

**Е.В. ВОЛЯНЮК, А.В. КУЗНЕЦОВА**

Казанская государственная медицинская академия

616.36-008.5-053.31

Тактика педиатра при неонатальной желтухе

Волянюк Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры педиатрии и перинатологии

420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел.: (843) 562-52-66

В клинической лекции представлены основные причины и виды неонатальных желтух, этапы дифференциальной диагностики и лечения.

Ключевые слова: новорожденные, желтуха, диагностика, лечение.

E.V. VOLYANYUK, A.V. KUZNETSOVA

Tactics of the pediatrician at neonatal jaundice

In clinical lecture principal causes and kinds neonatal jaundices, stages of differential diagnostics and treatment are presented.

Keywords: newborns, a jaundice, diagnostics, treatment.

Гипербилирубинемия является наиболее часто встречающимся состоянием в периоде новорожденности [1, 4, 7, 11]. Всего насчитывается около 50 заболеваний, которые сопровождаются появлением желтушности кожных покровов. Неонатальная желтуха чаще всего носит физиологический характер, является транзиторным состоянием и не требует лечения. В то же время это может быть симптомом серьезного заболевания, требующего своевременной диагностики и терапии [3, 6]. Наиболее опасное осложнение непрямого билирубинемии — развитие нейротоксического эффекта, приводящего к тяжелым неврологическим осложнениям [5, 9]. Наиболее часто это встречается у недоношенных детей и детей первых дней жизни. Задача врача-педиатра заключается в своевременной оценке состояния ребенка, исключения патологии, нуждающейся в более детальном обследовании и лечении.

Обмен билирубина

Билирубин является конечным продуктом катаболизма гема и образуется преимущественно вследствие распада гемоглобина (около 75%) с участием гемоксигеназы, биливердинредуктазы, а также неферментных восстанавливающих веществ в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Естественный изомер билирубина — не прямой свободный билирубин — хорошо растворим в липидах, но плохо растворим в воде. В крови он легко вступает в химическую связь с альбумином, образуя билирубин-альбуминовый комплекс, благодаря чему в ткани поступает только менее 1% образующегося билирубина. В комплексе с альбумином билирубин попадает в печень, где он путем активного транспорта проникает в цитоплазму и транспортируется в эндоплазматический ретикулум. Там под влиянием уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (УДФГТ) происходит соединение молекул билирубина с глюкуроновой кислотой. Конъюгированный билирубин является водорастворимым, нетоксичным и выводится из организма с желчью и мочой. Далее прямой билирубин экскретируется в желчные капилляры и выводится вместе с желчью в просвет кишечника. В кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры происходит дальнейшая трансформация молекул билирубина, в результате которой образуется стеркобилин, выводящийся с калом.

У новорожденных детей обмен билирубина имеет ряд особенностей:

1) относительно большее количество гемоглобина на единицу массы тела;

2) более короткая продолжительность жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином — 70-90 дней (тогда как у взрослых 120 дней)

3) связывание билирубина с альбумином снижено, особенно у недоношенных детей;

4) активность УДФГТ резко снижена в первые сутки жизни;

5) повышенная кишечная реабсорбция билирубина из кишечника.

Следствием этого является развитие ряда состояний, характерных для неонатального периода.

Все желтухи принято делить по уровню блока билирубинового обмена на:

1) надпеченочные (гемолитические), связанные с повышенным распадом эритроцитов, когда клетки печени не способны утилизировать лавинообразно образующиеся большие количества билирубина;

2) печеночные (паренхиматозные), связанные с наличием воспалительного процесса, нарушающего функции клеток печени;

3) подпеченочные (механические), связанные с нарушением оттока желчи.

Непрямая билирубинемия

В период новорожденности могут встречаться несколько видов неконъюгированных (непрямых) билирубинемий, имеющих доброкачественное течение и не влияющих на развитие ребенка в будущем [1, 4, 5]. К ним относятся физиологическая желтуха, желтуха грудного вскармливания и желтуха грудного молока. Физиологическая желтуха наблюдается у большинства новорожденных и имеет следующие признаки: появление желтухи в возрасте более 36 ч жизни; почасовой прирост билирубина не должен превышать 3,4 мкмоль/л ч (85 мкмоль в сутки); максимальный уровень билирубина не поднимается выше 204 мкмоль/л; общее состояние ребенка при этом не нарушается.

Раннее усиление физиологической желтухи, обусловленное нехваткой грудного молока, называют желтухой грудного вскармливания. При этом отмечается повышение уровня билирубина выше 184 мкмоль/л, а продолжительность желтухи может быть от 3 недель до 3 месяцев. Прекращение грудного вскармливания (на 24-48 часов) приводит к снижению билирубина [2, 6]. Необходимо подчеркнуть, что уровень билирубина < 354 мкмоль/л у здоровых доношенных новорожденных не влияет отрицательно на развитие ребенка.

Редкими причинами непрямых билирубинемий могут быть: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра [7]. Конъюгационная желтуха может наблюдаться при гипотиреозе, полицитемии, пилоростенозе и высокой кишечной непроходимости, а также являться симптомом наследственно обусловленных нарушений обмена веществ (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия) [6, 11].

Для всех гемолитических желтух характерно наличие симптомокомплекса, включающего желтуху на бледном фоне (лимонная желтуха), увеличение печени и селезенки, повышение в сыворотке крови уровня непрямого билирубина, разной степени тяжести нормохромную анемию с ретикулоцитозом [1, 6]. Тяжесть состояния ребенка всегда обусловлена не только билирубиновой интоксикацией, но и выраженностью анемии.

Гемолитическая болезнь новорожденных возникает в результате несовместимости крови матери и ребенка по резус-фактору, его подтипам или группам крови. Заболевание протекает в виде отечной, желтушной и анемической форм. Отечная форма наиболее тяжелая и проявляется врожденной анасаркой, выраженной анемией, гепатоспленомегалией. Как правило, такие дети нежизнеспособны. Желтушная и анемическая

формы заболевания более благоприятны, но также могут представлять угрозу здоровью ребенка. В клинической картине желтуха либо врожденная, либо появляется в течение первых суток жизни, имеет бледно-желтый (лимонный) оттенок, неуклонно прогрессирует, на фоне чего может появляться неврологическая симптоматика билирубиновой интоксикации. Всегда отмечается гепатоспленомегалия. Изменения цвета кала и мочи нехарактерно. Поражение структур центральной нервной системы (ЦНС) происходит при повышении уровня непрямого билирубина в сыворотке крови у доношенных новорожденных выше 342 мкмоль/л. Для недоношенных детей этот уровень колеблется от 220 до 270 мкмоль/л. Однако необходимо помнить, что глубина поражения ЦНС зависит не только от уровня непрямого билирубина, но и от времени его экспозиции в тканях головного мозга и сопутствующей патологии, усугубляющей тяжелое состояние ребенка [3, 4].

Причинами гемолитической анемии в неонатальном периоде могут быть наследственные гемолитические анемии (анемия Минковского-Шоффара, инфантильный пикноцитоз, гемоглобинопатии).

Большие гематомы в периоде новорожденности также могут стать причиной выраженной непрямой гипербилирубинемии и анемии.

Прямые билирубинемии

При конъюгированной билирубинемии уровень прямого билирубина больше 15% от общего уровня билирубина. Независимо от причины прямая гипербилирубинемия сопровождается развитием холестаза [1, 3, 11]. Холестаз является результатом структурных и функциональных повреждений гепатобилиарной системы и нередко может быть признаком тяжелой и прогрессирующей болезни. Причиной холестаза могут быть как инфекционно-токсические поражения печени, так и механические нарушения оттока желчи. Механические желтухи имеют зеленоватый оттенок, сопровождаются увеличением размеров печени, изменением окраски стула (обесцвечивание) и мочи (нарастание интенсивности окраски). Факторами развития механической желтухи в периоде новорожденности могут быть пороки развития желчевыводящих путей: внутри- и внепеченочная атрезия желчных ходов, поликистоз, перекрыты и перегибы желчного пузыря, артериопеченочная дисплазия, синдром Аладжилля, синдромальное уменьшение количества междольковых желчных протоков.

Инфекционные поражения печени могут вызываться вирусами, бактериями и простейшими: вирус гепатита В и С, цитомегаловирус, Коксаки, краснухи, Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса, бледная трепонема, токсоплазма и др. [3, 5]. Клиническая картина паренхиматозной желтухи включает в себя ряд общих признаков: дети часто рождаются недоношенными или незрелыми, с задержкой внутриутробного развития, имеют признаки поражения нескольких органов и систем. Желтуха имеется уже при рождении и носит сероватый, «грязный» оттенок, на фоне выраженных нарушений микроциркуляции, часто с проявлениями кожного геморрагического синдрома. Характерна гепатоспленомегалия.

Диагностика

Диагностические мероприятия при неонатальных желтухах должны учитывать ряд положений:

1) при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на возможный семейный характер заболевания: имеют значение случаи затяжной желтухи, анемии, спленэктомии у родителей или родственников;

2) анамнез со стороны матери должен обязательно содержать сведения о группе крови и резус-факторе у нее и отца ре-

бенка, наличии предыдущих беременностей и родов, операций, травм, переливаний крови без учета резус-фактора. У женщины во время беременности могут быть выявлены нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, инфекционный процесс. Необходимо также выяснить, не принимала ли женщина препараты, оказывающие влияние на билирубиновый обмен;

3) анамнез новорожденного включает определение срока гестации, масса-ростовых показателей, оценки по шкале Апгар при рождении, выяснение характера вскармливания (искусственного или естественного), времени появления желтушного прокрашивания кожи;

4) физикальное обследование помогает определить оттенок желтухи. Определяется наличие кефалогематом или обширных экхимозов, геморрагических проявлений, отечного синдрома, гепатоспленомегалии. Следует обращать внимание на характер окраски мочи и стула. Важным диагностическим моментом является правильная трактовка неврологического статуса ребенка;

5) лабораторные методы включают клинический анализ крови с определением гематокрита, мазок периферической крови, определение группы крови и резус-фактора у матери и ребенка;

6) биохимический анализ крови на первом этапе: определение общего билирубина и его фракций, уровня трансаминаз печени, щелочной фосфатазы, концентрации общего белка, альбумина, гаммаглутамилтранспептидазы (используется для обнаружения холестаза) [1, 8];

7) ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, а также по показаниям магнитно-резонансная холангиография;

8) дуоденальный тест (отсутствие желчи в течение 24 часов при дуоденальном зондировании указывает на наличие билиарной атрезии) [1].

Лечение

Методы лечения билирубинемий можно разделить на 3 группы:

- предупреждающие нарастание билирубина в сыворотке крови;
- способствующие выведению билирубина;
- ликвидация основной причины патологического нарастания уровня билирубина.

Заменное переливание крови проводится при неэффективности консервативных методов терапии, прогрессирующем нарастании уровня билирубина, при наличии абсолютных показаний, то есть когда есть угроза развития ядерной желтухи. Заменное переливание крови выполняется в объеме двух объемов циркулирующей крови, что позволяет заменить до 85% циркулирующих эритроцитов и снизить уровень билирубина в 2 раза. Показаниями к проведению данной процедуры в настоящее время являются: отечно-анемическая форма гемолитической болезни новорожденных, когда переливание проводится в первые 2 ч жизни; уровень общего билирубина пуповинной крови выше 76,5 мкмоль/л; уровень гемоглобина пуповинной крови ниже 110 г/л; почасовой прирост билирубина выше 17 мкмоль/л; при гемоглобине 110-130 г/л [1, 10].

Фототерапия на современном этапе — самый эффективный метод лечения непрямого гипербилирубинемии. Суть действия фототерапии заключается в фотоизомеризации непрямого билирубина, то есть превращении его в водорастворимую форму. В настоящее время существует несколько разновидностей ламп синего света, с длиной волны 425-475 нм. Фототерапию начинают проводить, когда есть угроза роста билирубина до токсического значения. Оптимальным режимом фототерапии

является чередование 2-часового облучения с 2-часовым перерывом. При болезнях печени и обтурационной желтухе фототерапия противопоказана [2, 4].

Показаниями для проведения инфузионной терапии являются состояния, требующие дополнительного введения жидкости: синдром рвоты и срыгивания, потеря жидкости при проведении фототерапии, а также другие патологические потери.

Целесообразность применения индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитал) — в настоящее время вопрос дискуссионный, поскольку индукция ферментов достигает эффективного значения к концу второй недели жизни, когда снижается риск билирубиновой энцефалопатии [1, 3].

Энтеросорбенты (смекта, полифепан, энтеросгель и др.) включаются в терапию с целью прервать печеночно-кишечную циркуляцию билирубина. Однако они не оказывают существенного влияния на уровень сывороточного билирубина.

Из холеретиков и холекинетиков при явлениях холестаза (за исключением атрезии внепеченочных желчных протоков и нарушения синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии) могут использоваться магния сульфат, аллохол. В настоящее время предпочтение отдается препарату урсодезоксихолевой кислоты — «Урсофальк», который выпускается в виде суспензии, отличается легкостью дозирования для новорожденных, характеризуется быстрым и отчетливым терапевтическим эффектом [2, 6].

Таким образом, главная задача педиатра при неонатальной желтухе — провести комплексный анализ причин, клинического и лабораторного статуса и выбрать оптимальную тактику ведения ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатальные желтухи: пособие для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2004, 52 с.
2. Деметьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных: лекция для врачей. М., 2003. 75 с.
3. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар, 2004.
4. Анастасевич Л.А., Симонова Л.В. Леч. Врач. 2006; 10: 33-38.
5. Абрамченко В. В., Шабалов Н. П. Клиническая перинатология. Петрозаводск: ООО «Издательство Интел Тех», 2004. 424 с.
6. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ. Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана. М.: Медицина, 1991. 527 с.
7. Дегтярев Д. Н., Иванова А. В., Сигова Ю. А. Синдром Криглера-Найара. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 4: 44-48.
8. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. М.: АПП «Джангар», 2001.
9. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология. Под ред. А. Д. Цареградцева, В. А. Таболина. М.: Медпрактика-М, 2003.
10. Balistreri W. F. Nontransplant options for the treatment of metabolic liver disease: saving livers while saving lives. Hepatology. 1994; 9: 782-787.
11. Finegold MJ. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology. Clin Liver Dis/ 2002; 6(2): 421-54