



Э.М. ШАКИРОВА, Л.З. САФИНА, Л.З. ШАКИРОВА, Т.И. САВИНКОВА, Д.Р. САЛМАНИДИНА

Казанская государственная медицинская академия

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.36-008.5-053.31

Структура отсроченных пролонгированных желтух новорождённых и тактика их лечения

Шакирова Эльза Мустафовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел. (843)236-96-88, e-mail: lz-safina@yandex.ru

Дана структура пролонгированных неонатальных желтух, рассмотрены дифференциальные подходы к лечению. Показано, что фенобарбитал может оставаться препаратом выбора при лечении этих желтух.

Ключевые слова: пролонгированная желтуха, структура гипербилирубинемий, алгоритм диагностики и лечения.

E.M. SHAKIROVA, L.Z. SAFINA, L.Z. SHAKIROVA, T.I. SAVINKOVA, D.R. SALMANIDINA

Kazan State Medical Academy

Kazan State Medical University

Structure of postponed prolonged jaundice in infants and tactics of treatment

The structure of prolonged neonatal jaundice was given, considered the differential approaches for treatment. It is shown that phenobarbital may be the drug of choice in the treatment of jaundice.

Keywords: prolonged jaundice, hyperbilirubinemia structure, diagnosis, treatment.

При обращении за консультативной помощью желтухи новорожденных занимают одно из ведущих мест в педиатрической практике. Несомненно, что за последние годы отмечается значительный их рост [1,2,3,4]. Как известно, самым опасным осложнением непрямой билирубинемии является развитие нейротоксического эффекта, приводящего к билирубиновой энцефалопатии с тяжелыми неврологическими осложнениями [5,6]. Справедливости ради следует отметить, что данное осложнение нехарактерно для отсроченных неонатальных желтух. Тем не менее, пролонгированные неонатальные желтухи могут сопровождаться не только повышенным неиммунным постнатальным гемолизом и нарушениями конъюгации, но также и явлениями умеренного, но длительного холестаза.

Согласно современным представлениям, холестаз – это не только следствие затруднения оттока желчи из-за механических причин, но и свидетельство нарушения секреции отдельных ее компонентов гепатоцитом (внутрипеченочный холестаз). Наиболее частой причиной неонатального холестаза является несоответствие между повышенной продукцией компонентов желчи и ограниченной способностью их выведения у новорождённых. Нарушения обмена билирубина при этом носят обратимый, транзиторный характер [5,7,8]. Неблагоприятное влия-

ние патологических факторов в период ранней неонатальной адаптации повышает риск развития и степень выраженности гипербилирубинемии у новорожденных детей. Важной задачей медицинского работника в период наблюдения за состоянием здоровья новорожденного ребенка является разграничение физиологических особенностей и патологических нарушений билирубинового обмена.

Поскольку физиологическая желтуха нередко встречается в периоде новорожденности, считаем необходимым очертить ее клинико-лабораторные критерии:

- появляется спустя 24–36 ч после рождения;
- нарастает в течение первых 3–4 дней жизни;
- начинает угасать с конца первой недели жизни;
- исчезает на второй–третьей неделе жизни.
- кожные покровы имеют оранжевый оттенок;
- общее состояние ребенка – удовлетворительное;
- не увеличены размеры печени и селезенки, обычная окраска кала и мочи.
- концентрация билирубина в пуповинной крови (момент рождения) – менее 51 мкмоль/л;

- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме;
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/час;
- максимальная концентрация общего билирубина на 3–4-е сут в периферической или венозной крови: ≤ 256 мкмоль/л у доношенных, ≤ 171 мкмоль/л у недоношенных детей;
- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции;
- относительная доля прямой фракции составляет менее 20%;
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.

Таблица 1.
Классическая классификация гипербилирубинемий у новорожденных

Гемолитические	ГБН, сфероцитоз, рассасывание гематом, полицитемия и др.
Конъюгационные	физиологические, «от грудного молока», желтухи Жильбера, Люцей-Дризкола, гипотиреоз и др.
Паренхиматозные	врожденный гепатит, обменные гепатозы и др.
Обструктивные	печеночная и внепеченочная атрезии, гипоплазия желчных ходов, синдром холестаза и др

Данная классификация, к сожалению, не всегда учитывает широкую палитру клинических данных и сложный характер патогенеза пролонгированных неонатальных желтух. Несомненно, особый интерес представляет стратификация желтух по уровню нарушения обмена билирубина и этапности этих изменений.

Выделяют четыре основных механизма развития патологической гипербилирубинемии:

- гиперпродукция билирубина за счет гемолиза;
- нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах;
- нарушение экскреции билирубина в кишечник;
- сочетанное нарушение конъюгации и экскреции.

В соответствии с этиологией гипербилирубинемии на первом этапе диагностики у новорожденных дифференцируют четыре типа желтух:

- 1) гемолитические,
- 2) конъюгационные,
- 3) механические,
- 4) печеночные.

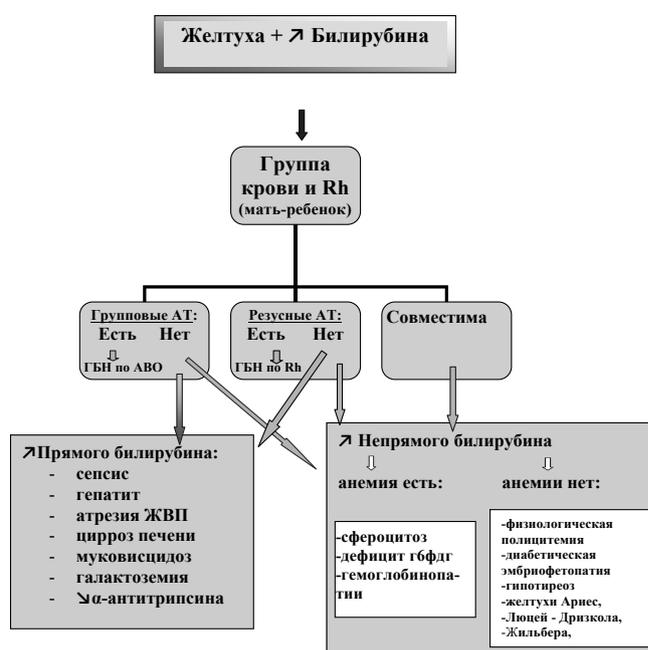
Наиболее часто в неонатологической практике встречаются конъюгационные желтухи. С точки зрения клинической целесообразности представляет большой интерес распределение желтух новорожденных по времени возникновения и её продолжительности. Так, желтухи, возникшие в первые часы жизни и заканчивающиеся стремительным гемолизом в первые 2-3 суток жизни, называют ранними (icterus praecox); чаще всего, это изоиммунизация по Rh и реже по ABO. Ранние желтухи требуют незамедлительной терапии, тактика их ведения на сегодня отработана и предусматривает превентивную и лечеб-

ную фототерапию, введение иммуноглобулина, а в отдельных неясных случаях — заменное переливание крови остаётся единственным эффективным средством борьбы с прогрессирующей гипербилирубинемией [9]. Желтухи, возникшие в конце 2-3 суток жизни, называют отсроченными (поздними). В данную группу следует отнести «физиологическую» желтуху новорожденных, которая, в отличие от других конъюгационных желтух, не бывает пролонгированной. Все прочие желтухи можно отнести к пролонгированным, т.к. их продолжительность составляет более 7-10 дней жизни, часть из них носит рецидивирующий характер. Сюда относятся врожденные гемолитические анемии наследственного генеза, а также гемолитические анемии, связанные с внутренними аномалиями эритроцитов.

Под нашим наблюдением находились 150 новорожденных, получивших стационарное лечение в детском отделении акушерской клиники, отделении патологии новорожденных и педиатрическом отделении РКБ №2 МЗ РТ, а также наблюдавшихся после выписки и обращавшихся амбулаторно в связи с пролонгированием или рецидивом желтухи (возраст от 0 до 4 мес. жизни). Наряду с оценкой клинического состояния, при дифференциальном диагнозе желтух у детей стационара использовался стандартный алгоритм диагностики, принятый в международной практике, включавший фракционное определение билирубина, Rh и групповых антител, мониторингирование анализов крови, пробу Кумбса, определение, АЛАТ и АСАТ, ГГТ, ЩФ (по показаниям), УЗИ печени и желчевыводящих путей. Кроме визуального мониторингирования желтухи, проводилось регулярное, с интервалами от 3 до 10-14 дней транскутанное мониторингирование билирубина по «Билитесту».

При диагностике желтух, начиная с раннего неонатального периода, нами использовался этапный алгоритм, предполагающий своевременную диагностику ГБН в акушерской клинике, а также отсроченный этап для исключения ряда серьезных нозологий, сопровождающихся желтухой.

Рисунок 1.
Алгоритм диагностики желтух



Дети с изоиммунизацией, обструкциями желчевыводящих путей и гепатитом, а также различными наследственными формами желтух исключались из данного исследования.



Таким образом, после проведения тщательного дифференциального диагноза нами были выделена группа детей ($n=104$) с транзиторными затяжными желтухами с относительно доброкачественным течением.

В структуре пролонгированных неонатальных желтух конъюгационная гипербилирубинемия была ведущим состоянием у 64 детей (61,5%), однако у 40 (38,5%) детей желтуха носила смешанный характер. Конъюгационно-гемолитическая гипербилирубинемия наблюдалась у 26 детей (25,0%), конъюгационно -холестатическая - у 12 (11,5%), конъюгационно — паренхиматозная — у 8 (7,7%). В последнем случае речь шла только о функциональных транзиторных нарушениях печени, т.е. отсутствии признаков цитолиза.

Таким образом, этиологически наблюдаемые желтухи были связаны чаще всего с нарушением конъюгации билирубина или (и) с разрушением «избытков» гемоглобина у детей, родившихся с относительной полицитемией или наличием кефалогематом, т.е. гемолиз у них носил неиммунный характер. Практически все дети имели в анамнезе хроническую гипоксию плода, постгипоксическую ишемию I-II степени, признаки морфо-функциональной незрелости и задержки внутриутробного развития.

Несмотря на относительно благоприятный прогноз, пролонгированные конъюгационные желтухи доставляли немало волнений не только родителям, но и участковым педиатрам, что заставляло повторно после выписки обращаться за консультативной помощью.

Пик обращаемости в амбулаторной практике приходился при данном виде желтух на 14 – 21 день жизни, продолжительность желтух была не более 45-70 дней. Физическое развитие детей при этом не страдало, симптомы интоксикации клинически не проявлялись. Пик обращаемости по сезону – 52 ребенка (50%) приходился на весенний период.

Таким образом, данные желтухи следует сегодня рассматривать как мультифакториальные состояния и, в известной степени, как симптоматические в рамках «промышленного» синдрома плода, сопровождающегося хронической гипоксией, незрелостью (в первую очередь печени) и конкурентным отношением экзотоксикантов к конъюгации билирубина у незрелых новорожденных, особенно в паводковый период.

Поскольку пик гипербилирубинемии совпадал также с пиком лактации, не исключалось сочетание вышеперечисленных причин с особенностями состава грудного молока у части женщин как экзогенного (загрязнение окружающей среды), так и эндогенного характера (синдром Ариас и Люцей–Дризкола). К сожалению, определение ингибиторов глюкуронилтрансферазы и биологического состава грудного молока в клинической практике нереально. Таким образом, диагностические заключения по данным нозологическим формам могут носить лишь предположительный характер. В последнее время не исключается вклад в развитие желтухи прогестеронового эффекта у части женщин. Временный отказ от грудного кормления на 2-3 дня служит, по данным литературы, диагностикой *ex juvantibus*, но не пользуется популярностью ни у врачей, ни у кормящих женщин.

Таким образом, неонатальные желтухи не всегда укладываются в общепринятую классическую классификацию, что важно с практической точки зрения, т.к. требует в каждом случае также и дифференцированную тактику комбинированной терапии.

В условиях стационара пролонгированные неонатальные желтухи разрешались в течение 14-20 дней на фоне оптимального температурного режима, нормализации стула, инфузионной (по показаниям) и фототерапии, а также назначения фенобарбитала в дозе 3 мг/кг массы в сутки 5-7 дневным курсом. Характерно, что назначение антигипоксантов и сосуди-

стых препаратов в комплексном лечении постгипоксической ишемии ЦНС у этих детей способствует и более быстрому разрешению желтухи, что, вероятно, связано и с купированием синдрома постгипоксической ишемии печени, что подтверждалось преимущественным транзиторным увеличением АСАТ и функциональными нарушениями данного органа.

В последнее время ведётся большая дискуссия по поводу целесообразности назначения фенобарбитала при желтухах новорожденных. Основным аргументом противников такой терапии является признание факта, что индукция ферментов достигает эффективного значения к концу второй недели жизни, когда снижается риск билирубиновой энцефалопатии [1,7,10]. Мы считаем, что фенобарбитал действительно должен быть исключён в настоящее время из стандарта профилактики и лечения ранних неонатальных желтух, тем более иммунного генеза.

В основе профилактики билирубиновой энцефалопатии при данных желтухах, как говорилось выше, доказана эффективность фототерапии, введение внутривенного иммуноглобулина, и только при неэффективности данных профилактических мероприятий – заменное переливание крови (ЗПК) остается тактикой вынужденного и единственного выбора.

Более того, принимая во внимание дезагрегантные свойства фенобарбитала, он опасен при геморрагическом синдроме новорожденных, нередко сопровождающих тяжёлые формы ГБН в раннем неонатальном периоде. Тем не менее, учитывая гетерогенность неонатальных желтух, при пролонгированных конъюгационных неонатальных желтухах использование данного препарата способствует сокращению продолжительности желтухи благодаря более быстрым темпам его снижения. Хорошо известно, что фармакодинамическим эффектом фенобарбитала является выраженная способность индуцировать биосинтез в гепатоцитах цитохрома P-450 и глюкуронил-трансфераз [11].

В то же время, как показывает широкая клиническая практика, только амбулаторное наблюдение за ребенком и визуальное мониторирование пролонгированных конъюгационных желтухи без использования каких – либо лечебных мероприятий, отсрочивает исчезновение желтухи и способствует ее более длительному сохранению. Немаловажно и то, что нередко и родители ребенка также высказывают неудовлетворенность такой ситуацией. В связи с этим подбор альтернативных подходов для коррекции данного вида гипербилирубинемии является актуальным.

На материале более чем 20-летнего опыта стационарного лечения неонатальных желтух с использованием фенобарбитала в комплексной терапии нами были выделены две группы новорожденных по 10 в каждой группе (получавшие и не получавшие фенобарбитал). Подбор осуществлялся по типу пара-копий (идентичность перинатального анамнеза, массаростовых показателей, зрелости и сопутствующей патологии). Обследованные дети были доношенными, от 1–3-х одноплодной беременности. Течение настоящей беременности было отягощено: угрозами прерывания – у 6-ти женщин (30%), гестозами второй половины беременности – у 3-х женщин (15%), заболеваниями половых органов страдали 8 женщин (40%), 2 женщины (4%) во время настоящей беременности получали гормональное лечение в связи с АФС, острые респираторные инфекции во время данной имели 10 женщин (50,0%), обострение хронических заболеваний (хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит) отмечались у 5 (25%) женщин. Профвредности (работа на химическом производстве, частый контакт с респираторными инфекциями) были зафиксированы у 2-х женщин (4%), аборт в анамнезе имели 6 (30%) женщин. Течение родов было следующим: роды через естественные

родовые пути – у 12 женщин (60%), операция кесарева сечения отмечались у 8 (40%), в 4 (20%) случаях имел место факт родостимуляции, что также могло служить предпосылкой для развития гипербилирубинемии у детей.

Хроническую гипоксию плода и последующую транзиторную ишемию ЦНС I ст. имели 8 детей (40%). Признаки морфофункциональной незрелости отмечались у 14 детей (75%). Внутритробную инфицированность без клинической манифестации имели 6 детей (30%). Случаи изоиммунизации по ABO-системе и Rh-фактору, а также манифестной внутритробной инфекции, исключались из исследования.

Таблица 2.
Мониторирование ТБИ по «Билитесту»

Возраст/группа	10-14 дней	28-35 дней	2,5-3 мес.
	Билирубин в у.е.		
I (без фенobarбитала)	229,5 ± 8,7	106,3 ± 8,3	48,4 ± 2,5
II (с фенobarбиталом)	231,1 ± 1,8	65,3 ± 3,3	33,5 ± 3,1
	p>0,05	p<0,005	p<0,01

Из обследованных детей 12 вскармливались только грудным молоком (грудь матери «по требованию»), 4 – находились на смешанном типе вскармливания и только 4 – на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями.

Согласно наблюдениям участковых педиатров и самих матерей, желтушность кожи и слизистых после выписки из родильного дома: не меняла своей интенсивности – у 12 детей (50,0%), несколько уменьшилась – у 5 детей (20,8%), уменьшилась и вновь проявилась более интенсивно у 6 детей (25%).

Все дети получали традиционное лечение гипербилирубинемии, включая фототерапию. Цель инфузионной терапии – предотвращение нарушений водного баланса и дезинтоксикация. Основой инфузионной терапии являлась 5% глюкоза, к которой добавлялись мембраностабилизаторы (эссенциале), кардиотрофики и препараты, улучшающие микроциркуляцию и обладающие антигипоксическим эффектом (рибоксин, цитофлавин).

Энтеросорбенты (смекта, карболен) включались в терапию с целью прерывания печеночно-кишечной циркуляции билирубина, как вспомогательный, но не основной метод лечения. Хофитол применялся нами при наличии признаков холестаза. Следует отметить, что новорожденные не получали лекарственных препаратов, способных вызвать гепатотоксический эффект.

Поскольку подавляющее большинство детей с отсроченными желтухами, как правило, не требуют госпитализации, а фенobarбитал является «учетным препаратом», то тактика ведения желтух новорожденных с использованием фенobarбитала не всегда приемлема в амбулаторной практике и служит относительным показанием к госпитализации с учётом желания родителей непременно уточнить характер желтухи и ускорить её лечение. Важно отметить, что курс лечения фенobarбиталом не превышал 5 дней, а доза препарата составляла 3 мг/кг веса на два приема в сутки. При такой методике назначения препарата исключаются такие побочные эффекты терапии, как угнетение дыхательного центра, «люминаловый рахит» и депривация ребенка.

Для контроля за эффективностью терапии использовался транскутанный билирубиновый индекс (ТБИ), выражающийся в условных единицах (у.е.). Учитывая, что «Билитест» не дает возможность однозначно судить об уровне билирубина в крови, при ТБИ, превышающем 27-30 у.е., проводился обязательный дифференциальный диагноз с желтухами другой этиологии по алгоритму и они не включались в основную группу.

Как видно из таблицы, при исходно одинаково высоких данных билирубина по «Билитесту» темпы его падения были достоверно выше в основной группе, а к 3 мес. возрасту в контрольной группе уровень билирубина оставался повышенным; у детей, получавших фенobarбитал (основная группа), он снижался интенсивно и был практически идентичен нормальным значениям, приводимым в литературе. Нами высчитывался коэффициент посуточного падения билирубина, аналогичный почасовому приросту, используемому в раннем неонатальном периоде. Посуточное падение билирубина было выше аналогичного в контрольной группе в полтора раза, что указывает на конъюгационный характер желтухи.

Таким образом, транзиторные пролонгированные неонатальные желтухи конъюгационного генеза занимают ведущее место в структуре неонатальных желтух, требуют клинического мониторинга наблюдения и неинвазивных подходов к мониторингу уровня билирубина, а также неинвазивных методов лечения с контролем посуточного падения. Фенobarбитал может оставаться не только препаратом выбора при лечении пролонгированных желтух, но его применение может служить диагностическим тестом, указывающим на конъюгационный характер желтухи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатальные желтухи. Пособие для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2004. — 52 с.
2. Анастасевич Л.А., Симонова Л.В. // Леч. Врач. — 2006. — № 10. — С. 33-38.
3. Дегтярев Д.Н., Иванова А.В., Сигова Ю.А. Синдром Криглера-Найяра // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 4. — С. 44-48.
4. Finegold M.J. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology // Clin. Liver. Dis. — 2002. — Vol. 6, № 2. — P. 421-54
5. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. — Петрозаводск: ИнтелТех, 2004. — 424 с.
6. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — М.: Медпрактика-М, 2003.
7. Актуальные проблемы неонатологии / Под ред. Н.Н. Володиной. — М.: ГЭОТАР, 2004.
8. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. Лекция для врачей. — М., 2003. — 75 с.
9. Володин Н.Н., Антонов А.Г., Ароскинд Е.В., Байбарина Е.Н. и соавт. Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 6. — С. 9-18.
10. Волянюк Е.В., Кузнецова А.В. Тактика педиатра при неонатальной желтухе // Практическая медицина. — 2009. — № 7. — С. 13-15.
11. Ito T., Katagir C., Ikeno S., Takahashi H., Nagata N. and Terakawa N. Phenobarbital Following Phototherapy for Crigler-Najjar Syndrome Type II with Good Fetal Outcome // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2001. — Vol. 27. — P. 33-35.