

Т.И. Каганова, А.А. Логинова

Самарский государственный медицинский университет
Городская детская клиническая больница № 1, Самара

Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе

Контактная информация:

Логинова Анна Андреевна, неонатолог педиатрического отделения для новорожденных детей, аспирант кафедры педиатрии Института последипломного образования СамГМУ

Адрес: 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165А, тел.: (8462) 260-36-95, e-mail: kvf6@rambler.ru

Статья поступила: 28.09.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В последнее десятилетие значительно увеличилось количество новорожденных детей с затянувшейся гипербилирубинемией. Причина этого явления не ясна. Нет единых критериев тактики ведения детей с длительной желтухой. Приведены результаты анализа литературы, посвященной методам коррекции длительной гипербилирубинемии у детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, желтуха, лечение.

137

Повышение уровня непрямого билирубина происходит у всех младенцев, но желтушность кожных покровов отмечается только у 60–70% детей. Как правило, у доношенных новорожденных она появляется при уровне билирубина > 85 мкмоль/л, у недоношенных — > 120 мкмоль/л [1]. К признакам патологической желтухи могут быть отнесены [2]:

- более раннее (до 24 ч жизни) появление или более позднее (после 3–4 сут) нарастание желтухи;
- длительное ее сохранение (более 3 нед);
- волнообразное течение;
- бледность кожных покровов или зеленоватый оттенок;
- ухудшение общего состояния на фоне прогрессирующего нарастания желтухи;
- темный цвет мочи или обесцвеченный стул;
- относительное увеличение прямой фракции билирубина;
- увеличение концентрации общего билирубина в крови (> 256 мкмоль/л — у доношенных и > 171 мкмоль/л — у недоношенных).

Вместе с тем до настоящего времени нет единых критериев диагностики патологической желтухи у новорожденных, даже термины, используемые для ее обозначения, различны. Большинство исследователей рассматривает физиологическую желтуху как проявление адаптационного периода. Однако, по мнению В.А. Таболина и А.И. Хазанова, этот термин не отражает сущности процесса, происходящего в организме ребенка, поскольку физиологическая желтуха бывает не у всех детей (зависит от особенностей липидного обмена, строения подкожно-жировой клетчатки и индивидуального оттенка кожи) [3, 4].

Педиатр первичного звена должен реагировать на появление желтушного синдрома и препятствовать повышению билирубина до критических значений, а также проводить дифференциальный диагноз. Так, например, хорошо известно, что при диагностике атрезии желчевыводящих путей после 2 мес жизни шансов на благополучную хирургическую коррекцию не остается [5]. Кроме того, желтуха может быть ранним признаком различных энзимопатий или инфекционно-воспалительного

T.I. Kaganova, A.A. Loginova

Samara State Medical University
City Children's Hospital № 1, Samara, Russia

Treatment of prolonged neonatal jaundice

In the past decade we have witnessed a dramatic increase in the incidence of prolonged neonatal hyperbilirubinemia. The reason for that is still unknown. Neither there're any standardised guidelines for treatment of infants with prolonged jaundice. The article contains results of the literature review related to methods of treatment of neonatal prolonged hyperbilirubinemia.

Key words: neonates, hyperbilirubinemia, jaundice, treatment.

процесса. Известно, что перенесенная в младенчестве длительная гипербилирубинемия становится фактором риска дискинезии желчевыводящих путей и камнеобразования [6].

Н. Н. Володина и соавт. указывают, что желтуха приобретает статус патологической, если длится более 3 нед постнатальной жизни, а не двух, как считалось ранее [2]. За последние годы отмечена тенденция к длительному (затяжному) течению гипербилирубинемии новорожденных, получающих не только грудное, но и смешанное или искусственное вскармливание, когда продолжительность желтухи превышает физиологические сроки [7].

Частыми причинами гипербилирубинемии являются: острая и хроническая гипоксия плода, фармакологические препараты (окситоцин; простагландины, используемые для стимуляции родовой деятельности роженицы; викасол, назначаемый новорожденному; антибактериальные препараты и др.), эндокринная патология у детей, избыточный гемолиз эритроцитов, нарушение пассажа кишечного содержимого, наследственные заболевания с непрямым гипербилирубинемией, инфекционные заболевания, сепсис [8].

В классификации неонатальной гипербилирубинемии особое место занимает желтуха, связанная с грудным вскармливанием. Этот тип желтухи стоит на границе нормы и патологии. Обобщенные данные литературы свидетельствуют, что у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании (в том числе донорским молоком), частота развития патологической гипербилирубинемии в течение первой недели жизни в 3 раза выше, чем у их ровесников, переведенных на искусственное вскармливание адаптированными смесями [1, 2, 8]. Различают раннюю и позднюю желтухи грудного вскармливания. При раннем начале (на 1-й нед жизни) обсуждается значение таких причинных факторов, как голодание, редкие кормления, выраженная потеря первоначальной массы тела (желтуха от недокорма). Установлено, что раннее прикладывание к груди и 8-разовое кормление уменьшают частоту гипербилирубинемий у новорожденных [9, 10]. Позднее начало желтухи, связанной с грудным вскармливанием, происходит на 10–14 день жизни. Желтуха у детей, находящихся на естественном вскармливании, впервые описана I. Arias и соавт. в 1963 г. [11]. Этиология желтухи от материнского молока объясняется наличием в нем веществ, снижающих активность трансфераз печени: метаболитов прогестерона, липазы, жирных кислот [12, 13]. Имеет значение наличие в материнском молоке β -галактозидазы (в молоке животных ее нет) — фермента, участвующего в трансформации конъюгированного билирубина в неконъюгированный и увеличении реабсорбции свободного билирубина в кишечнике новорожденного ребенка [14].

Диагностическим тестом для «желтухи от материнского молока» может быть снижение уровня билирубина ниже 85 мкмоль/л при прекращении грудного вскармливания на 48–72 ч и его увеличение — при возобновлении вскармливания грудью [8]. Билирубин представлен в неконъюгированном виде, его концентрация в сыворотке крови составляет 200–280 мкмоль/л. Этот уровень держится в течение 7–10 дней, затем постепен-

но снижается, но не более чем на 5–10 мкмоль/л в сутки [15]. Вероятно, существуют другие факторы, связанные с грудным вскармливанием и удлиняющие течение желтухи. Однако установить причину длительной гипербилирубинемии не всегда удается [16].

Лечение затянувшейся гипербилирубинемии у новорожденного — терапевтическая дилемма для практического врача. Предложенные методы лечения адаптируются практическими врачами и к случаям длительной желтухи. Основные методы лечения — заменное переливание крови и фототерапия. Заменное переливание крови у детей с доброкачественным течением гипербилирубинемии не проводится, так как риск от подобного вмешательства больше, чем возможная польза [1, 2]. Механизм терапевтического эффекта фототерапии (светолечения) сводится к образованию водорастворимых изомеров непрямого билирубина, называемых циклобилирубин-люмирубин. Начало фототерапии у доношенных детей после 7 дней жизни, по данным Американской академии педиатрии (1994), следует начинать при уровне непрямого билирубина > 340 мкмоль/л. Таким образом, большинству детей с затянувшейся неонатальной желтухой фототерапия не показана [17]. Вместе с тем существуют вспомогательные методы лечения гипербилирубинемии.

Энтеросорбция. Учитывая активность β -глюкуронидазы в стенке кишечника, возможно освобождение непрямого билирубина из глюкуронидов с последующим обратным всасыванием в кровь. Доношенный новорожденный ребенок обычно имеет около 200 г мекония, содержащего около 200 мг билирубина, тогда как в плазме при рождении — всего 10–15 мг [18]. К. Kemper и соавт., обобщив данные 9 исследований применения сорбентов, отметили, что положительный эффект достигнут только в 2 из них [19]. Таким образом, энтеросорбция при длительной неонатальной желтухе — запоздалая процедура.

Инфузионная терапия проводится только при невозможности удовлетворения физиологической потребности в жидкости (неэффективное кормление, срыгивание, потери жидкости при проведении фототерапии и невозможность восполнить их энтеральным путем, наличие других состояний, требующих проведения инфузионной терапии). Н. А. Володин и соавт. считают, что инфузионная терапия излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии. Токсическим действием обладает не прямой жирорастворимый билирубин и его уровень не может быть снижен путем введения раствора глюкозы [20]. Недопустимо использование гиперосмолярных растворов при проведении инфузионной терапии (в том числе 10% раствора глюкозы) [21].

Использование метаболитических препаратов в комплексной консервативной терапии новорожденных способствует повышению темпов обратного развития симптомов желтухи, снижению уровня непрямого билирубина. В частности, карнитин улучшает метаболизм жирных кислот, повышает эффективность образования белка из аминокислот. Назначение препарата ускоряет разрешение желтушного синдрома на 2–4 дня [22].

Гомеопатические препараты, по некоторым данным, не способствуют сокращению сроков гипербилирубинемии у детей. Вместе с тем на фоне их применения

отмечается повышение уровня общего белка, альбумина, что может быть связано с комплексным, системным воздействием препарата на организм ребенка, его функциональные возможности, белково-синтетическую функцию печени [23].

Индукция ферментов печени. Фенобарбитал способен активировать монооксигеназную и глюкуронидазную системы печени, чем ускоряет в ней процессы метаболизма различных экзогенных и эндогенных веществ, в том числе билирубина [24]. В России практика назначения фенобарбитала при неонатальной желтухе сохраняется, в Европе — не применяется уже более 20 лет [20].

Про- и эубиотики. Заселение кишечника новорожденного нормальной кишечной микрофлорой резко сокращает количество билирубина, всасываемого из кишечника, и способствует нормализации процессов его выведения из организма [8]. Одним из препаратов этой группы является лактулоза (представитель обширной группы олигосахаридов). В исследованиях И.А. Логиновой препарат применяли при длительной гипербилирубинемии с положительным эффектом. Средний показатель пребывания в стационаре (койко-день) у детей, получавших лактулозу, был ниже, чем у детей контрольной группы (соответственно, 8,5 и 10,2 дней) [25].

Гипербарическая оксигенация. Чистый кислород при повышенном барометрическом давлении оказывает заместительный эффект у детей с гипоксическими состояниями, повышает выработку эндогенных антиоксидантов, оказывает антистрессовое воздействие. При использовании гипербарической оксигенации в комплексном лечении гипербилирубинемии у новорожденных достигнуто интенсивное снижение уровня билирубина: > 50 мкмоль/л у 91% детей против 40% пациентов при традиционном лечении за тот же период времени [26].

Холекинетики. Применяются при лечении длительной неонатальной гипербилирубинемии. Одной из причин длительного течения желтухи является нарушение тонуса желчного пузыря, которое в сочетании с незрелостью эвакуаторной функции желчевыделительной системы приводит к замедлению элиминации билирубина из организма [6]. Назначение препаратов, усиливающих желчеобразование у ребенка, нежелательно. Однако возможно назначение холекинетики, которые повышают тонус стенок желчного пузыря и снижают тонус желчных путей. У детей возможно использование магния сульфата, который раздражает нервные окончания и действует как спазмолитик и холеретик. Ограничением к применению препарата является горький вкус. Подобным действием на желчевыводящие пути обладает сорбит. По холекинетиическим действиям этот препарат превосходит магния сульфат. В тканях и органах сорбит превращается в гликоген, стимулирует окисление желчных кислот, улучшает перистальтику кишечника [1, 18].

Г.В. Яцык и соавт. (2007) при лечении пролонгированной неонатальной желтухи использовали препарат растительного происхождения, содержащий экстракт из зеленых листьев артишока полевого. Препарат оказывает желчегонное и гепатопротекторное действие, нормализует обменные процессы. Было показано, что

разрешение желтушного синдрома на фоне приема препарата произошло на 4–5 дней раньше, чем в контрольной группе [7].

В настоящее время предпочтение отдается препарату урсодезоксихолевой кислоты, которая оказывает желчегонное действие, уменьшает токсичность желчных кислот, стабилизирует мембрану гепатоцита, снижает активность цитотоксических Т лимфоцитов. Выпускается в виде суспензии, отличается легкостью дозирования для новорожденных, характеризуется быстрым и отчетливым терапевтическим эффектом [27].

Коррекция связывающей функции альбумина. Теоретически увеличить количество альбумина возможно за счет введения раствора белкового препарата. Однако все формы выпуска альбумина стабилизированы консервантом, молекулы которого «экранируют» на альбумине сайты прочного связывания с непрямым билирубином [28]. Кроме того, введение препарата всегда несет риск развития аллергической реакции на чужеродный белок. Важно также учитывать, что альбумин получают из человеческой плазмы, поэтому препараты, его содержащие, потенциально опасны в отношении передачи патогенных организмов — микробов и вирусов [29].

Способностью улучшать связывающую функцию альбумина обладают актовегин [30], токоферол и мексидол [31], препараты гамма-оксимасляной кислоты [32].

Физиотерапевтическое лечение. При проведении аппаратом «Биоптрон» поляризованной некогерентной светотерапии видимого и инфракрасного диапазона на область печени происходит улучшение процессов микроциркуляции на системном уровне, снижается интенсивность перекисного окисления липидов, уменьшается литогенность желчи и явления дисхолии. Средняя длительность пребывания в стационаре при использовании аппарата «Биоптрон», по данным проведенного исследования, сократилась на 4 дня [33].

Существующие в настоящее время методы консервативной терапии неонатальной желтухи не всегда позволяют добиться быстрого и стойкого купирования гипербилирубинемии, в силу чего проблему лечения нельзя считать окончательно решенной.

Если исключены все возможные варианты патологической гипербилирубинемии у ребенка, если длительная (затяжная) неонатальная желтуха признана доброкачественной (поскольку желтуха не нарушает гармоничного нервно-психического и физического развития [34]), то все полученные литературные данные свидетельствуют в пользу выжидательной тактики. Каждый раз, принимая решение о коррекции гипербилирубинемии, педиатр должен взвешивать потенциальный риск, связанный как с самим состоянием, так и побочным действием лекарственного средства.

На основании проведенного анализа литературы предложено определять тактику длительной гипербилирубинемии по этапам.

Этап 1. Проведение профилактических мер и назначение препаратов, приносящих больше пользы, чем вреда:

- организация оптимального режима дня (прогулки, пребывание ребенка в хорошо освещенном месте, оптимальное питание кормящей матери);

- препараты метаболического действия;
- холекинетики.

Этап 2. Коррекция причин гипербилирубинемии:

- назначение пребиотиков при нарушении эвакуации кишечного содержимого и дисбиозе кишечника;
- назначение препарата урсодезоксихолевой кислоты при явлениях холестаза;
- стимуляция лактации матери с целью коррекции гипотрофии;
- дополнительное питье при полицитемическом синдроме;

- гипербарическая оксигенация при гипоксии плода в анамнезе.

Этап 3. Коррекция гипербилирубинемии, превышающей допустимые возрастные нормы в 10 и более раз (> 200–250 мкмоль/л):

- индукция ферментов печени с применением фенобарбитала;
- проведение фототерапии;
- инфузионная терапия при невозможности обеспечения достаточного энтерального питания (срыгивания, мальабсорбция).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалов Н.П. Неонатология. — М.: Специальная литература. — 1995; 2: 77–100.
2. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004; 5: 18–24.
3. Таболин В.А., Иванова А.В. Особенности метаболизма и печеночно-клеточной циркуляции желчных кислот у плода и новорожденного // Педиатрия. — 1997; 3: 89–98.
4. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
5. D'Agata I.D., Balisteri W.F. Evaluation of Liver Diseases in the pediatric patient // *Pediatr. Rev.* — 1999; 20 (11): 376–389.
6. Нисевич Л.Л., Яцык Г.В., Аширова А.А., Дворяковский И.В. Затяжные желтухи у недоношенных новорожденных // Педиатрия. — 1998; 6: 59–63.
7. Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова А.П. Эффективность препарата Хофитол в терапии желтух новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 52 (2): 20–22.
8. Анастасевич Л.А., Симонова Л.В. Желтухи у новорожденных // *Лечебное дело.* — 2006; 10: 66–72.
9. Хазанов А.И. Клиническая неонатология. — СПб.: Гиппократ, 2009. — 424 с.
10. Newman J. Breast-feeding, gaudice and formula // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1999; 153: 656–657.
11. Arias I.M., Gartner L.M., Seifter S., Furman M. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro // *J. Clin. Invest.* — 1964; 43: 2037–2047.
12. Forsyth J.S., Donnet L., Ross P.E. A study of the relationship between bile salts, bile salt-stimulated lipase, and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1990; 11 (2): 205–210.
13. Donagh A.F. Is bilirubin good for you? // *Clin. Perinatal.* — 1990; 17: 359–269.
14. Gourley G.R., Arend R.A. Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies // *Lancet.* — 1986; 1: 644–646.
15. Gourley G.R., Kreamer B. The effect of diet on feces and jaundice during the first three weeks of life // *Gastroenterology.* — 1992; 103: 660–667.
16. Oski F.A., Naiman S.L. Haematologic problems in the newborns. — Philadelphia: Londres, 1982. — 360 p.
17. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn // *Pediatrics.* — 1994; 94: 558–562.
18. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — СПб.: Сотис, 1993. — 373 с.
19. Kemper K., Horwith R., McCarthy P. Decreased neonatal serum bilirubin with plan agar: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 1988; 82 (4): 631–637.
20. Володин Н.Н. Лечение гипербилирубинемий у детей раннего возраста // *Фарматека.* — 2004; 9/10: 24–28.
21. Bourdon E., Loreau N., Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin // *Faseb J.* — 1999; 13: 233–244.
22. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Опыт применения препарата Элькар в практике неонатолога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004; 1: 22–29.
23. Таищева Н.Б. Оптимизация выхаживания недоношенных детей с непрямой гипербилирубинемией и нарушенной микробной колонизацией кишечника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
24. Yaffe S.J., Dorn L.D. Effect of prenatal treatment with phenobarbital // *Pharmacol. Ther.* — 1990; 15: 215–223.
25. Логинова И.А. Опыт клинического применения препарата Дюфалак в комплексном лечении неонатальных желтух // *Медицинский журнал Белорусского государственного медицинского университета.* — 2007; 3: 65–66.
26. Кулакова Н.И. Опыт применения гипербарической оксигенации для лечения конъюгационных желтух у недоношенных детей // *Вестник новых медицинских технологий.* — 1999; 1: 79–81.
27. Дегтярева А.В., Мухина Ю.С., Володин Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей (рекомендации РАСПМ, проект) // *Вопросы практической педиатрии.* — 2007; 2 (1): 55–63.
28. Ebbesen F., Jacobsen J. Bilirubin-albumin binding affinity and serum albumin concentration during intensive phototherapy (blue double light) in jaundiced newborn infants // *Eur. J. Pediatr.* — 1980; 134 (3): 261–263.
29. Лазарев В.В., Михельсон В.А. Применение высококонцентрированных растворов альбумина в терапии у детей: Учебно-методическое пособие. — М., 2005. — 27 с.
30. Сидорова И.С. и др. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояние механизмов антиоксидантной защиты у новорожденных при различных способах интранатальной коррекции хронической фетоплацентарной недостаточности // *Проблемы репродукции.* — 2001; 7 (5): 17–21.
31. Афанасьева В.Н. Патофизиологическое обоснование использования антиоксидантов, дезагрегантов и лазеротерапии при угрожающем аборте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 19 с.
32. Дубовая Т.К. и др. Связывающая способность сывороточного альбумина крыс в условиях интоксикации тетрахлорметаном и введением антиоксидантов, антигипоксантов и актопротекторов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 1996; 122 (12): 635–637.
33. Устинова Г.Н. Прогнозирование и оптимизация лечения неонатальной желтухи с применением поляризованной некогерентной светотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2010. — 25 с.
34. Робертон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии / пер. с англ. Л.Д. Шакиной. — М.: Медицина, 1998. — 520 с.