**Министерство  
Здравоохранения  
Российской Федерации**

Клинические рекомендации**Гипербилирубинемия недоношенных**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**P59.0**

Год утверждения (частота пересмотра):**2025**Пересмотр не позднее:**2027**

ID:**917\_1**

Возрастная категория:**Дети**

Специальность:

Разработчик клинической рекомендации**Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов», Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ )**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

**Оглавление**

* Список сокращений
* Термины и определения
* 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
* 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
* 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
* 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
* 2.1 Жалобы и анамнез
* 2.2 Физикальное обследование
* 2.3 Лабораторные диагностические исследования
* 2.4 Инструментальные диагностические исследования
* 2.5 Иные диагностические исследования
* 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
* 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов
* 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
* 6. Организация оказания медицинской помощи
* 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
* Критерии оценки качества медицинской помощи
* Список литературы
* Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
* Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
* Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
* Приложение Б. Алгоритмы действий врача
* Приложение В. Информация для пациента
* Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

**Список сокращений**

БЭ – билирубиновая энцефалопатия

ГВ – гестационный возраст

МРТ – магнитно-резонансная томография

НБ – непрямой билирубин

ОБ – общий билирубин

ОЗПК – операция заменного переливания крови

ОНМТ – очень низкая масса тела

ПБ – конъюгированный (прямой) билирубин

ПВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

СБ – свободный билирубин

СВ – скорректированный возраст

ТБИ – транскутанный билирубиновый индекс

ТК – транскутанное (определение билирубина)

УДФГТФ – уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты донорской крови

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

**Термины и определения**

**Желтуха недоношенного новорожденного** – окрашивание кожи и/или склер в желтый цвет различной степени выраженности; является клиническим проявлением повышения концентрации билирубина в крови более 120 мкмоль/л.

**Гипербилирубинемия недоношенного новорожденного** (за исключением детей, родившихся на сроке 35/0 недель и более) – повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л преимущественно за счет непрямой фракции.

**Билирубиновая энцефалопатия недоношенного новорожденного (БЭ)** – токсико-метаболическое поражение головного мозга, обусловленное повышением общей концентрации билирубина крови. В отличие от доношенных новорожденных и недоношенных детей, родившихся на сроке беременности 35/0 недель и более, БЭ у глубоко недоношенных детей (ГВ 34 недель и менее) развивается подостро. При этом токсическое влияние билирубина на нейроны головного мозга и клетки нейроглии возможно при концентрациях ОБ сыворотки крови менее 342 мкмоль/л. Индивидуальный порог токсико-метаболического поражения головного мозга при гипербилирубинемии определяется степенью морфофункциональной зрелости гемато-энцефалического барьера, и обратно пропорционален ГВ. В ряде случаев признаки токсико-метаболического поражения головного мозга у крайне недоношенных детей выявляются отсрочено в виде нарушений слуха по типу слуховой невропатии, задержки двигательного развития с атетозом или дистонией, паралича взгляда вверх из-за глазодвигательного пареза, появления сигнала высокой интенсивности в бледном шаре (globus pallidus) на МРТ головного мозга, выполненного в течение первого года жизни; могут трактоваться как проявления хронической билирубиновой энцефалопатии.

**Фототерапия кожи** – метод лечения непрямой гипербилирубинемии недоношенных новорождённых, который заключается в воздействии на кожу новорождённого светом в синем или сине-зеленом спектрах излучения.

**Стандартная фототерапия** – метод воздействия на максимально возможную площадь тела недоношенного новорожденного искусственными источниками света, обеспечивающими стандартную спектральную мощность на поверхности кожи 8-10 мкВт/см2/нм в диапазоне светового излучения 425-475 нм (облучателем фототерапевтическим неонатальным или системой фототерапии фиброоптической неонатальной).

**Интенсивная фототерапия** – воздействие на максимально возможную площадь тела недоношенного новорожденного искусственными источниками света, обеспечивающими стандартную спектральную мощность на поверхности кожи более 30 мкВт/см2/нм в диапазоне светового излучения 425-475 нм (облучателем фототерапевтическим неонатальным или системой фототерапии фиброоптической неонатальной).

**Операция заменного переливания крови**– частичное или полное удаление крови из кровеносного русла реципиента с одновременным замещением ее адекватным объемом компонентов донорской крови.

**1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

**1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Гипербилирубинемия недоношенных –**повышение концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови более 171 мкмоль/л (преимущественно за счет непрямой фракции), ассоциированное с нарушением конъюгации билирубина в печени, вследствие ее морфофункциональной незрелости [1–3].

**1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Билирубин является продуктом распада гемоглобина. В процессе катаболизма от гема отделяется глобин, после чего часть молекулы окисляется с образованием биливердина, и затем под действием биливердинредуктазы из него образуется непрямой («свободный») билирубин (СБ) [4,5]. Скорость образования билирубина у глубоко недоношенных детей выше, по сравнению с доношенными новорожденным и взрослыми. После образования в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы СБ вступает в слабую химическую связь с альбумином, в комплексе с которым транспортируется кровью в печень, где происходит его конъюгация с молекулами глюкуроновой кислоты. У глубоко недоношенных детей отмечается относительная гипоальбуминемия, которая снижает эффективность транспортировки билирубина в печень [6–9]. Конъюгирование билирубина происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов под воздействием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДГТФ), в результате чего поэтапно образуется моноглюкуронид, а затем диглюкуронид билирубина [10,11]. В связи с морфофункциональной незрелостью печени, активность УДГТФ после рождения происходит значительно медленнее, чем у доношенных новорожденных. Это отрицательно сказывается на скорости конъюгации билирубина, экскреции и дальнейшем выведение его из организма.

Сочетание низкой активности УДГТФ печени с чрезмерным гемолизом и относительной гипоальбуминемией, наряду с незрелостью гематоэнцефалического барьера, приводит к более высокому риску развитию билирубиновой энцефалопатия у глубоко недоношенных детей по сравнению с доношенными и поздними недоношенными новорожденными [12–14].

Риск БЭ у глубоко недоношенных детей дополнительно возрастает на фоне действия следующих факторов:

- тяжелая врожденная и неонатальная инфекция [15];

- тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар менее 4 баллов) (Приложение Г1), артериальная гипотензия, апноэ, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [16];

- выраженный метаболический ацидоз (pH артериальной крови менее 7,15 более 1 ч) [17];

- гипотермия (ректальная температура менее 35°С) [12];

- обширная травма мягких тканей в родах (экхимозы, массивные кефалогематомы), перивентрикулярные, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния [18];

- синдром полицитемии [7,19];

- дефицит Г-6-ФДГ (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) [20,21].

**1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Неонатальная желтуха встречается у 80% недоношенных новорожденных. Частота встречаемости неонатальной желтухи во всем мире среди новорожденных детей составляет от 8,31 до 31,49% [22].

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Р59.0 – Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением.

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Специальной классификации не существует.

**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Для гипербилирубинемии недоношенных характерно[1,23]:

- желтуха, появившаяся у ребенка, родившегося ранее 35 недели беременности, в раннем неонатальном периоде в возрасте старше 24 часов жизни;

- повышение концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови более 171 мкмоль/л/сут преимущественно за счет непрямой фракции.

У глубоко недоношенных детей желтуха, отличается по интенсивности (скорости нарастания) и течению от желтухи доношенных, а своевременная диагностика затруднена, в силу заболеваний и/или состояния в неонатальном периоде [24].

**2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

***Критерии установления диагноза неонатальной желтухи***

*Диагноз гипербилирубинемии недоношенных устанавливается на основании: анамнеза, визуальной оценки цвета кожных покровов и склер, данных лабораторного обследования (определение транскутанного билирубинового индекса; исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови).*

**2.1 Жалобы и анамнез**

*При сборе анамнеза пациента с подозрением на гипербилирубинемию недоношенного следует обратить внимание на массу тела и гестационный возраст, факторы перинатального риска: врожденные и перинатальные инфекции, родовая травм, тяжелая асфиксия новорожденного, артериальная гипотензия после рождения, апноэ, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и др.*

**2.2 Физикальное обследование**

* **Рекомендуется**провести визуальный осмотр терапевтический недоношенному ребенку для выявления симптомов желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением [25].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:***Визуальный осмотр терапевтический включает в себя: осмотр кожи и слизистых (изменение цвета кожных покровов и слизистых), пальпацию при заболеваниях органов кроветворения и крови (селезенка) и пальпацию при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.*

**2.3 Лабораторные диагностические исследования**

* **Рекомендуется**исследование уровня общего билирубина в крови прямым безреагентным методом двухволновой фотометрии (микрометодом), в том числе в рамках комплексного исследования на анализаторе кислотно-основного состояния и газов крови, электролитов, глюкозы и молочной кислоты, недоношенному ребенку с подозрением на гипербилирубинемию [26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:***Опыт использования неинвазивных (транскутанных) методов определения билирубина у глубоко недоношенных детей ограничен. При показателях общего билирубина в капиллярной крови, определяемый прямым безреагентным методом двухволновой фотометрии, выше 171 мкмоль/л необходим забор венозной крови для проведения химического колориметрического метода определения билирубина в рамках стандартного анализа крови биохимического общетерапевтического, с целью исследования уровня общего билирубина в крови, исследования уровня свободного и связанного билирубина в* *крови. Точность измерения общего билирубина плазмы капиллярной крови портативными анализаторами и автоматическими биохимическими анализаторами сопоставима до достижения максимальной концентрации билирубина в плазме/сыворотке крови 280 мкмоль/л.*

*При невозможности исследования уровня общего билирубина крови в первые трое суток жизни капиллярным (микро-) методом и отсутствии локальных протоколов использования неинвазивных (транскутанных) методов определения билирубина у глубоко недоношенных детей, показанием к проведению химического колориметрического метода определения концентрации билирубина в венозной крови является визуальное выявление и нарастание желтухи.*

* **Рекомендуется**выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня общего билирубина в крови, исследованием уровня свободного и связанного билирубина в крови недоношенному ребенку с подозрением на гипербилирубинемию, при показателях общего билирубина капиллярной крови ниже пороговых значений, учитывающих ГВ в возрасте 48-72 часа жизни, для определения тактики ведения [27–29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

* **Рекомендуется**выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый новорожденному ребенку с гипербилирубинемией для исключения чрезмерного гемолиза, полицитемии и острой воспалительной реакции на инфекцию [27,30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:***В общем (клиническом) анализе крови развернутом необходимо оценить показатели красной крови (количество эритроцитов, уровень общего гемоглобина, гематокрит) для исключения полицитемии, как причины чрезмерного гемолиза, или анемии, как следствия чрезмерного гемолиза, а также уровень тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильный индекс.*

* **Рекомендуется** исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови недоношенному ребенку с гипербилирубинемией в динамике после начала терапии [31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:***Всем детям, получающим фототерапию кожи, необходимо проводить исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови не позднее 24 часов от начала фототерапии кожи, а при наличии показаний к интенсивной терапии – не позднее, чем через 12 часов. Частота и кратность последующих исследований уровня общего билирубина в крови в процессе проведения фототерапии кожи определяется степенью выраженности гипербилирубинемии: при концентрации билирубина, приближенной к показаниям проведения ОЗПК – не реже 1 раз в 12 часов в сутки (2-3 раза в сутки), в остальных случаях – не реже 1 раза в сутки. Фототерапия кожи может быть прекращена, если концентрация ОБ в сыворотке крови стала ниже зна­чений, являющихся основанием для проведения фототерапии кожи с учетом постнатального и гестационного/скоррегированного возраста.*

**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

* **Рекомендуется** проведение нейросонографии недоношенному ребенку с гипербилирубинемией для исключения внутрижелудочковых кровоизлияний [32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования брюшной полости (комплексного), ультразвукового исследования почек и надпочечников недоношенному ребенку с гипербилирубинемией для выявления патологии органов брюшной полости и исключения внутренних кровотечений [27,33–37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) – для ультразвукового исследования брюшной полости (комплексного).**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) – для ультразвукового исследования почек и надпочечников**

* **Рекомендуется**определение транскутанного билирубинового индекса недоношенному ребенку с подозрением на гипербилирубинемию для динамического наблюдения за уровнем билирубина, с целью минимизации флеботомических потерь [38–43].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:***Определение транскутанного билирубинового индекса (ТБИ) – это измерение ОБ, отраженного от кожи и подкожных тканей света с помощью специальных приборов. Определение ТБИ является быстрым, надежным и безболезненным методом диагностики гипербилирубинемии у глубоко недоношенных детей, однако, на фоне проводимой фототерапии кожи не стоит опираться только на значения ТБИ. При определении ТБИ более 255 мкмоль/л линейная зависимость между содержанием билирубина в коже и сыворотке крови уменьшается, что требует перепроверки уровня билирубинемии стандартными лабораторными методами. Определение ТБИ корректно до начала проведения фототерапии кожи. Для оценки эффективности фототерапии кожи ТБИ корректно применять через 30 минут после окончания фототерапии кожи только на закрытых участках кожи (лоб).*

*С целью определения риска развития патологической гипербилирубинемии целесообразно воспользоваться перцентильными кривыми (приложение А3.2). Первое исследование следует проводить в возрасте 24-36 часов жизни. При выявлении 2 зоны риска (ниже среднего) повторное исследование показано через 24 часа, при выявлении 3 зоны риска (выше среднего) – через 12 часов, а в случае 4 зоны (высокий риск) – через 4-6 часов.*

**2.5 Иные диагностические исследования**

* **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный недоношенному ребенку с гипербилирубинемией при появлении неврологической симптоматики для диагностики нарушений функции ЦНС и определения дальнейшей тактики ведения [3,44].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

* **Рекомендуется** исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии недоношенному ребенку с гипербилирубинемией после проведения фототерапии кожи [45–47].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:***Учитывая, что гипербилирубинемия является значимым фактором тугоухости, недоношенным новорожденным, получившим фототерапию кожи, проводится исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии.*

**3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

**3.1 Консервативное лечение**

* **Рекомендуется**начать фототерапию кожи недоношенному ребенку с гипербилирубинемией с целью уменьшения риска БЭ [48–50].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:***У недоношенных детей вероятность БЭ развивается при более низких концентрациях билирубина, чем у доношенных новорожденных, и зависит от концентрации билирубина в крови и массы тела ребенка при рождении (приложение А3.3). У детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, БЭ может возникнуть даже после умеренного повышения концентрации ОБ в сыворотке крови (в диапазоне 171-255 мкмоль/л).*

*В зависимости от типа источника света выделяют следующие виды фототерапии кожи:*

*- традиционная – использование одного источника света (чаще всего используются люминесцентные лампы голубого света);*

*- LED (light emitting diode therapy) фототерапия – использование светодиодов, обеспечивает меньшие потери жидкости организмом;*

*- фиброоптическая фототерапия – использование одной системы фототерапии фиброоптической неонатальной, через которую световой луч проходит на гибкую светящуюся поверхность, на которую помещается ребенок или может быть обернута вокруг него (не требует защиты глаз);*

*- комбинированная фототерапия – осуществляется с помощью двух и более источников света (две и более единицы или сочетание ламп для фотодинамической терапии/фототерапии кожи), как правило, используется для увеличения эффективности фототерапии при отсутствии специального медицинского оборудования для проведения высокодозной («интенсивной») фототерапии кожи.*

*- интенсивная (в т.ч. комбинированная) фототерапия показана для лечения как доношенных, так и недоношенных новорожденных, если концентрация ОБС находится на уровне менее 50 мкмоль/л от порогового значения для начала операции ОЗПК.*

*У недоношенных детей, с ГВ 34 недели и менее, с целью профилактики нейротоксичности билирубина, целесообразна стандартная фототерапия кожи (приложение А3.3.1). Однако, при высоких показателях билирубина в крови и/или нарастании билирубина до критических показателей, с целью снижения риска развития хронической билирубиновой энцефалопатии, следует начать проведение интенсивной фототерапии кожи (приложение А3.3.2). Фототерапия кожи продолжается до момента, когда при исследовании уровня общего билирубина в крови, исследовании уровня свободного и связанного билирубина в крови, концентрация билирубина оказывается ниже значений, явившихся показанием к началу фототерапии кожи. В случаях быстрого нарастания желтухи необходимо повторно провести исследование уровня общего билирубина в крови через 12 часов после начала фототерапии кожи и контрольное исследование уровня общего билирубина в крови через 12 часов после окончания фототерапии кожи.* 

**3.2 Хирургическое лечение**

* **Рекомендуется** начать операцию заменного переливания крови недоношенному ребенку с гипербилирубинемией при нарастании уровня общего билирубина в крови до уровня, требующего проведения операции заменного переливания крови, и/или неэффективности фототерапии [17,25,51,52].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:***При неэффективности фототерапии кожи основным методом оперативного лечения гипербилирубинемии, угрожающей развитием БЭ, является ОЗПК. Удобными, с практической точки зрения, являются детализированные показания к ОЗПК, основанные на ГВ, часах жизни и уровне общего билирубина в крови (Приложение А3.3.3). Учитывая высокий риск осложнений ОЗПК у глубоко недоношенных детей, окончательное решение о проведении операции у детей, родившихся ранее 32-й недели гестации, должен принимать консилиум врачей.*

*Техника проведения ОЗПК:*

*- уложить ребенка в заранее согретый инкубатор для новорожденных открытого типа или инкубатор для новорожденных закрытого типа с возможностью трансформации в открытый тип;*

*- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;*

*- установить катетер пупочный с присоединенным к нему заранее краном запорным для инфузионной системы внутривенных вливаний (тройник) со строгим соблюдением правил асептики и антисептики и зафиксировать его;*

*- при наличии противопоказаний для катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену;*

*- компоненты донорской крови предварительно необходимо согреть до температуры 36-370С;*

*- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов донорской крови) зависит от массы тела ребенка, ГВ и тяжести состояния ребенка (у доношенных – 10-20 мл/кг, у недоношенных – 5-10 мл/кг под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек) [1];*

*- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для исследования уровня свободного и связанного билирубина в крови;*

*- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;*

*- скорость одного замещения – 3-4 мл/мин;*

*- на 2 шприца эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСК) вводится 1 шприц свежезамороженной плазмы;*

*­ - после каждых 100 мл замещающей среды (ЭСК и плазмы) ввести методом внутривенного введения лекарственных препаратов кальция глюконат\*\* (код АТХ А12АА03)****–****10% раствор 0,3 мл/кг или кальция хлорид (код АТХ В05ХА) 10% раствора 0,3 мл/кг, предварительно разведенных в 5,0 мл декстрозы\*\* (код АТХ В05СХ) - 5% раствор (только между шприцами с ЭСК!);*

*- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;*

*- в результате операции (с учетом крови, взятой на биохимическое исследование) суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка.*

*О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем 2-х кратное снижение билирубина к концу операции.*

**3.3 Иное лечение**

*Лечебно-охранительный режим подразумевает создание оптимальных условий выхаживания новорожденных.*

*Вскармливание недоношенных детей с проявлениями неонатальной желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением, проводится либо грудным молоком, либо сухой специальной молочной смесью для вскармливания недоношенных и маловесных детей в зависимости от гестационного возраста в случае отсутствия возможности проведения грудного вскармливания.*

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

*Медицинская реабилитация зависит от объема поражения ЦНС вследствие билирубиновой энцефалопатии, и неврологических осложнений.*

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

**5.1 Профилактика**

*Важным условием для профилактики гипербилирубинемии у глубоко недоношенных новорожденных является создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка. Во всех случаях заболевания новорожденного необходимо заботиться о поддержании оптимальной температуры тела, обеспечении его организма достаточным количеством жидкости и питательных веществ.*

**5.2 Диспансерное наблюдение**

*Диспансерное наблюдение недоношенного ребенка, перенесшего неонатальную желтуху, связанную с преждевременным родоразрешением, заключается в:*

1. *диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового;*
2. *исследовании уровня общего билирубина в крови, уровня свободного и связанного билирубина в крови в динамике;*
3. *в связи с высокой частотой развития поздней анемии, которая может потребовать трансфузию ЭСК, после выписки из стационара необходимо проводить исследование уровня общего гемоглобина в крови 1 раз в 2-4 недели (по показаниям – чаще) в течение первых 3-х месяцев жизни;*
4. *вопрос о профилактических прививках решают индивидуально с учетом противопоказаний, имеющихся в инструкциях к вакцинам.*

**6. Организация оказания медицинской помощи**

Показания для госпитализации в медицинскую организацию: при наличии желтухи, требующей фототерапии кожи или при сочетании появления/нарастания желтухи с изменением неврологического статуса (вялость ребенка, отказ от кормления и др.)

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Удовлетворительное состояние;

2) Достигнута стабилизация состояния ребенка;

3) Проведено исследование уровня общего билирубина в крови после завершения фототерапии кожи при последовательных двух измерениях с интервалом 12 часов.

4) Отсутствуют другие противопоказания к выписке.

**7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Факторы, влияющие на исход заболевания:

* Факторы, повышающие проницаемость ГЭБ для билирубина: гиперосмолярность крови, ацидоз, кровоизлияния в мозг, нейроинфекции, артериальная гипотензия.
* Факторы, повышающие чувствительность нейронов головного мозга к токсическому действию неконъюгированного билирубина: недоношенность, тяжелая асфиксия, недостаточность питания, гипогликемия, анемия.
* Факторы, снижающие способность альбумина крови прочно связывать неконъюгированный билирубин: недоношенность, гипоальбуминемия, инфекция, ацидоз, гипоксия, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот в крови, использование сульфаниламидов (сульфаниламиды и триметоприм (код АТХ J01E), использование фуросемида\*\* (код АТХ C03CA01), противоэпилептических препаратов (код N03A), нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (код АТХ М01А), других анальгетиков и антипиретиков (код АТХ N02B), бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов (код АТХ J01C), других бета-лактамных антибактериальных препаратов (код АТХ J01D) (цефалоспоринов первого поколения (код АТХ J01DB) и так далее).

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

| **№** | **Критерии качества** | **Оценка выполнения (да/нет)** |
| --- | --- | --- |
| 1. | Выполнено определение уровня общего билирубина в крови прямым безреагентным методом двухволновой фотометрии (микрометодом) | Да/нет |
| 2. | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня общего билирубина в крови, исследованием уровня свободного и связанного билирубина в крови | Да/нет |
| 3. | Выполнен общий (клинический) анализа крови развернутый | Да/нет |
| 4. | Выполнена нейросонография | Да/нет |
| 5. | Выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек и надпочечников | Да/нет |
| 6. | Проведена фототерапия кожи | Да/нет |
| 7. | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня общего билирубина в крови, исследованием уровня свободного и связанного билирубина в крови в динамике после начала терапии | Да/нет |
| 8. | При неэффективности фототерапии кожи или/и появлением клинических симптомов острой энцефалопатии (мышечной гипертонус, опистотонус, лихорадка, «мозговой» крик) проведена операция заменного переливания крови | Да/нет |

**Список литературы**

1. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н. Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах. 2-е изд., перераб. и доп./под ред. Москва: ООО «Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. 752 p.
2. Володин Н.Н. et al. Желтухи новорожденных. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 192 p.
3. Okumura A. et al. Kernicterus in Preterm Infants // Pediatrics. 2009. Vol. 123, № 6. P. e1052–e1058.
4. Vítek L., Ostrow J.D. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. // Curr. Pharm. Des. 2009. Vol. 15, № 25. P. 2869–2883.
5. Ramakrishnan N., Bittar K., Jialal I. Impaired Bilirubin Conjugation // StatPearls. 2024.
6. Mitra S., Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment // Br. J. Hosp. Med. 2017. Vol. 78, № 12. P. 699–704.
7. Stevenson D.K., Maisels M.G., Watchko J.F. Care of the Jaundiced Neonate. 1st. McGraw Hill / Medical, 2012. 285 p.
8. Amin S.B., Wang H. Bilirubin Albumin Binding and Unbound Unconjugated Hyperbilirubinemia in Premature Infants // J. Pediatr. 2018. Vol. 192. P. 47–52.
9. Hirayama K. et al. Sustained lower bilirubin-binding affinity of albumin in extremely preterm infants // Pediatr. Res. 2023. Vol. 94, № 4. P. 1400–1407.
10. Thureen P.J. Neonatal Nutrition and Metabolism. 2nd ed. 2012. 712 p.
11. Ignjatovic V. et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults // Thromb. Res. 2015. Vol. 136, № 6. P. 1303–1309.
12. Morioka I. et al. Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit // Brain Dev. 2015. Vol. 37, № 8. P. 753–757.
13. Watchko J.F. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate // Clin. Perinatol. 2016. Vol. 43, № 2. P. 297–311.
14. Govaert P. et al. Changes in Globus Pallidus With (Pre)Term Kernicterus // Pediatrics. 2003. Vol. 112, № 6. P. 1256–1263.
15. Garcia F.J., Nager A.L. Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy // Pediatrics. 2002. Vol. 109, № 5. P. 846–851.
16. Amin S.B., Bhutani V.K., Watchko J.F. Apnea in acute bilirubin encephalopathy // Semin. Perinatol. 2014. Vol. 38, № 7. P. 407–411.
17. van Imhoff D.E., Dijk P.H., Hulzebos C.V. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: Background and synopsis of a national guideline // Early Hum. Dev. 2011. Vol. 87, № 8. P. 521–525.
18. Szpecht D. et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors // Child’s Nerv. Syst. 2016. Vol. 32, № 8. P. 1399–1404.
19. Ranjit T. et al. Effect of Early versus Delayed Cord Clamping on Hematological Status of Preterm Infants at 6 wk of Age // Indian J. Pediatr. 2015. Vol. 82, № 1. P. 29–34.
20. Watchko J.F. et al. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? // J. Perinatol. 2013. Vol. 33, № 7. P. 499–504.
21. Kaplan M., Hammerman C., Bhutani V.K. The Preterm Infant // Clin. Perinatol. 2016. Vol. 43, № 2. P. 325–340.
22. Diala U.M. et al. Global Prevalence of Severe Neonatal Jaundice among Hospital Admissions: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, № 11. P. 3738.
23. Keren R. et al. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants // Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed. 2009. Vol. 94, № 5. P. F317–F322.
24. Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria // Pediatr. Int. 2018. Vol. 60, № 8. P. 684–690.
25. Maisels M.J. et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation // J. Perinatol. 2012. Vol. 32, № 9. P. 660–664.
26. Nambara T. et al. Reliability of Total Bilirubin Measurements in Whole Blood from Preterm Neonates Using a Blood Gas Analyzer // Clin. Lab. 2016. Vol. 62, № 11/2016.
27. NICE. Jaundice in newborn babies under 28 days. 2023.
28. Jegathesan T. et al. Pre-phototherapy total serum bilirubin levels in extremely preterm infants // Pediatr. Res. 2023. Vol. 93, № 1. P. 226–232.
29. Jegathesan T. et al. Hour-Specific Total Serum Bilirubin Percentiles for Infants Born at 29–35 Weeks’ Gestation // Neonatology. 2021. Vol. 118, № 6. P. 710–719.
30. Kiran kumar Y. et al. Serum bilirubin trend, hematological and clinical profile of late preterm and term neonates with unconjugated hyperbilirubinemia - A prospective observational study // Clin. Epidemiol. Glob. Heal. 2021. Vol. 10. P. 100680.
31. Dani C., Becciani S., Pratesi S. Changes in total serum bilirubin during phototherapy in late preterm and term infants with non-haemolytic hyperbilirubinemia // Early Hum. Dev. 2019. Vol. 131. P. 41–44.
32. Kersin S.G. Prematürede intraventriküler kanama // Türk Pediatr. Arşivi. 2020.
33. Humphrey T.M. The role of ultrasound in the investigation of neonatal jaundice // Clin. Radiol. 2020. Vol. 75, № 11. P. 815–821.
34. BURTON E.M. et al. Neonatal Jaundice: Clinical and Ultrasonographic Findings // South. Med. J. 1990. Vol. 83, № 3. P. 294–302.
35. Abbey P., Kandasamy D., Naranje P. Neonatal Jaundice // Indian J. Pediatr. 2019. Vol. 86, № 9. P. 830–841.
36. Trutin I. Does Urinary Tract Ultrasound have its Place in the Treatment of Early Neonatal Jaundice? Neonatal Bilateral Adrenal Hemorrhage: Case Report // Acta Clin. Croat. 2018. Vol. 57, № 1. P. 161–165.
37. Xinias I. et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection // World J. Pediatr. 2009. Vol. 5, № 1. P. 42–45.
38. Bhargava V. et al. Transcutaneous bilirubin estimation in extremely low birth weight infants receiving phototherapy: a prospective observational study // BMC Pediatr. 2018. Vol. 18, № 1. P. 227.
39. Cucuy M. et al. Correlation between transcutaneous and serum bilirubin in preterm infants before, during, and after phototherapy // J. Matern. Neonatal Med. 2018. Vol. 31, № 10. P. 1323–1326.
40. Candel-Pau J. et al. Transcutaneous bilirubin reliability during and after phototherapy depending on skin color // Eur. J. Pediatr. 2024. Vol. 183, № 7. P. 2819–2830.
41. Gothwal S. et al. Efficacy of transcutaneous bilirubinometry as compared to serum bilirubin in preterm newborn during phototherapy // Eur. J. Pediatr. 2021. Vol. 180, № 8. P. 2629–2636.
42. Kurokawa D. et al. Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry // J. Pediatr. 2016. Vol. 168. P. 77-81.e1.
43. Weber J. et al. Transcutaneous Bilirubin Monitoring in Preterm Infants of 23 to 34 Weeks’ Gestation // Am. J. Perinatol. 2023. Vol. 40, № 07. P. 788–792.
44. Bhutani V.K., Johnson L. Kernicterus in Late Preterm Infants Cared for as Term Healthy Infants // Semin. Perinatol. 2006. Vol. 30, № 2. P. 89–97.
45. Ciorba A. et al. Newborn hearing screening at the Neonatal Intensive Care Unit and Auditory Brainstem Maturation in preterm infants // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2019. Vol. 123. P. 110–115.
46. TUDEHOPE D. et al. Audiological evaluation of very low birthweight infants // J. Paediatr. Child Health. 1992. Vol. 28, № 2. P. 172–175.
47. Rechia I.C. et al. Intensive care unit: results of the Newborn Hearing Screening // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2016. Vol. 82, № 1. P. 76–81.
48. Iranpour R., Mohammadizadeh M., Nazem-Sadati S.-S. Comparison of Two Phototherapy Methods (Prophylactic vs Therapeutic) for Management of Hyperbilirubinemia in Very Low Birth Weight Newborns. // Iran. J. Pediatr. 2011. Vol. 21, № 4. P. 425–430.
49. Arnold C., Pedroza C., Tyson J.E. Phototherapy in ELBW newborns: Does it work? Is it safe? The evidence from randomized clinical trials // Semin. Perinatol. 2014. Vol. 38, № 7. P. 452–464.
50. Morris B.H. et al. Aggressive vs. Conservative Phototherapy for Infants with Extremely Low Birth Weight // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359, № 18. P. 1885–1896.
51. Wennberg R.P. et al. Toward Understanding Kernicterus: A Challenge to Improve the Management of Jaundiced Newborns // Pediatrics. 2006. Vol. 117, № 2. P. 474–485.
52. Kuint J. et al. Excessively high bilirubin and exchange transfusion in very low birth weight infants // Acta Paediatr. 2011. Vol. 100, № 4. P. 506–510.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Байбарина Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.
2. **Балашова Екатерина Николаевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России¸ член Совета Российского общества неонатологов.
3. **Володин Николай Николаевич**–акад. РАН, профессор, д.м.н.; президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, президент Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+).
4. **Голошубов Петр Анатольевич** – специалист отдела анализа и развития регионального здравоохранения ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.
5. **Грошева Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
6. **Дегтярев Дмитрий Николаевич** – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов.
7. **Дегтярева Анна Владимировна**– д.м.н., профессор заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет).
8. **Ионов Олег Вадимович** – д.м.н., заведующий ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Председатель Российского общества неонатологов.
9. **Карпова Анна Львовна** – к.м.н., заведующая неонатологическим стационаром ГБУЗ "Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента Здравоохранения города Москвы", доцент кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ИПДО ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" МЗ РФ, член Совета Российского общества неонатологов
10. **Киртбая Анна Ревазиевна** – д.м.н., заведующая по клинической работе ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Российского общества неонатологов.
11. **Крог-Йенсен Ольга Александровна** – к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии, «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член Российского общества неонатологов.
12. **Ленюшкина Анна Алексеевна** – к.м.н., заведующая по клинической работе ОРИТ № 2 института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, член Совета Российского общества неонатологов.
13. **Нароган Марина Викторовна –**д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов.
14. **Никитина Ирина Владимировна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник ОРИТ № 2 института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России¸ доцент кафедры неонатологии, член Российского общества неонатологов.
15. **Рюмина Ирина Ивановна** – д.м.н., профессор заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского общества неонатологов.
16. **Сапун Ольга Ильинична**– заведующая ОРИТН № 2 ДККБ г. Краснодар, главный внештатный неонатолог МЗ Краснодарского края, член Совета Российского общества неонатологов.
17. **Ушакова Любовь Витальевна –** к.м.н., заведующая отделением неонатальной и детской неврологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России
18. **Цечоева Тамара Курейшевна**– специалист отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России.

Конфликт интересов отсутствует

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, clinicaltrial.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составляла 22 года.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

* консенсус экспертов;
* оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) (Таблица 1,2) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) (Таблица 3) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

Методы, использованные для анализа доказательств:

* обзоры опубликованных метаанализов;
* систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидизации рекомендаций:

* внешняя экспертная оценка;
* внутренняя экспертная оценка.

 Описание метода валидизации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

 Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН)  [www.neonatology.pro](http://www.neonatology.pro/), Ассоциации специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+) [www.raspm.ru](http://www.raspm.ru/), портале общественного обсуждения клинических рекомендаций Минздрава России <https://portalcr.minzdrav.gov.ru/> для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-педиатры,
2. Врачи-неонатологи;
3. Врачи-анестезиологи-реаниматологи;
4. Врачи-пульмонологи;
5. Врачи общей практики (семейные врачи);
6. Студенты медицинских ВУЗов;
7. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

**Таблица 1.**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| **УДД** | **Расшифровка** |
| --- | --- |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| **УДД** | **Расшифровка** |
| --- | --- |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица 3.**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| **УУР** | **Расшифровка** |
| --- | --- |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

**Приложение А3.1 Связанные документы**

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 Ф3.
2. МЗ РФ, Приказ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) версия 2019.
4. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 № 48808)
5. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 921н).
6. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
7. Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru

**Приложение А3.2 Определение риска развития патологической гипербилирубинемии на основании определения транскутанного билирубинового индекса.**

Определение риска развития патологической гипербилирубинемии у недоношенных детей разного гестационного возраста на основании транскутанного измерения билирубина **[1]**.

**Приложение А3.3 Показания для проведения фототерапии кожи и операции заменного переливания крови у недоношенных новорожденных**

**Приложение А3.3.1 Показания к стандартной фототерапии кожи у новорожденных детей ("New 2017 revised Kobe University treatmen criteria")**[1,24]

| **Возраст ГВ/СВ (недели)** | **менее 24 часов** | **от 24 до 48 часов** | **от 48 до 72 часов** | **от 72 до 96 часов** | **от 96 до 120 часов** | **более 120 часов** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Концентрация общего билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л. | | | | | |
| **22-25** | 86 | 86 | 86 | 103 | 120 | 137 |
| **26-27** | 86 | 86 | 103 | 137 | 154 | 171 |
| **28-29** | 103 | 120 | 137 | 171 | 188 | 205 |
| **30-31** | 120 | 137 | 171 | 205 | 222 | 239 |
| **32-34** | 137 | 171 | 205 | 239 | 257 | 274 |

**Приложение А3.3.2 Показания к интенсивной фототерапии кожи у новорожденных детей ("New 2017 revised Kobe University treatmen criteria")** [1,24]

| **Возраст ГВ/СВ (недели)** | **менее 24 ч.** | **от 24 до 48 ч.** | **от 48 до 72ч.** | **от 72 до 96 ч** | **от 96 до 120 ч.** | **более 120 ч.** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Концентрация общего билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л. | | | | | |
| **22-25** | 103 | 137 | 137 | 154 | 171 | 171 |
| **26-27** | 103 | 154 | 171 | 188 | 205 | 205 |
| **28-29** | 120 | 171 | 205 | 222 | 239 | 239 |
| **30-31** | 137 | 205 | 239 | 257 | 274 | 274 |
| **32-34** | 154 | 239 | 274 | 308 | 325 | 325 |

**Приложение А3.3.3 Показания к операции заменного переливания крови у новорожденных детей ("New 2017 revised Kobe University treatmen criteria")**[1,24]

| **Возраст ГВ/СВ (недели)** | **менее  24 ч.** | **от 24 до 48 ч.** | **от 48 до 72 ч.** | **от 72 до 96 ч.** | **от 96 до 120 ч.** | **более 120 ч.** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Концентрация общего билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л. | | | | | |
| **22-25** | 137 | 171 | 205 | 222 | 222 | 222 |
| **26-27** | 137 | 171 | 205 | 239 | 257 | 257 |
| **28-29** | 154 | 205 | 239 | 274 | 308 | 308 |
| **30-31** | 171 | 239 | 274 | 308 | 342 | 342 |
| **32-34** | 171 | 274 | 308 | 342 | 376 | 376 |

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

**Приложение В. Информация для пациента**

Гипербилирубинемия недоношенных – это состояние, характеризующееся увеличением в крови уровня билирубина.

В крови новорожденного много эритроцитов с так называемым фетальным гемоглобином, который после появления малыша на свет должен замениться на «обычный» гемоглобин. Эти эритроциты отличаются короткой жизнью, они быстро и массированно разрушаются. Также стоит отметить низкую активность фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ), которая ассоциирована с морфофункциональной незрелостью печени. Иными словами, ресурсов печени не хватает, чтобы обезвредить и вывести из организма весь билирубин, в связи с чем неконъюгированный (нерастворимый, токсичный) билирубин накапливается в организме ребенка.

Для выявления симптомов желтухи проводится визуальный терапевтический осмотр, который включает в себя оценку изменения цвета кожных покровов и слизистых. Более объективным методом оценки скорости и степени накопления билирубина в коже ребенка является чрескожное измерение транскутанного билирубинового индекса с помощью специальных приборов. Однако, при высокой концентрации транскутанного билирубина требуется контроль уровня венозного билирубина стандартными лабораторными методами.

Билирубиновая энцефалопатия – это грозное состояние, которое связанно с токсическим воздействием высокой концентрации билирубина на головной мозг новорожденного. Сочетание низкой активности УДГТФ печени с чрезмерным гемолизом и с незрелостью гематоэнцефалического барьера, приводит к более высокому риску развитию билирубиновой энцефалопатия у глубоко недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными. С целью снижения патологически высокой концентрации неконъюгированного билирубина в крови ребенка, а также предотвращения токсического действия билирубина на головной мозг ребенка, проводится фототерапия кожи. Малыш помещается в специальный аппарат, где под воздействием коротких световых волн происходит трансформация билирубина. В результате получаем разложение токсина на безопасные водорастворимые изомеры, которые легко перерабатываются печенью и, частично, почками. В течение нескольких часов они быстро и естественно выводятся из организма.

Если уровень билирубина у ребенка очень высок или очень быстро повышается, одной фототерапии кожи будет недостаточно. В этом случае для лечения используют операцию заменного переливания крови, которая снижает количество билирубина в крови ребенка.

Гипербилирубинемия у недоношенных лечится – это самое главное. В каждом отдельном случае тактика ведения малыша зависит от показаний и симптомов. Родителям очень важно сохранять позитивный настрой и придерживаться рекомендация детского врача – эти факторы являются залогом успеха, поэтому при эффективно проведенном лечении мама и малыш очень скоро могут быть выписаны домой.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Оценка новорожденного по шкале Апгар1**

**Название на русском языке:** Оценка новорожденного по шкале Апгар

**Оригинальное название:** The Apgar Score

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):**Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C. Evaluation of the newborn infant-second report. JAMA. 1958; 168 (15): 1985–1988. doi:10.1001/jama.1958.03000150027007

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:**

Содержание (шаблон)

| **Признак** | **0 баллов** | **1 балл** | **2 балла** |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЧСС** | Сердцебиение отсутствует | Меньше 100 в минуту | 100 и более в минуту |
| **Дыхание** | Отсутствует | Брадипноэ, нерегулярное | Активное регулярное, громкий крик и плач |
| **Мышечный тонус** | Конечности свисают | Некоторое сгибание конечностей, слабые движения | Активные движения |
| **Рефлекторная возбудимость (реакция на раздражение при санации ВДП, раздражение подошв)** | Реакция отсутствует | Гримаса | Кашель или чихание |
| **Окраска кожи** | Генерализованная бледность или генерализованный цианоз | Розовая окраска тела и синюшная конечностей (Акроцианоз) | Розовая окраска всего тела и конечностей |

Ключ (интерпретация) и пояснения: Оценка 4-7 баллов через 1 мин после рождения соответствует средней и умеренной асфиксии при рождении (Р21.1), 0-3 балла через 1 мин после рождения – тяжелой асфиксии (Р21.0). Несмотря на то что по МКБ-10 сумма 7 баллов через 1 мин после рождения соответствует асфиксии средней и умеренной тяжести, нецелесообразно выставлять этот диагноз, поскольку оценка 7 баллов по шкале Апгар к концу 1-й минуты не является клинически и/или прогностически значимой.

1 – Методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». Под ред. Байбариной Е.Н. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020.