

УДК 616.36-008.5-053.3

ЮЛИШ Е.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## СИНДРОМ ЖЕЛТУХИ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

*Резюме.* В работе представлены механизмы развития синдрома гипербилирубинемии у новорожденных, ее клинико-лабораторные проявления и методы лечения. Рассмотрено действие отечественного препарата урсодеооксихолиевой кислоты Укрлив суспензия.

*Ключевые слова:* новорожденные, желтуха, урсодеооксихолиевая кислота.

Одним из наиболее часто встречаемых синдромов, как физиологических, так и патологических, являются желтухи — желтушное прокрашивание кожи и слизистых оболочек, что обычно свидетельствует о гипербилирубинемии. Так, на первой неделе жизни желтуха встречается у 25–50 % доношенных и у 70–90 % недоношенных новорожденных [1]. Причин развития желтухи у новорожденного множество — с гипербилирубинемией связывают более 50 заболеваний, при которых наблюдается желтушное окрашивание кожи и слизистых. У взрослых видимая желтуха отмечается при уровне билирубина более 30–35 мкмоль/л, у новорожденных — свыше 70 мкмоль/л.

Хотя желтухи периода новорожденности встречаются достаточно часто, проведение неотложных лечебных мероприятий является необходимым в отдельных случаях. В первую очередь это касается гипербилирубинемии, связанной с высоким уровнем в крови непрямого билирубина, являющегося нейротоксическим ядом и при определенных условиях (недоношенность, гипоксия, гипогликемия, длительная экспозиция и т.д.) вызывающего тяжелое специфическое поражение подкорковых ядер и коры головного мозга — билирубиновую энцефалопатию [2, 3].

Большая часть билирубина образуется при распаде гемоглобина — до 75 %, остальная часть образуется из миоглобина и некоторых ферментов. Образующийся при этом изомер билирубина — не прямой свободный билирубин — хорошо растворим в липидах и плохо — в воде. В крови он связывается с альбумином, благодаря чему в ткани поступает не более 1 % образующегося билирубина. Одна молекула альбумина связывается

с двумя молекулами билирубина, и образованный комплекс попадает в печень, где билирубин путем активного транспорта проникает в цитоплазму печеночных клеток, связывается с протеинами и транспортируется в эндоплазматический ретикулум. Там он под влиянием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы связывается с глюкуроновой кислотой с образованием моноглюкуронидбилирубина, который, проходя через цитоплазматическую мембрану в желчные капилляры, присоединяет вторую молекулу билирубина с образованием диглюкуронидбилирубина — уже связанного билирубина. Данный конъюгированный билирубин (прямой) в отличие от непрямого 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, где под действием кишечной микрофлоры происходит его дальнейшая трансформация в стеркобилин, выводящийся с калом.

Обмен билирубина у новорожденного значительно отличается от такового у взрослого человека. Это связано с относительно большим количеством гемоглобина на единицу массы тела, умеренным гемолизом эритроцитов даже в нормальных условиях, сниженным уровнем печеночных ферментов и протеинов. Особенно резко в первые сутки жизни, даже у доношенного новорожденного, снижена активность уридиндифосфатглюкуронилтрансфе-

© Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

разы, составляющая не более 5 % от активности у взрослых.

Полное становление ферментных систем печени происходит к 1,5–3,5 месяца жизни, при этом морфофункциональная незрелость, эндокринные расстройства (гипотиреоз, повышение в женском молоке прогестерона), нарушения углеводного обмена (гипогликемия), наличие сопутствующей инфекционной патологии существенно удлиняют сроки становления ферментных систем печени. Процессы выведения билирубина также несовершенны, с чем связана повышенная кишечная реабсорбция билирубина. Заселение кишечника новорожденного нормальной кишечной микрофлорой резко сокращает количество билирубина, всасывающегося из кишечника, и способствует нормализации процессов его выведения.

Все желтухи принято делить по уровню блока билирубинового обмена:

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

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

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

Сегодня в неонатологии используется патогенетическая классификация желтух новорожденных [4], согласно которой выделяют:

- желтухи, обусловленные повышенной продукцией билирубина (гемолитические): гемолитическая болезнь новорожденных, полицитемический синдром, синдром заглоченной крови, кровоизлияния, лекарственный гемолиз (передозировка витамина К, окситоцина, применение сульфаниламидов и др.), наследственные формы эритроцитарных мембрано- и ферментопатий, гемоглобинопатии;

- желтухи, обусловленные пониженным клиренсом билирубина гепатоцитами (конъюгационные): наследственно обусловленные синдромы Жильбера, Криглера — Найяра I и II типов, Ариаса, нарушения обмена веществ (галактоземия, фруктоземия, тирозиноз, гиперметионинемия и др.), нарушение конъюгации билирубина при пилоростенозе, высокой кишечной непроходимости, применении некоторых лекарственных средств;

- желтухи, обусловленные нарушением эвакуации конъюгированного билирубина с желчью по желчным путям и кишечнику (механические): аномалии развития желчевыводящих путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Эдвардса, Аладжилля), семейные холестазы Байлера, Мак-Элфреша, синдромы Ротора и Дубина — Джонсона, муковисцидоз,  $\alpha$ 1-антитрипсиновая недостаточность, синдром сгущения желчи, сдавление желчевыводящих путей опухолью, инфильтратами и др.;

- смешанного генеза: сепсис, внутриутробные инфекции.

О патологическом характере желтухи у новорожденного свидетельствуют: появление желтухи в первые сутки жизни, уровень билирубина более 220 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина более 5 мкмоль/л (более 85 мкмоль/л в сутки), длительность ее более 14 дней, волнообразное течение заболевания, появление желтухи после 14-го дня жизни.

Для конъюгационной желтухи характерно:

- появление на 3-и сутки жизни;
- отсутствие увеличения печени и селезенки;
- отсутствие изменений в окраске стула и мочи;
- отсутствие анемического симптомокомплекса.

Наиболее частой причиной конъюгационных гипербилирубинемий у новорожденных является несоответствие между нормальной продукцией билирубина и несовершенной системой его выведения из организма вследствие незрелости ферментных систем печени.

Транзиторная гипербилирубинемия новорожденных характеризуется:

- появлением желтухи в возрасте более 36 ч жизни;

- небольшим почасовым приростом билирубина — он не должен превышать 3,4 мкмоль/л в час (85,5 мкмоль в сутки);

- наибольшая интенсивность желтушного окрашивания кожи отмечается на 3-и — 4-е сутки;

- максимальный уровень билирубина не поднимается выше 204 мкмоль/л;

- прогрессирующее снижение уровня билирубина и интенсивности желтухи наблюдается после 4-х суток с угасанием к 8–10-м суткам. Общее состояние ребенка при этом не нарушается. Лечение не требуется.

Для желтухи недоношенных новорожденных характерно:

- более раннее начало (1–2-е сутки жизни) — требуется дифференциация с гемолитической болезнью новорожденных;

- отсутствие конфликта с матерью по группе крови и резус-фактору;

- отсутствие сенсibilизации;

- нормальные показатели уровней гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитоза. Длительность конъюгационной желтухи у недоношенных — до 3 недель.

«Желтуха от материнского молока» (прегнанная желтуха) встречается у детей, находящихся на грудном вскармливании. Патогенез этого вида желтухи до конца не выяснен, хотя ее связывают с низкой конъюгацией билирубина, вызванной тормозящим действием на ферментативную активность печеночных ферментов прегнандиола, который в избыточном количестве содержится в крови некоторых женщин в послеродовом периоде, а также пониженной экскрецией билирубина. Длительность желтухи обычно не более 3–6 недель.

Диагностическим тестом является отмена грудного вскармливания на 2-е — 3-и сутки, на фоне чего желтуха быстро разрешается. При возобновлении вскармливания грудью уровень билирубина снова начинает расти.

Конституциональная печеночная дисфункция (синдром Жильбера) — наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, встречается у 3–6 % населения. Оно обусловлено нарушением конъюгации непрямого билирубина в связи с нарушением процесса его захвата клетками печени. Случаев ядерной желтухи не описано. Прогноз благоприятный. Диагноз ставится на основании семейного анамнеза, длительно сохраняющейся гипербилирубинемии при отсутствии других патологических изменений. Назначение фенобарбитала приводит к резкому уменьшению желтушности, что также свидетельствует о наличии данного заболевания.

Синдром Криглера — Найяра — наследуемое нарушение пигментного обмена, которое связано с отсутствием (I тип) или очень низкой активностью (II тип) глюкуронилтрансферазы в клетках печени. Первый тип заболевания наследуется по аутосомно-рецессивному типу, для которого характерны интенсивная желтуха с первых дней жизни со значительным ростом (в 15–50 раз выше нормы) уровня непрямого билирубина сыворотки крови и отсутствием прямой фракции билирубина. В большинстве случаев происходит билирубиновое поражение ядер мозга, и нередко заболевание заканчивается летально. При этом терапия фенобарбиталом неэффективна. Единственным способом лечения является проведение фототерапии и трансплантация печени.

При II типе заболевания, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу, наряду с менее интенсивной желтухой и уровнем непрямого билирубина в 15–20 раз выше нормы в крови определяется прямая фракция билирубина. Отличительной чертой является положительный ответ на назначение фенобарбитала. Прогностически синдром Криглера — Найяра II типа более благоприятный. Развитие билирубиновой энцефалопатии наблюдается крайне редко.

Желтушный синдром конъюгационного характера у новорожденных может быть связан с другими наследственно обусловленными нарушениями метаболизма — галактоземией, фруктоземией, тирозинемией. При этом наблюдается длительная желтуха в сочетании с рвотой, диареей, увеличением печени, прогрессирующей гипотрофией, судорогами, мышечной гипотонией, парезами, параличами, атаксией, развитием катаракты, задержкой нервно-психического развития. В моче определяются галактоза, сахар. Устанавливается диагноз нарушения обмена веществ в каждом отдельном случае.

При врожденном гипотиреозе желтуха у новорожденных наблюдается в сочетании с крупным

весом ребенка при рождении, выраженным отечным синдромом, низким голосом, упорными запорами, нарушениями нервно-психического статуса. В крови — непрямая гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня тиреотропного гормона, снижение  $T_4$ . Длительная желтуха при гипотиреозе (до 2–3 месяцев) обусловлена замедлением всех метаболических процессов, в том числе и созревания глюкуронилтрансферазных систем печени.

Нарушение созревания ферментных систем печени при диабетической фетопатии с развитием желтухи обусловлено гипогликемией, повышенным гемолизом эритроцитов.

Обезвоживание и гипогликемия при высокой кишечной непроходимости (пилоростеноз, синдром Ледда и т.д.) и развитие желтушного синдрома связаны с нарушением конъюгирующих систем печени, а также повышенным обратным всасыванием билирубина из кишечника.

Конкурентный вид метаболизма в печени некоторых лекарственных средств (глюкокортикоиды, некоторые виды макролидов и др.) также может вызывать желтуху у новорожденного.

Среди причин, обуславливающих синдром неонатальной желтухи, особое место занимают заболевания, связанные с гемолизом эритроцитов. 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, нормохромную анемию с ретикулоцитозом. Тяжесть состояния ребенка при этом 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. При легком течении уровень гемоглобина в пуповинной крови составляет более 140 г/л, уровень непрямого билирубина в сыворотке крови — менее 60 мкмоль/л. В этом случае достаточно проведения консервативной терапии. При гемолитической болезни новорожденных средней степени тяжести и тяжелом течении может потребоваться проведение заменного переливания крови. 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 ин-

токсикации. Всегда отмечается гепатоспленомегалия. Изменение цвета стула и мочи нехарактерно.

Поражение структур центральной нервной системы (ЦНС) происходит при повышении уровня непрямого билирубина в сыворотке крови у доношенных новорожденных более 342 мкмоль/л. Для недоношенных детей этот уровень колеблется от 220 до 270 мкмоль/л, для глубоко недоношенных — от 170 до 205 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 [5–7].

Среди наследственных гемолитических анемий наиболее распространена микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского — Шоффера, при которой нарушается продукция нормальных эритроцитов. Заболевание характеризуется образованием эритроцитов, имеющих сферическую форму и меньшие (менее 7 нм) размеры, а также нарушением эластичности и устойчивости клеточных мембран. С этим и связано избыточное разрушение красных кровяных клеток в селезенке. Диагноз подтверждается обнаружением микросфероцитарных эритроцитов, сдвигом кривой Прайс — Джонса влево, снижением осмотической стойкости эритроцитов, изменением индекса сферичности и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. Заболевание протекает волнообразно, гемолитические кризы сопровождаются повышением температуры тела, снижением аппетита и рвотой. Кризы провоцируются, как правило, острыми вирусными заболеваниями, переохлаждением, назначением сульфаниламидов и т.д.

Нарушение строения гемоглобина — гемоглобинопатия (талассемия, серповидно-клеточная анемия и др.) также может вызывать желтушный синдром и гемолитическую анемию. В мазке крови у новорожденных с этим заболеванием определяются мишеневидные эритроциты.

При наследственных энзимопенических анемиях (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексогеназы, 2,3-дифосфоглицеромутазы, фосфогексоизомеразы) в клинической картине у новорожденных выявляются желтушное окрашивание кожных покровов, гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, увеличение печени и селезенки. Характерен семейный анамнез.

Наличие у ребенка кефалогематом больших размеров, внутрижелудочковых кровоизлияний, субкапсулярных гематом паренхиматозных органов, массивных кровоизлияний в мягкие ткани также может быть причиной не прямой гипербилирубинемии с желтухой и анемией.

При механической желтухе и нарушении пассажа желчи характерно накопление в крови прямого (связанного) билирубина, что сопровождается обесцвечиванием стула и нарастанием интенсивности окраски мочи.

Нередко при гемолитической болезни новорожденных с конца первой недели жизни наблюдается синдром сгущения желчи с увеличением размеров печени и обесцвечиванием стула. Лечение заключается в применении холеретиков и холекинетиков. Синдром сгущения желчи может быть характерен и для ранних клинических проявлений муковисцидоза.

Причиной 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. При этом имеют место нарастающая желтуха, зуд кожных покровов, быстро развивающаяся гепатомегалия и плотность печени. Стул становится частично или полностью обесцвеченным. Холестаз обычно приводит к мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, нарастают гипотрофия и гиповитаминоз. В возрасте 4–6 мес. появляются признаки портальной гипертензии, геморрагического синдрома. Без оперативного вмешательства такие пациенты погибают в возрасте до 1–2 лет жизни. Биохимический анализ крови выявляет наличие гипопроteinемии, гипоальбуминемии, повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы.

Известны семейные формы холестаза, проявляющиеся в периоде новорожденности. При синдроме Мак-Элфреша отмечается наличие обесцвеченного стула в течение длительного периода времени, вплоть до нескольких месяцев. В дальнейшем отклонений в состоянии ребенка не отмечается. При синдроме Байлера, напротив, после эпизода холестаза в первые месяцы жизни развивается билиарный цирроз печени.

Механические желтухи могут быть обусловлены сдавлением желчных протоков извне опухолью, инфильтратами и другими образованиями брюшной полости. Нередко отмечается обтурация общего желчного протока при врожденной желчнокаменной болезни.

Выделяют группу наследственно обусловленных дефектов экскреции связанного билирубина. К ним относится синдром Дубина — Джонсона, обусловленный «поломкой» каналикулярной транспортной системы. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, сопровождается умеренным повышением уровня прямого билирубина, небольшим увеличением размеров печени, массивным выделением с мочой копропорфиринов. В биоптатах в клетках печени наблюдается отложение коричнево-черного пигмента, напоминающего меланин. Синдром Ротора также наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но в основе этого синдрома лежит дефект захвата и накопления клетками печени органических анионов. Клиническая картина аналогична таковой

при синдроме Дубина — Джонсона. Отложения пигмента в клетках печени нет.

Для воспалительных процессов в печени, обусловленных различными микроорганизмами — вирусами гепатита В и С, цитомегаловирусом, вирусом Коксаки, краснухи, Эпштейна — Барр, простого герпеса, токсоплазмой, септическими поражениями, характерны паренхиматозные желтухи. При внутриутробных инфекционных гепатитах у новорожденных детей наблюдаются недоношенность, незрелость, задержка внутриутробного развития, врожденная гипотрофия, гепатоспленомегалия, кроме того, часто имеет место полисистемность и полиорганность поражений. Желтуха имеется уже при рождении и носит сероватый, «грязный» оттенок на фоне выраженных нарушений микроциркуляции, нередко с проявлениями кожного геморрагического синдрома. При биохимическом исследовании крови выявляются как прямая, так и непрямая фракции билирубина, повышенная активность (в десятки раз) трансаминаз печени, увеличение уровней щелочной фосфатазы, глутаматдегидрогеназы. В общем анализе крови — анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения, лейкоцитоз или лейкопения. В коагулограмме — дефицит факторов плазменного звена гемостаза, фибриногена. Лечение заключается в назначении специфической антибактериальной, противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Таким образом, спектр диагностических мероприятий при неонатальных желтухах имеет ряд направлений:

- установление возможного семейного характера заболевания: имеют значение случаи затяжной желтухи, анемии, спленэктомии у родителей или родственников;

- учет группы крови и резус-фактора у матери и отца ребенка, наличия предыдущих беременностей и родов, операций, травм, переливаний крови без сведений о резус-факторе; данных о толерантности к глюкозе у женщины во время беременности, возможном сахарном диабете, инфекционном процессе; приеме препаратов, влияющих на обмен билирубина;

- определение срока гестации, массо-ростовых показателей, оценки по шкале Апгар при рождении, характера вскармливания (искусственное или естественное), времени появления желтушно-го окрашивания кожи;

- определение оттенка желтухи, наличия кетофалогематом или обширных экхимозов, геморрагических проявлений, отека синдрома, гепатоспленомегалии, окраски мочи и стула. Важным диагностическим моментом является правильная трактовка неврологического статуса ребенка;

- анализ билирубинового обмена, его фракций, показателей эритроцитов (при необходимости — их размеров, формы и осмотической стойкости), гемоглобина, ретикулоцитов, группы крови и

резус-фактора, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, концентрации общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины и креатинина, холестерина и триглицеридов, С-реактивного белка, тимоловой пробы и т.д.

Метод Эберлейна (определение фракций прямого билирубина — моно- и диглюкуронидбилирубина) имеет значение при дифференциальной диагностике механических и паренхиматозных желтух.

Необходимо также проведение тестов на выявление инфекционного агента в крови, стадии заболевания (ПЦР, иммуноферментный анализ, определение количества и вида иммуноглобулинов, avidности и аффинности антител, реакция Вассермана и др.). Определение профиля гормонов щитовидной железы проводится при подозрении на гипотиреоз.

Осмотическая резистентность эритроцитов, электрофорез гемоглобина, скрининг-тесты на определение глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы проводятся с целью уточнения причины наследственных гемолитических анемий.

Потова проба при подозрении на муковисцидоз исследуется у детей старше одного месяца жизни; в раннем неонатальном периоде можно практиковать определение содержания альбумина в меконии.

До начала проведения лечебных мероприятий необходимо определить способ кормления новорожденного: грудное вскармливание не допускается при гемолитической болезни новорожденных, галактоземии, тирозинемии.

Ведущим методом лечения непрямо́й гипербилирубинемии на современном этапе является фототерапия кожных покровов ребенка синим светом с длиной волны 410–460 нм, способствующая фотоизомеризации непрямо́го билирубина и превращению его в водорастворимую форму [8]. Фототерапия проводится практически непрерывно, с перерывами только на время кормления и визитов матери. При проведении фототерапии обязательны мероприятия по поддержанию постоянного водного баланса у новорожденного. Инфузионная терапия используется редко, для предотвращения нарушений водного баланса и в большинстве случаев при проведении фототерапии с использованием ламп с недифференцированным светом; при этом физиологическая потребность в жидкости увеличивается на 0,5–1,0 мл/кг/ч. Основой инфузионной терапии являются растворы глюкозы; в некоторых случаях в раствор вводятся мембраностабилизаторы, электролиты и препараты, улучшающие микроциркуляцию, альбумин в дозе 1 г/кг в сутки.

С целью повышения активности глюкуронилтрансферазы и содержания лигандин в клетках печени применяются индукторы микросомальных ферментов печени — фенобарбитал, зиксорин, бензонал, средства, эффективные при нарушении

процессов конъюгации. Длительность приема фенобарбитала в дозе 5 мг/кг в сутки не должна превышать 4–6 дней.

При необходимости связывания продуктов билирубина в кишечнике и предотвращения его печеночно-кишечной циркуляции используются энтеросорбенты — смекта, энтеросгель и т.д.

Заменное переливание крови проводится при неэффективности консервативных методов терапии, прогрессирующем нарастании уровня билирубина и наличии абсолютных показаний, то есть когда есть угроза развития ядерной желтухи. Заменное переливание крови выполняется в объеме двух объемов циркулирующей крови с заменой до 85 % циркулирующих эритроцитов. Это позволяет снизить уровень билирубина в 2 раза. Показаниями к проведению данной процедуры являются: отечно-анемическая форма гемолитической болезни новорожденных (переливание должно проводиться в первые 2 ч жизни); уровень непрямого билирубина пуповинной крови выше 60 мкмоль/л; уровень гемоглобина пуповинной крови ниже 140 г/л; почасовой прирост билирубина выше 6 мкмоль/л; почасовой прирост билирубина выше 8,5 мкмоль/л при снижении уровня гемоглобина менее 130 г/л; наличие прогрессирующей анемии; повышение билирубина в последующие сутки более 340 мкмоль/л [9, 10].

При гипербилирубинемии, вызванной метаболическими нарушениями, обычно проводится консервативное лечение. При галактоземии используются диеты с исключением галактозы и лактозы; на первом году жизни — лечебные смеси: NAN безлактозный, Нутрамиген, Прегестимил и другие смеси, не содержащие лактозу. При тирозинемии — диета с исключением тирозина, метионина и фенилаланила. Сегодня также используется ингибитор фермента 4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы — нитисинон, который назначают из расчета 1 мг/кг/сут перорально. При фруктоземии исключаются продукты, содержащие фруктозу, сахарозу и мальтозу, и назначаются препараты, корригирующие недостаток желчных кислот — холевой и деоксихолевой из расчета 10 мг/кг/сут.

В последние годы большую роль в лечении гипербилирубинемии у новорожденных отводят купированию холестаза. Этот метод противопоказан при наличии у ребенка атрезии внепеченочных желчных протоков и нарушения пассажа желчи. Среди значительного количества холиноретиков и холинокинетиков предпочтение отдается препаратам урсодеооксихолевой кислоты (УДХК), в частности отечественному препарату Укрлив суспензия 200 мл и 30 мл, который отличается легкостью дозирования при назначении новорожденным, быстрым и отчетливым терапевтическим эффектом и доступной ценой.

Анализ данных клинических исследований свидетельствует, что применение урсодеоокси-

холевой кислоты у недоношенных новорожденных с холестазом способствует значимой экскреции прямого билирубина [11–14].

УДХК была впервые обнаружена в желчи китайского бурого медведя и применяется в медицине на протяжении нескольких столетий. Еще в древнем Китае высушенную медвежью желчь назначали при лечении заболеваний желудка, кишечника и печени. Синтез УДХК был впервые осуществлен в 1954 г. Т. Kanasawa, что позволило начать производство УДХК как лекарственного препарата. УДХК — природная желчная кислота, обладающая гепатопротекторными, холеретическими, антиоксидантными, цитопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными свойствами, стимулирует процесс детоксикации гидрофобных желчных кислот, стабилизирует клеточные структуры. В первичных человеческих гепатоцитах УДХК активирует детоксикацию желчных кислот [15, 16]. Получены данные, что УДХК предупреждает повреждение клеточных мембран гидрофобными желчными кислотами. Данный защитный эффект применения УДХК особенно важен при поражении желчных путей, где концентрация желчных кислот достигает очень высокого уровня.

Кроме того, следует особо отметить, что препарат способен предотвращать повреждение нервных клеток головного мозга продуктами непрямого билирубина, что значительно повышает эффективность лечения непрямо́й гипербилирубинемии, вызванной различными причинами [17]. Согласно исследованиям, проведенным в Украине [18], препарат Укрлив суспензия (урсодеооксихолевая кислота) способствует быстрой регрессии проявлений перинатальной патологии.

В 1975 г. было описано положительное влияние УДХК на функциональное состояние печени и способность к денатурации желчи и растворению мелких холестериновых камней [19]. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности УДХК при хронических холестатических поражениях печени, включая первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит, при токсических поражениях печени, стеатогепатозе, муковисцидозе [20]. Холеретический эффект Укрлив суспензии способствует увеличению концентрации желчных кислот в желчи и ее объема в протоках, следствием чего является усиление экскреции гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Механизмы действия УДХК включают [18]:

- снижение токсичности неполярных гидрофобных желчных кислот;
- усиление эвакуации желчи, токсичных желчных кислот и билирубина;
- защиту клеточных структур и мембран гепатоцитов от токсичного действия желчных кислот;
- уменьшение всасывания токсичных и липофильных желчных кислот в кишечнике.

В исследовании, проведенном Д.О. Добрянским с соавт. [15], была оценена эффективность использования Укрлив суспензии в комплексе лечения гипербилирубинемии у недоношенных новорожденных. Сочетание фототерапии с энтеральным приемом Укрлив суспензии способствовало снижению уровня общего билирубина в сыворотке крови недоношенных новорожденных почти наполовину от исходного; в контрольной группе, получавшей только фототерапию, — на треть. Значимо быстрее была и динамика уменьшения показателей прямого билирубина на фоне снижения интенсивности желтухи, активности трансаминаз, повышения уровня щелочной фосфатазы. Каких-либо побочных отрицательных влияний препарата Укрлив суспензия у детей выявлено не было. На основании полученных данных авторы рекомендуют назначение препарата УДХК Укрлив суспензия недоношенным новорожденным с синдромом гипербилирубинемии при уровне общего билирубина сыворотки крови свыше 225 мкмоль/л.

Во время исследования Укрлив суспензия назначалась новорожденным детям с гипербилирубинемией энтерально в дозировке 5 мг/кг 4 раза в сутки (каждые 6 часов; суточная доза, соответственно, составляет 20 мг/кг), перед кормлением, в течение 14 дней.

## Список литературы

1. Анастасевич Л.А., Симонова Л.В. Желтухи у новорожденных // *Лечащий врач*. — 2010. — № 6.
2. Cashore W.J. Bilirubin and jaundice in the micropremie // *Clin. Perinatol.* — 2000. — V. 27. — P. 171-179.
3. Watchko J.F. Enduring controversies in the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates / J.F. Watchko, M.J. Maisels // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. — 2010. — V. 15. — P. 136-140.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: В 2 т. — Т. 1. — 3-е издание. — М., 2004. — 608 с.
5. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition / S. Arslanoglu, G.E. Moro, H.-D. Tauschel, G. Boehm // *J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition*. — 2008. — V. 46. — P. 228-231.
6. Rodrigues C.M.P. The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent / C.M.P. Rodrigues, C.J. Steer // *Expert Opin. Invest. Drugs*. — 2001. — V. 10. — P. 1243-1253.
7. Жовтяниця новонароджених. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям / Р.О. Моїсенко, В.Б. Педан, Н.Я. Жилка та ін. — Наказ № 255 МОЗ України від 27.04.2006 р. — Київ, 2006. — 33 с.

дан, Н.Я. Жилка та ін. — Наказ № 255 МОЗ України від 27.04.2006 р. — Київ, 2006. — 33 с.

8. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight / B.H. Morris, W. Oh, J.E. Tyson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359. — P. 1885-1896.

9. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // *Pediatrics*. — 2004. — V. 114. — P. 297-316.

10. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jaundice. — London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 May. — 53 p. (Clinical guideline; no. 98).

11. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment / A. Levine, A. Maayan, R. Shamir [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1999. — V. 12. — P. 549-553.

12. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition associated cholestasis / C.Y. Chen, P.N. Tsao, H.L. Chen [et al.] // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 145. — P. 317-321.

13. A controlled trial of erythromycin and UDCA in premature infants during parenteral nutrition in minimizing feeding intolerance and liver function abnormalities / T. Gokmen, S.S. Oguz, S. Bozdogan [et al.] // *J. Perinatol.* — 2012. — V. 32. — P. 123-128.

14. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition / S. Arslanoglu, G.E. Moro, H.-D. Tauschel, G. Boehm // *J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition*. — 2008. — V. 46. — P. 228-231.

15. Добрянський Д.О., Бонецька Л.В., Носова І.О., Орел К.В., Телегіна Т.В., Безпалько О.В., Дубровна Ю.Ю., Процик С.В., Децик О.Я. Клінічна ефективність вітчизняного препарату урсодезоксихолевої кислоти у комплексному лікуванні гіпербілірубінемії у недоношених немовлят // *Здоров'я ребенка*. — 2014. — № 4.

16. Абатуров А.Е. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома в детском возрасте // *Здоровье Украины*. — 2011. — № 6. — С. 29-31.

17. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — М.: Медпрактика-М, 2003.

18. Кищенко Т.М. Диференційна діагностика та лікування синдрому холестази у новонароджених дітей // *Здоров'я ребенка*. — 2013. — № 4.

19. Ярошевская Т.В., Сапа Н.Б. Применение препарата урсодезоксихолевой кислоты при лечении дисфункций билиарного тракта у детей // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 6.

20. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // *Consilium medicum*. — 2002. — № 4 (6). — С. 324-326.

Получено 27.04.14 ■

Юліш Є.І.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

## СИНДРОМ ЖОВТЯНИЦІ В НОВОНАРОДЖЕНИХ: ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ

**Резюме.** У роботі подано механізми розвитку синдрому гіпербілірубінемії в новонароджених, її клініко-лабораторні прояви та методи лікування. Розглянуто дію вітчизняного препарату урсодезоксихолевої кислоти Укрлів суспензія.

**Ключові слова:** новонароджені, жовтяниця, урсодезоксихолева кислота.

Yulish Ye.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

## SYNDROME OF JAUNDICE IN NEWBORNS: APPROACHES TO THERAPY

**Summary.** The paper presents the mechanisms of hyperbilirubinemia syndrome development in newborns, its clinical and laboratory manifestations and treatment modes. The action of domestic preparation of ursodeoxycholic acid, UkrLiv suspension, is considered.

**Key words:** newborns, jaundice, ursodeoxycholic acid.