

Новые подходы к диетической коррекции синдрома срыгиваний у детей // Педиатрия. – 1999. – №1. – С. 60.

4. Конь И. Я., Шилина Н. М., Сорвачева Т. Н. и др. // Вопросы диетологии. – 2005. – Т. 3, № 5. – С. 38–40.

5. Мельник В. М., Батанова Т. А. // Вопросы диетологии: Матер. конгресса детских гастроэнтерологов. – 2006. – Март. – С. 26–28.

6. Хавкин А. И., Жихарева Н. С., Ханакеева З. К. //

Терапевтическая гастроэнтерология. – М., 2003. – С. 59–62.

7. Хорошева Е. В. Алиментарная коррекция синдрома срыгиваний у детей первого года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 26 с.

8. Nelson S. P., Chen E. H., Syniar G. M., et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1997. – № 151 (6). – P. 569–572.

УДК 616.36–008.5–053.31

## ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

С. И. Ергиева

Кафедра педиатрии и неонатологии ФУВ ВолГМУ

В лекции освещаются вопросы дифференциальной диагностики желтух у новорожденных. Описаны физиологические и патологические причины гипербилирубинемий, своевременная диагностика которых определяет правильную тактику ведения и лечения детей.

*Ключевые слова:* новорожденные, гипербилирубинемия, желтуха.

## NEONATAL JAUNDICE

S. I. Ergieva

*Abstract.* The paper deals with differential diagnosis of jaundice in neonatal infants. It describes both the physiological and pathological causes of hyperbilirubinemia, whose timely diagnosis determines a correct policy of management and treatment of children.

*Key words:* neonates, hyperbilirubinemia, jaundice.

Согласно данным литературы, в периоде ранней неонатальной адаптации желтуха выявляется у 50–60 % доношенных и у 70–90 % недоношенных детей.

Желтуха в периоде новорожденности может быть обусловлена как физиологическими, так и патологическими причинами.

*Физиологическая желтуха* появляется спустя 24–36 ч. после рождения, нарастает в течение 3–4 дней, после чего начинает постепенно угасать, полностью исчезая к концу 2-й – началу 3-й недели жизни. Кожные покровы при физиологической желтухе имеют оранжевый оттенок. При этом желтуха обусловлена неконъюгированным билирубином (относительная доля прямой фракции составляет менее 10 %), а максимальная концентрация общего билирубина в сыворотке крови не превышает 171 мкмоль/л у недоношенных и 256 мкмоль/л у доношенных новорожденных.

Предпосылками к повышению сывороточной концентрации билирубина у здоровых новорожденных детей являются следующие физиологические особенности их организма:

1. Примерно 75 % билирубина образуется из гемоглобина крови. У новорожденных детей по сравнению со здоровыми взрослыми имеется относительно большее количество гемоглобина в пересчете на единицу массы тела (за счет относительной гиповолемии и полицитемии). По-

мимо этого, у новорожденных отмечается относительно меньшая устойчивость клеточных мембран и, как следствие, более низкая продолжительность жизни эритроцитов. Благодаря этому в организме здорового новорожденного образуется около билирубина 6–10 мг/кг/сут., что в 2–2,5 раза превышает аналогичный показатель у здоровых взрослых (3–4 мг/кг/сут.).

2. Естественный изомер билирубина, образующийся в клетках макрофагальной системы, хорошо растворим в липидах, но плохо растворим в воде. У здоровых взрослых весь образующийся в организме билирубин транспортируется в кровь в составе альбумин-билирубинового комплекса. У новорожденных детей, в отличие от здоровых взрослых, в крови присутствует большое количество субстратов, конкурирующих с билирубином за химическую связь с альбумином. Наряду с относительной гипоальбуминемией, это является предпосылкой для проникновения билирубина из крови в ткани и возникновения желтухи.

3. Высвобождение билирубина из комплекса с альбумином происходит в печени. Путем активного транспорта через синусоидальную клеточную мембрану билирубин из крови проникает в цитоплазму гепатоцита, где связывается Y- и Z-протеинами и транспортируется в гладкий эндоплазматический ретикулум. Там, под влиянием фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтранс-

феразы, происходит конъюгация билирубина с молекулами глюкуроновой кислоты, в результате чего образуется моноглюкуронид билирубина. В этой форме билирубин транспортируется через канальцевую мембрану гепатоцитов в желчные капилляры. У новорожденных детей по сравнению со здоровыми взрослыми активность всех ферментных систем, ответственных за транспортировку, конъюгацию и экскрецию билирубина, резко снижена. В частности, активность уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы при рождении составляет не более 5 % от уровня взрослого. "Созревание" ферментных систем происходит в течение всего неонатального периода. Однако даже к концу первого месяца жизни активность данного фермента составляет не более 50–75 % от уровня взрослых. Все это, наряду с повышенным образованием билирубина, предрасполагает к накоплению его неконъюгированной фракции в сыворотке крови.

4. В процессе транспортировки из гепатоцита в желчный капилляр к молекуле конъюгированного билирубина присоединяется вторая молекула глюкуроновой кислоты, в результате чего образуется водорастворимый диглюкуронид билирубина. С током желчи диглюкуронид билирубина выводится в просвет двенадцатиперстной кишки. В связи с физико-химическими особенностями желчи новорожденного скорость поступления конъюгированного билирубина в кишечник значительно замедлена. У взрослого человека билирубин лишен возможности обратного всасывания из кишечника в кровь. Под влиянием облигатной микрофлоры происходит дальнейшая трансформация билирубина, в результате которой образуется стеркобилин, удаляемый из организма. У ребенка в первые дни жизни эти процессы существенно нарушены. До 25 % билирубина диглюкуронида под влиянием фермента бета-глюкуронидазы расщепляется в кишечнике, в результате чего высвободившийся билирубин всасывается обратно в кровь.

5. Желтухи более выражены при позднем (позже суток) отхождении мекония, голодании, переохлаждении ребенка.

Физиологическая желтуха не оставляет последствий для ребенка, она безопасна и не требует лечения.

Любые отклонения от нормального течения физиологической желтухи (более раннее или более позднее ее появление, длительное сохранение, волнообразное течение), появление бледности или зеленоватого оттенка кожных покровов, увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови, относительное увеличение уровня прямой фракции билирубина должны рассматриваться как признаки патологии.

Гипербилирубинемия, при которой относи-

тельная доля неконъюгированного (непрямого) билирубина в сыворотке крови составляет более 80–90 % в неонатологии принято обозначать термином "непрямая гипербилирубинемия", случаи, при которых относительная доля конъюгированного (прямого) билирубина превышает 20 %, – термином "прямая гипербилирубинемия".

#### **Непрямая гипербилирубинемия.**

Существуют три различных механизма развития непрямой гипербилирубинемии: гиперпродукция билирубина, нарушение конъюгации билирубина и увеличение реабсорбции билирубина в кишечнике.

Основной причиной *гиперпродукции билирубина* у новорожденных является усиленный гемолиз. Для гемолитических желтух характерно увеличение печени и селезенки в результате интенсивного гемолиза эритроцитов, возможно развитие геморрагического синдрома, но окраска мочи и кала при этом типе желтух остается неизменной. У детей с гемолитическими желтухами наблюдается гиперрегенераторная анемия (в клиническом анализе крови отмечается уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина, повышается количество ретикулоцитов), нередко снижается концентрация общего белка в сыворотке крови.

Чаще всего причиной гемолиза в раннем неонатальном периоде является несовместимость крови матери и ребенка по эритроцитарным антигенам. В этом случае используют термин "*гемолитическая болезнь новорожденного*". Характерной особенностью желтухи при данном состоянии является ее возникновение в первые 24 ч жизни. Желтуха, связанная с гемолизом, может возникнуть также при остром течении ряда врожденных инфекций (цитомегалии, герпесе, краснухе, токсоплазмозе, сифилисе, листериозе) или быть признаком развития неонатального сепсиса. Более редко в неонатальном периоде выявляются семейные гемолитические анемии (микросфероцитарная анемия Минковского–Шоффара), эритроцитарные энзимопатии (дефект глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексокиназы) и гемоглобинопатии (дефекты структуры и синтеза глобина или гема), сопровождаемые желтухой.

К другим (не гемолитическим) причинам гиперпродукции билирубина следует отнести выраженную неонатальную полицитемию (повышение показателя гематокрита в венозной крови более 70 %), синдром заглоченной крови, массивные кровоизлияния (в том числе обширные кефалогематомы).

*Нарушение конъюгации билирубина.* Этот механизм нарушения обмена билирубина у новорожденных детей регистрируют наиболее часто и объединяют термином "конъюгационные желтухи".

Для конъюгационных желтух типично начало заболевания в возрасте более 24 часов жизни за счет повышения уровня непрямой фракции билирубина, отсутствие гепато- и спленомегалии, анемии и ретикулоцитоза, обычная окраска кала и мочи.

К основным причинам нарушения конъюгации билирубина относят:

1) поступление в кровь ребенка (от матери во время родов или через грудное молоко, или в результате непосредственного лечения новорожденного) лекарственных препаратов, конкурирующих с билирубином за глюкуронилтрансферазу (окситоцина, оксациллина, цефалоспоринов и др.);

2) замедленное "созревание" фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы у недоношенных и незрелых новорожденных (в том числе при врожденном гипотиреозе и при сахарном диабете у матери);

3) поступление при грудном вскармливании в кровь ребенка субстратов, конкурентно ингибирующих глюкуронилтрансферазу печени (желтуха от материнского молока);

4) наследственно обусловленные дефекты синтеза фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (синдромы Жильбера Криглера-Найра типов 1, 2).

#### **Прямая гипербилирубинемия.**

Нарастание интенсивности желтухи, ее зеленоватый оттенок, наряду с увеличением размеров печени, появлением ахолии стула и темного цвета мочи, свидетельствуют о нарушении экскреторной функции гепатобилиарной системы – неонатальном холестазае. Лабораторным подтверждением данного синдрома служит повышение содержания в крови прямой фракции билирубина более чем на 15–20 % от уровня общего, увеличение концентрации холестерина, бета-липопротеидов, желчных кислот, а также ферментов щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы. Транзиторная прямая гипербилирубинемия в период новорожденности может быть обусловлена морфофункциональными особенностями печени и желчных протоков, характеризующимися высоким уровнем синтеза желчных кислот и незрелостью их печеночно-кишечной циркуляции. Неонатальный холестаз может быть одним из проявлений заболеваний печени и желчных протоков, а также следствием совокупности неспецифических патологических факторов перинатального периода, т. е. иметь внепеченочное происхождение.

В структуре внепеченочных причин формирования неонатального холестаза ведущее место занимают состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии или ишемии гепатобилиарной системы, гипоперфузией желудочно-кишечного тракта, стойкой гипогликемией, метаболическим ацидозом и застойной сердечно-сосудистой

недостаточностью. Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы может быть обусловлено повышенным содержанием билирубина при гемолитической болезни новорожденных вследствие значительного изменения коллоидных свойств желчи, повышения ее вязкости, а в ряде случаев – непосредственного токсического действия билирубина на мембраны гепатоцитов и митохондрии клеток. Важное место занимают системные и локализованные бактериальные инфекции, запускающие синтез и экскрецию сложного каскада медиаторов воспаления купферовскими клетками, а также гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов, что оказывает непосредственное влияние на образование и экскрецию желчи. Лечебные мероприятия, проводимые новорожденным в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, включают потенциально гепатотоксичные лекарства, полное парентеральное питание, которые также способствуют нарушению функционального состояния гепатобилиарной системы.

Развитие холестаза чаще отмечается у недоношенных новорожденных при одновременном действии нескольких патологических и ятрогенных факторов на функцию печени и состояние желчных протоков. Характерной особенностью неонатального холестаза, обусловленного внепеченочными причинами, является его зависимость от тяжести и длительности патологических состояний перинатального периода и действия ятрогенных факторов. По мере улучшения общего состояния ребенка и разрешения основного заболевания в большинстве случаев отмечается обратное развитие холестаза. Однако остаточные его явления могут сохраняться в течение длительного времени – до 6–8 мес. жизни. Диагноз неонатального холестаза является правомочным только при исключении патологии гепатобилиарной системы.

Заболевания гепатобилиарной системы могут быть обусловлены преимущественным поражением гепатоцитов, а также внутри- и внепеченочных желчных протоков.

Основными причинами при первичном вовлечении в патологический процесс гепатоцитов являются инфекционные и токсические поражения печени, реже встречаются метаболические и эндокринные нарушения.

Основные проявления преимущественного поражения гепатоцитов инфекционного, токсического и метаболического генеза:

- раннее появление желтухи и волнообразный характер желтушного синдрома;
- увеличение печени и селезенки;
- раннее появление геморрагического синдрома;
- непостоянная ахолия стула;
- темно-желтый цвет мочи;
- биохимический синдром холестаза (повы-

(23)

шение уровня прямого билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, желчных кислот, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы в крови);

повышение активности аланин- и аспартат-аминотрансминаз при их отношении  $>1$ ;

нарушение синтетической функции печени (снижение содержания альбумина, фибриногена, протромбинового индекса в крови);

визуализация желчного пузыря при ультразвуковом исследовании.

Основные клинические проявления преимущественно поражения желчевыводящих протоков:

желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком;

увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки;

темный цвет мочи, обесцвеченный стул;

высокий уровень прямого билирубина в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, содержания холестерина и других маркеров холестаза;

отсроченное, умеренное повышение активности аланин- и аспартатаминотрансфераз при их отношении  $<1$ ;

нормальные показатели синтетической функции печени (уровень альбумина, фибриногена, протромбиновый индекс в крови);

удовлетворительное общее состояние в периоде новорожденности и в первые месяцы жизни.

В зависимости от уровня поражения принято выделять внутри- и внепеченочный холестаз. Отличительной особенностью внутривнутрипеченочного холестаза являются непостоянный характер ахолии стула и визуализация желчного пузыря при ультразвуковом исследовании, тогда как типичным признаком внепеченочного холестаза служит постоянная ахолия и отсутствие визуализации желчного пузыря при эхолокации.

*Внутрипеченочный холестаз* отмечается при синдроме Адажиля, несиндромальной форме гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков, перинатальном склерозирующем холангите, муковисцидозе. Кроме того, аномалии желчных путей могут сочетаться с другими пороками развития при трисомии хромосомы 13, 18, 21.

Поражение внепеченочных желчных протоков лежит в основе их атрезии, реже наблюдается при кистах, желчных камнях и желчных пробках общего желчного протока.

Профилактика:

1. Снижение уровня билирубина в кишечно-печеночной циркуляции.

2. Подавление образования билирубина (синтетические металлопорфирины, в которых центральное железо замещается другими металлами, ограничивают образование билирубина посредством ингибирования гемоксигеназы).

## Лечение

*Фототерапия* остается стандартным методом оказания помощи при лечении гипербилирубинемии у младенцев на протяжении четырех десятилетий. Результативная фототерапия быстро снижает концентрацию билирубина в сыворотке крови. Фактором, замедляющим удаление билирубина при фототерапии, является образование люмирубина, воднорастворимого вещества. Скорость образования люмирубина определяется двумя факторами: спектром и общей дозой излучения. Таким образом, более эффективными для достижения результата снижения уровня гипербилирубинемии являются лампы голубого света. Доза облучения зависит от мощности света и расстояния от лампы до младенца. Для стандартной фототерапии используется восемь флуоресцентных ламп белого света, которые обеспечивают излучение  $6-12 \text{ mW/cm}^2$ . Фиброоптические покрытия имеют маленькую эффективную площадь поверхности, но генерируют немного тепла и поэтому могут устанавливаться ближе к младенцу (25–50 см). Интенсивная фототерапия может избавить от необходимости в заменном переливании крови. Например, фототерапия (излучение  $11-14 \text{ mW/cm}^2$ ) и кормление по требованию либо молочной смесью, либо грудным молоком снизили концентрации билирубина в сыворотке крови более чем на  $171 \text{ мкмоль/л}$  в течение 2–5 часов у четырех младенцев, которые поступили в больницу с концентрациями билирубина  $513 \text{ мкмоль/л}$  или выше. Тем не менее, неврологический статус этих младенцев не изучался, поэтому ничего определенного о безопасности этой практики сказать нельзя. В настоящее время большое количество новорожденных лечат фототерапией в дозе ниже оптимального терапевтического диапазона, зато такое лечение является безопасным, а результативность его можно повысить путем увеличения облучаемой площади тела и интенсивности светового излучения.

Для лечения фототерапией младенцев помещают (по возможности без одежды) под излучатель света, при этом глаза новорожденных и половые органы у мальчиков должны быть защищены. Температурный и гидрационный статус мониторируются. При подозрении на обезвоживание внутривенно вводятся жидкости. В остальных случаях младенец получает жидкости лишь перорально. Фототерапию можно прерывать на один-два часа для возможности посещения семьей и кормления.

Момент начала фототерапии определяется гестационным возрастом младенца и причиной возникновения желтухи. Доношенных детей при отсутствии гемолиза следует лечить в соответствии с методическими рекомендациями Американской академии педиатрии [2] при определенной

пороговой концентрации билирубина в сыворотке крови в зависимости от возраста младенца:

1) 257 мкмоль/л в возрасте 25–48 часов после рождения;

2) 308 мкмоль/л в возрасте 49–72 часов после рождения;

3) 342 мкмоль/л в возрасте 72 часов или более после рождения.

Фототерапию можно прекратить, когда концентрация билирубина в сыворотке крови снизится примерно на 68–86 мкмоль/л.

*Заменное переливание крови* было первым успешным методом лечения тяжелой формы желтухи новорожденного, однако среди опубликованных данных содержатся сведения о многочисленных осложнениях заменного переливания, включая такие, как тромбоцитопения, тромбоз портальной вены, некротизирующий энтероколит, электролитический дисбаланс, некротизирующий энтероколит. Таким образом, заменное переливание крови следует назначать младенцам с гемолизом, у которых интенсивная фототерапия оказалась неэффективной, или у которых, судя по скорости повышения концентраций билирубина в сыворотке крови, эта концентрация, по-видимому, может достигнуть 428 мкмоль/л в течение 48 часов. Оптимизация использования фототерапии может снизить необходимость использования заменного переливания крови.

#### *Фармакологические методы лечения*

В настоящее время в большинстве клиник всего мира почти отказались от использования лекарств для лечения желтух новорожденного. Оказалось, что некоторые из лекарств, которые ранее применялись, даже усиливают желтуху или риск повреждения нервной системы (аскорбиновая кислота, альбумин). Применение других бесполезно (желчегонные травы, аллохол, витамины группы В). Эффективность третьих точно не доказана (смекта, активированный уголь). Четвертые не прошли длительного испытания

у новорожденных (карсил, эссенциале, Лив-52). В некоторых больницах применяют т. н. "капельницы", когда вводят большой объем жидкости за короткое время в вену головы новорожденного. Такая водная нагрузка не является физиологичной и не имеет преимуществ перед введением жидкости естественным путем. Риск такого вмешательства не всегда оправдан. Предпочтительнее, если возможно, вводить жидкость через рот (с кормлением или допаиванием).

С середины 1960-х гг. с целью повышения уровня связывания и выведения билирубина использовался фенобарбитал. Однако он не оказывает немедленного эффективного действия. Фенобарбитал уменьшает окислительный метаболизм билирубина в нервных тканях, что вызывает предположение о повышенном риске нейротоксических эффектов.

Таким образом, *в целях профилактики патологической желтухи* можно рекомендовать:

тщательный сбор анамнеза для выявления информации по факторам риска;

проведение анализа на билирубин в сыворотке крови в ранние сроки;

проведение анализов для исключения гемолиза;

раннее прикладывание к груди новорожденных и частый докорм грудным молоком или молочной смесью для предотвращения обезвоживания.

Концентрация билирубина в сыворотке крови является показателем возможных нейротоксических эффектов и должна оцениваться в контексте общего состояния младенца.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Володин И. Н., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н. // Перинатология и неонатология. – 2004. – № 5. – С. 18–23.
2. Phyllis A. Dennery, Daniel M. D., Seidman S. M. D., et al. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, № 89. – P. 581–590.