных жирных кислот в молоке матери, обусловленная активностью липазы женского молока;
- повышение активности β-глюкуронидазы женского молока, что приводит к нарастанию роли enteroпеченочной циркуляции билирубина.

Ни одна из перечисленных гипотез не является ведущей. В течение последних 5 лет представлены доказательства того, что имеется связь между желтухой естественного вскармливания и вариантами гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронил-трансферазы (UDP-glucuronosyl-transferase family 1, polypeptide A1 [UGT1A1]), участвующего в конъюгации непрямого билирубина [11]. 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. Известно, что кроме конъюгации билирубина фермент UGT1A1 играет роль в метаболизме медикаментов, активируя процессы глюкуронизации многих эндобиотиков и ксенобиотиков, переводя гидрофобные субстанции в гидрофильные, что способствует детоксикации [12]. Мутации гена, кодирующего синтез UGT1A1, генерируют врожденные неконъюгированные гипербилирубинемии (синдром Криглера – Найяра 1 и 2 типа, синдром Жильбера).

Считается, что желтуха естественного вскармливания – это нормальное физиологическое состояние для младенца, находящегося на естественном вскармливании, которое следует относить к пролонгированной физиологической желтухе новорожденных [10]. Желтуха естественного вскармливания вызывает беспокойство не только у родителей, но и у врачей-педиатров, нередко становится причиной необоснованной госпитализации. Доказано, что желтуха естественного вскармливания не может стать причиной билирубиновой энцефалопатии, но обязательно должны быть исключены гемолиз и другие причины не прямой гипербилирубинемии [10].

Диагноз желтухи естественного вскармливания должен строиться на следующих параметрах:

- особенностях вскармливания (только естественное!);
- наличии не прямой гипербилирубинемии;
- физических параметрах младенца (хорошая прибавка массы, нормальное психомоторное развитие).

Диагноз «желтуха естественного вскармливания» должен вызывать сомнения, если отмечается персистенция желтухи в течение 3 и более месяцев жизни.

Клинический пример. Мальчик, возраст 5 нед., поступил в отделение реанимации для инфекционных больных ДГКБ им. З.А. Башляевой 17.02.2017 г. с признаками дыхательной недостаточности II–III степени. Из анамнеза известно, что ребенок родился от второй, нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Масса при рождении – 3700,0 г, длина – 54 см. С рождения находится на естественном вскармливании, сосет хорошо, за 1-й мес. жизни прибавка массы составила 1150,0 г. За 3 дня до поступления ребенка в клинику в семье заболела ОРВИ старшая сестра, девочка 5 лет, посещающая детский сад. На следующий день у мальчика появился сухой кашель, затем подъем t до 37,5–38 °С. Проводилась симптоматическая терапия, но к вечеру 17.02.2017 г. состояние ухудшилось, появилась одышка, отказывался от груди. Бригадой скорой помощи доставлен в клинику. При поступлении тахипноэ до 80–84/мин, по всем легочным

полям выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка, сатурация кислорода составила 83,5%. Ребенку был поставлен диагноз «острый бронхиолит». Врач-реаниматолог обратил внимание на умеренную желтушность кожного покрова (рис. 4). Со слов мамы мальчика, желтуха появилась в роддоме, на 3-й день жизни и сохраняется до настоящего времени. В поликлинике по месту жительства определение уровня билирубина и его фракций не проводилось.

Рисунок 4. Ребенок М., 5 недель жизни. Диагноз: острый бронхиолит. Желтуха естественного вскармливания

В биохимическом анализе крови от 17.02.2017 г. получены следующие результаты: общий белок – 56 г/л, альбумин – 39 г/л, общий билирубин – 207 мкмоль/л, прямой билирубин – 10 мкмоль/л (4,8% от уровня общего билирубина), АлАт – 20 ед/л, АсАт – 31 ед/л. В общем

анализе крови эритроциты – $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 141 г/л, СОЭ – 5 мм/час. В данном случае имеет место непрямая гипербилирубинемия, позволяющая диагностировать желтуху естественного вскармливания, с учетом того, что ребенок получает исключительно грудное молоко, имеет хорошую прибавку массы, отсутствуют признаки гемолиза.

Характерной особенностью физиологической желтухи у доношенных новорожденных является подъем билирубина на 3-е сут жизни (максимум до 204 мкмоль/л), у недоношенных пик подъема билирубина отмечается на 5-е сут жизни и может достигать 255 мкмоль/л. Уровень билирубина при физиологической желтухе выше у новорожденных, с рождения получающих женское молоко: при естественном вскармливании показатели билирубина могут достигать 255–289 мкмоль/л

Желтухи здорового новорожденного (физиологическая и естественного вскармливания) не представляют угрозы для жизни и здоровья новорожденных и детей раннего возраста. В основе данных вариантов желтух лежат особенности билиарного печеночного клиренса, характерные для неонатального периода и первых месяцев жизни ребенка. Однако пролонгированное течение, характерное для желтухи естественного вскармливания, требует определения уровня билирубина и его фракций в динамике для исключения диагностических ошибок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition. Edited by Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. 2016. 3474 p.
2. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T and Aleksunes LM. Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. *Pediatr Res*, 2016 March, 79(3): 378–386. doi:10.1038/pr.2015.247.
3. Onishi S, Kawade N, Itoh S et al. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J*, 1979, 184: 705–7.
4. Maisels MJ. Chapter in effective care of the newborn infant. In: Sinclair JC, Bracken MA, editors. Oxford, UK: Oxford Medical Publications, 1992: 507–61.
5. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the Healthy Newborn Infant: A New Approach to an Old Problem. *Pediatrics*, 1988 Apr, 81(4): 505–11.
6. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015 Nov 15, 289(1): 124–132.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер с англ. М.: ГЭОТАР, 1999. 860 с.
8. Newman AJ and Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics*, 1963, 32: 995.
9. 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.
10. Gartner LM. Breastfeeding and Jaundice. *J Perinatol*, 2001 Dec, 21(Suppl 1): S25–29, discussion S35–39.
11. Maruo Y, 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.
12. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 1968, 41: 1047.