

ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Резюме: Приведены основные данные по дифференциальной диагностике желтух у новорожденных детей. Представлены современные классификации и группировки гипербилирубинемий у новорожденных, алгоритмы диагностики желтух.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, желтухи.

Правильная диагностика причины желтухи у новорожденных определяет своевременность и адекватность лечения. Многообразие различных заболеваний, при которых отмечается желтуха, часто делает весьма затруднительной дифференциальную диагностику патологических состояний, протекающих с желтухой.

Желтуха (Icterus) — желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых оболочек глаз и полости рта. Она наблюдается у 40–50% новорожденных. Ведущей причиной развития желтухи является гипербилирубинемия. Клиническое значение последней очень велико, поскольку она ведет к развитию глубоких метаболических нарушений в организме новорожденного, изменению функционального состояния печени и к церебральным расстройствам. В норме ежедневно гемолизируется 1 мл крови на 1 кг массы тела (т.е. 1% циркулируемой крови). На каждые 100 мл крови образуется около 5 мг билирубина в день. Из 1 г гемоглобина образуется 35 мг несвязанного билирубина.

Угрозу для организма новорожденного представляет накопление в крови несвязанного билирубина (не соединенного с глюкурономидом в печени). Эта фракция является жирорастворимой, поэтому не может выделяться с желчью и почками, обладает высоким сродством к тканям и мозгу. В плазме несвязанный билирубин образует комплексное соединение с альбумином. Небольшая часть билирубина циркулирует в крови в свободном состоянии.

Из поступающего в печеночные клетки билирубина 80% конъюгируется в лизосомах с помощью глюкуронилтрансферазы. При этом образуется моно- и диглюкуронид. Билирубинглюкуронид (связанный) является водорастворимым. Он выделяется из организма через желчные пути и почки и может быть обнаружен прямой реакцией Ван-ден-Берга или другими методами исследования. Лабораторное определение билирубина в плазме дает представление об уровне общего билирубина (прямой и непрямой фракции). Для правильной оценки состояния билирубинового обмена необходимо специальное определение содержания водорастворимого билирубина путем прямой реакции. После рождения уровень билирубина в крови у новорожденного тем выше, чем выше его уровень у плода. В пуповинной крови это количество не превышает 25,656 мкмоль/л (1,5 мг/100 мл). Почасовой прирост билирубина колеблется в пределах 0–3,4 мкмоль/л (0,2 мг/100 мл).

В диагностике желтухи необходимо оценивать все этапы разрушения и транспортировки гемоглобина: из клеток ретикулоэндотелия в клетки печени, выделение с желчью в кишечник и, наконец, выведение почками, а также учитывать специальные функциональные критерии.

Для эритроцитов следует определять уровень гемоглобина, число эритроцитов и изменение их формы, число ретикулоцитов, эритроцитопоз в костном мозге, действующие антитела (тест Кумбса), группы крови при подозрении на несовместимость с чужеродной кровью.

Функции печени. Обмен билирубина позволяет получить только часть данных о функции печени. Однако недостаточность именно этого звена (о чем свидетельствует желтуха) служит особенно чувствительным критерием снижения функциональной способности печени в целом. При дифференциальной диагностике желтух функциональную способность печени оценивают в трех главных аспектах:

1. Экскреторная функция печени: определение прямого (конъюгированного) и непрямого (неконъюгированного) билирубина в крови; выявление того, накапливается ли билирубин в крови перед поступлением в печень (непрямой билирубин) или уже переработанный в клетках печени обратно выделяется в кровь, минуя желчные пути (прямой билирубин).

2. Инкреторная функция печени: определение белков сыворотки крови (общий белок, белковые фракции), выявление специфических белков, участвующих в реакциях антиген — антитело.

3. Интермедиарный обмен в печени, осуществляемый с учетом ферментов: аминотрансфераз (трансаминаз) алдолазы (фруктозобисфосфат-альдолазы), дегидрогеназ, пептидаз и щелочной фосфатазы.

Отдельные этапы разрушения гемоглобина можно проследить следующим образом: усиленный гемолиз приводит к накоплению неконъюгированного (свободного) билирубина в крови, поскольку печень не может переработать дополнительное его количество. Разрушение клеток крови приводит к анемии или компенсируется усилением эритропоэза (повышение числа ретикулоцитов). Для практического применения используют патогенетическую и клинико-лабораторную классификацию неонатальных желтух. Дифференциальная диагностика желтух новорожденных начинается с определения характера увеличения содержания билирубина в сыворотке крови. Можно наметить три основные формы повышения уровня билирубина: значительное преобладание непрямого билирубина; значительное преобладание прямого билирубина; параллельное повышение уровня прямого и непрямого билирубина.

Физиологическая желтуха. Четко выраженное желтоватое окрашивание кожи возникает у каждого третьего ребенка обычно на 3-й день жизни. Уровень билирубина в крови при этом обычно не превышает 100–110 мкмоль/л. Печень и селезенка не увеличиваются. Следует помнить, что у новорожденного печень и в норме выступает из подреберья на 1,5 см. Физиологическая желтуха имеет две причины: увеличение содержания билирубина из-за физиологического гемолиза и физиологический дефицит глюкуроновой кислоты, не позволяющий печени выделить весь образовавшийся билирубин. Таким образом, желтуха новорожденных имеет и метаболическую (интрагепатическую) основу.

По мере повышения энзиматической активности печени и выработки глюкуронилтрансферазы, связывающей билирубин с глюкуроновой кислотой, желтуха исчезает через 1 нед. у доношенных детей и через 1,5–2 нед. у недоношенных. Если желтуха появляется в первые сутки после

Желтухи новорожденных (патогенетическая классификация)

Наследственные	Приобретенные
Повышенная продукция билирубина	
1. Эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.). 2. Эритроцитарные энзимдефициты (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.). 3. Гемоглинопатии — дефекты структуры (серповидноклеточная болезнь, М-гемоглинемии и др.) и синтеза гемоглобина (талассемии), гема (врожденные эритропорфирии)	1. Гемолитическая болезнь новорожденных как следствие аллоиммунного конфликта матери и плода. 2. Кровоизлияния (кефалогематома, под апоневроз, в мозг, внутренние органы), обильные питехии и экхимозы и др. 3. Синдром заглоченной крови. 4. Полицитемия. 5. Лекарственный гемолиз (витамин К, сульфаниламиды; окситоцин матери и др.). 6. Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, желтуха от материнского молока, непроходимость кишечника и др.). 7. Витамин Е-дефицитная анемия и неонатальный пикноцитоз
Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)	
1. Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильберта). 2. Дефекты конъюгации билирубина (синдромы Криглера—Наджара I и II типа, Люцья—Дрискола). 3. Дефекты экскреции билирубин из гепатоцита (синдромы Дубина—Джонса, Ротора). 4. Симптоматические при гипотиреозе, галактоземии, фруктоземии, гиперметиокинемии, гипераммониемии и др.	1. Дефицит гормонов (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или их избыток (желтуха от материнского молока). 2. Инфекционные гепатиты. 3. Токсические гепатиты (сепсис, отравления, лекарственные). 4. Недоношенность. 5. Полное парентеральное питание
Обструктивные (механические) желтухи (обструктивная младенческая холангиопатия)	
1. Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчевыводящих путей фетального топа — синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Алажилла, «норвежский холестаза», трисомии по 13, 18, 21-й парам аутосом, лепречаунизм). 2. Семейные, несиндромные холестазы (Байлера, Мак—Элфреша, с лимфодемой «североамериканских индейцев»). 3. Симптоматические холестазы при наследственных болезнях — муковисцидозе, дефиците альфа-1-антитрипсина, гемохроматозе, гистиоцитозе X, болезни Ниманна-Пика, гликогенной болезни, печеночно-цереброренальном синдроме из-за дефицита 3-бетагидрооксистероиддегидрогеназы. 4. Холестазы с расширением внутрипеченочных желчных путей (болезнь Кароли, полицистная болезнь, врожденный фиброз печени)	1. Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчных путей из-за перинатального гепатита, вероятно, вызванного реовирусами 3-го типа. 2. Внутрипеченочные атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей при перинатальном гепатите разной этиологии, а также при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, реакции «трансплантат — против хозяина», отторжении пересаженной печени. 3. Стеноз общего желчного протока или его киста. 4. Холелитиаз. 5. Сдавление опухолями и другими образованиями. 6. Синдром сгущения желчи, синдром желчной пробки

рождения и сопровождается усиленным почасовым приростом билирубина, необходимо осуществлять дифференциальную диагностику с другими патологическими состояниями ребенка.

Для практической деятельности используются классификация желтух различного генеза, приведенные ниже.

Желтухи смешанного генеза**с доминированием одного из компонентов**

1. Транзиторная желтуха новорожденных.
2. Неонатальная желтуха недоношенных.
3. Сепсис.

4. Внутриутробные инфекции (цитомегалия, токсоплазмоз, листериоз и др.)

Клинико-лабораторная классификация**неонатальных желтух****I. Желтухи с непрямой гипербилирубинемией:****1. Гемолитические анемии:**

- а) гемолитическая болезнь новорожденных;
- б) наследственные мембранопатии, гемоглинопатии и эритроцитарные ферментопатии;
- в) приобретенные (инфекционные, лекарственные, микроангиопатические).

2. Полицитемия.**3. Гематомы и синдром заглоченной крови.****4. Дети от матерей с сахарным диабетом.****5. Наследственные:**

- а) дефекты клиренса билирубина;
- б) симптоматические при гипотиреозе и других эндокринопатиях, галактоземии, фруктоземии и других аномалиях обмена веществ.

6. Пониженное удаление билирубина из кишечника и повышенная кишечечно-печеночная циркуляция билирубина:

- а) желтуха от материнского молока;
- б) желтуха при пилоростенозе;
- в) желтуха при меконияльном илеусе;
- г) желтуха при непроходимости кишечника.

II. Желтухи с прямой гипербилирубинемией (с доминированием в сыворотке крови БДГ), но стулом обычного цвета:

1. Гепатиты (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые, токсические).

2. Наследственные аномалии обмена веществ (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, синдром Дубина—Джонса, Ротора, Бейлера, гликогеновая болезнь IV типа, кистозный фиброз, болезни накопления).

III. Желтухи с прямой гипербилирубинемией и с бесцветным стулом разной степени выраженности (холестатические желтухи);

1. Полная внутрипеченочная атрезия желчных путей (без или с гепатитом):

- а) нормальные внепеченочные желчные пути;
- б) гипоплазия внепеченочных желчных путей;
- в) полная внепеченочная атрезия желчных путей.

2. Полная внепеченочная атрезия желчных путей:

а) нормальное количество внутрипеченочных желчных путей;

б) пониженное количество внутрипеченочных желчных путей.

3. Гипоплазия внепеченочных желчевыводящих путей:

а) нормальное количество внутрипеченочных желчных путей;

б) пониженное количество внутрипеченочных желчных путей.

4. Гепатит без аномалий желчевыводящих путей.

5. Синдром сгущения желчи (синдром «желчной пробки»), холелитиаз.

6. Киста желчного протока или сдавление извне желчевыводящих путей.

7. Муковисцидоз и дефицит альфа-1-антитрипсина.

В отличие от транзиторной (физиологической) желтухи новорожденных гипербилирубинемии, являющиеся признаками болезней (патологические желтухи),

требующие лабораторного обследования и терапии, имеют одну или несколько характерных черт: 1) отмечаются при рождении или появляются в первые сутки или на второй неделе жизни; 2) длятся более 7–10 дней у доношенных и 10–14 дней у недоношенных детей; 3) протекают волнообразно (желтизна кожных покровов и слизистых оболочек нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения); 4) темп прироста (нарастания) неконъюгированного билирубина (НБ); непрямого билирубин составляет более 5 мкмоль/л/ч или 85 мкмоль/л/сут.; 5) уровень НБ в сыворотке пуповинной крови — более 60 или 85 мкмоль/л — в первые 12 ч. жизни, 171 мкмоль/л — на 2-е сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 205–222 мкмоль/л; 6) максимальный уровень билирубиндиглокуронида (БДГ, прямой билирубин) — более 25 мкмоль/л. Если уровень билирубина в пуповинной крови достигает 51,3–68,4 мкмоль/л, то появляется желтуха I степени, 85,5–153,9 мкмоль/л — II, 171 мкмоль/л и выше — III степени.

Целесообразно подчеркнуть: 1. Физиологическая желтуха — диагноз, исключающий патологическую желтуху. 2. У детей с патологическими желтухами только по клинико-анамнестическим данным, т.е. без привлечения дополнительных лабораторных исследований, можно поставить правильный диагноз не более чем в 15% случаев.

Гемолитическая болезнь новорожденных (фетальный эритроblastоз). Гипербилирубинемия обуславливается в первую очередь (наряду с незрелостью печени) несовместимостью групп крови матери и ребенка. Речь идет о гемолизе в результате несовместимости и о реакциях с участием антител: несовместимость в системе АВО (2/3 эритроblastоза) — анти-А- и анти-В- антитела обнаруживаются в крови матери; несовместимость в системе резус-фактора (1/3 эритроblastоза) — анти-резус (D) антитела обнаруживаются в крови резус-отрицательной матери, антитела резус-подгрупп С, с, Е, е, а также в редких случаях антитела при других групповых факторах, например, при Kell-факторе — Kell-антитела в крови матери.

Сенсибилизация матери происходит содержащимися в эритроцитах антителами от предыдущей беременности (даже закончившейся абортom) или при переливании крови без учета возможности сенсибилизации. Для реакций несовместимости в системе АВО имеет значение то обстоятельство, что факторы А, В, 0 в определенном отношении приравниваются к изоагглютинидам. Желтуха, связанная с несовместимостью в системе резус-фактора, как правило, проявляется лишь у второго ребенка. Тяжесть ее возрастает у детей, рождающихся от последующих беременностей. Эритроblastоз, связанный с системой АВО, напротив, может проявляться уже у ребенка от первой беременности. Эритроblastоз развивается не во всех случаях несовместимости. У многих женщин даже во время повторных беременностей образуется очень немного антител. В порядке контроля за течением беременности рекомендуется определять титр антител (анти-А- и анти-В-агглютинины) или проводить непрямым тест Кумбса для выяснения антителообразования.

Эритроblastоз, связанный с системой резус-фактора (анти-D), протекает тяжелее, чем при несовместимости в системе АВО. В этих случаях мать всегда резус-отрицательная (d), ребенок резус-положительный (D), отец может быть гомо- или гетерозиготным резус-положительным (RhRh или Rhrh). В крови матери определяются Rh-антитела. Тест Кумбса с кровью ребенка всегда поло-

жительный (в противоположность эритроblastозу, связанному с АВО). Симптомы: преждевременная тяжелая желтуха, анемия, увеличение печени и селезенки, иногда отеки вплоть до универсальной водянки (асцит, плевральный выпот), сердечная недостаточность, тахикардия. Гиперволемиа требует срочной разгрузки кровообращения. Другие признаки тяжелых общих нарушений: петехиальные кровотечения из-за поражения капилляров и/или вследствие тромбоцитопении, поражение мозга (сонливость, отказ от груди, судороги), как признак ядерной желтухи гипертония мышц и положение опистотонуса.

АВО-эритроblastоз. Течение заболевания более легкое, чем при резус-эритроblastозе. Опасность центральных поражений (ядерная желтуха) не очень велика даже при уровне билирубина выше 342 мкмоль/л (20 мг%). Чаще у матери бывает А-, В- или АВ-группа крови. Наблюдаются легкая анемия, увеличение печени и селезенки. Дальнейший путь диагностики желтух приведен на схемах 1–4. В примечаниях к ним дана некоторая детализация тех или иных положений.

Примечания

1. Среди наследственных гемолитических анемий с наибольшей частотой встречается наследственная сфероцитарная анемия (болезнь Минковского–Шоффара). Однако возможны и другие формы наследственных гемолитических анемий: серповидно-клеточная, отдельные виды гемоглобинопатии. У новорожденных проявляется редко и протекает тяжело. Заболевание обусловлено врожденным дефектом мембран эритроцитов, который наследуется доминантно (нарушение углеводного обмена).

В клинике отмечаются желтуха, явления интоксикации, гепатоспленомегалия, нормохромная анемия. Периоды уменьшения количества гемоглобина чередуются с периодами регенерации. В моменты криза преобладают апластические явления, снижается количество ретикулоцитов (иногда они исчезают). Диагностическое значение имеют уменьшение размеров и изменение формы эритроцитов (они становятся шарообразными), снижение резистентности эритроцитов к гипотоническим растворам натрия хлорида.

У здоровых новорожденных верхняя граница резистентности эритроцитов составляет 0,48–0,52% NaCl, нижняя — 0,24–0,28%. У больных детей гемолиз начинается уже при концентрациях 0,6–0,8% NaCl. Укорачивается продолжительность жизни эритроцитов до 7–10 дней вместо 120 в норме. Развиваются билирубинемия, гемолитическая анемия в сочетании с увеличенным количеством ретикулоцитов, увеличенной селезенкой и желтушным синдромом (особенно во время криза). Если развивается желтуха, то появляются уробилинурия и темный стул. В крови могут отмечаться миелобласты, эритробласты и другие молодые формы клеток крови.

2. Для определения аутоиммунного генеза гемолитических анемий проводится прямая проба Кумбса. Однако в период наибольшей остроты заболевания в связи с разрушением большого количества эритроцитов, на которых фиксированы антитела, результат прямой пробы Кумбса может быть ложноотрицательным. В таких случаях следует проводить агрегат-гемагглютинационную пробу, которая обладает большей специфичностью, чем прямая проба Кумбса.

3. Гемолитическая анемия может быть обусловлена дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), глутатионредуктазы, глутатионсинтетазы, пируваткиназы. Определение дефицита данных ферментов следует начинать с определения Г-6-ФДГ.

Наследственные энзимдефицитные анемии (дефицит Г-6-ФДГ, пируваткиназы, гексокиназы, фосфогексоизомер-

разы, 2, 3-дифосфоглицеромутаза, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы) также могут вызывать анемию (иногда с гемоглобинурией) с высокой гипербилирубинемией в неонатальном периоде, даже требующей заменного переливания крови. Провоцирующими факторами могут быть тяжелая гипоксия, ацидоз, назначение, помимо упомянутых выше препаратов, нитрофуранов, неграма, парацетамола, метиленового синего, антигистаминных препаратов, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты. Диагноз ставят на основании спектрофотометрического или цитохимического определения активности ферментов эритроцитов. Из эритроцитарных энзимдефицитов наиболее распространен дефицит Г-6-ФДГ. Около 300 млн человек на Земле имеют его преимущественно в бывших малярийных районах (т.е. там же, где широко распространены и гемоглобинопатии).

4. Под гемолитической анемией сложного генеза подразумеваются редкие формы гемолитических анемий, диагностика которых возможна только в гематологических клиниках. Гемолитическая анемия может быть следствием токсического повреждения эритроцитов в результате приема лекарств.

Анемии, сопровождающиеся образованием в эритроцитах телец Гейнца, у новорожденных имеют разную этиологию. Из-за низкой активности глутатионредуктаз и гипофункции селезенки даже здоровые недоношенные первые дни жизни без признаков повышенного гемолиза могут иметь эритроциты с тельцами Гейнца, но в количестве, не превышающем 20%. Введение аскорбиновой кислоты, викасола, назначение сульфаниламидных препаратов, левомецетина, контакт с анилиновыми красителями (применяются для метки пленок), нафталином может привести к резкому увеличению количества эритроцитов с тельцами Гейнца (20–40% и более) и выраженному гемолизу. Особенно склонны к такой реакции дети с нестабильными гемоглобинами, альфа-талассемией, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

5. В редких случаях может наблюдаться параллельное увеличение количества как непрямого, так и прямого билирубина. В дифференциально-диагностическом отношении это самая сложная ситуация, так как обусловить такой характер изменений могут заболевания, как с явлениями гемолиза, так и с паренхиматозными изменениями печени. В таких случаях диагностический путь включает как левую, так и правую часть диагностического алгоритма. Сначала целесообразно исключить различную инфекционную патологию, а затем различные желтухи, протекающие с гемолизом (см. схему 1, правую часть).

При положительной реакции Вассермана у ребенка и (или) матери следует провести углубленное обследование их на сифилис, так как возможны ложноположительные результаты. При обнаружении сифилиса диагностический путь будет следовать далее по схеме 4.

Смешанная желтуха при инфекции. Отмечается связь начала желтухи с инфекцией и ее тяжестью, с общими поражениями (нарушения печени, шок), с выраженностью анемии (не обусловленной несовместимостью групп крови) и тромбоцитопенией. При этом повышается содержание IgM и С-реактивного белка, прямого и непрямого билирубина (гемолиз, повреждение печеночных клеток), увеличивается активность аминотрансфераз. Чаще причиной желтухи бывают инфекции, которые могут быть верифицированы при серологических исследованиях: сепсис (преимущественно амниотическая или пупочная инфекция), врожденная краснуха (вначале это эмбриопатия с длительным воздействием вируса), цитомегалия, простой

герпес, гигантоклеточный гепатит, врожденный токсоплазмоз. При этом состоянии повышается уровень связанного билирубина. Желтуха при бактериальной инфекции у новорожденных — довольно частое явление, особенно у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательной флорой. В патогенезе ведущим является развитие токсического гепатита, у больных сепсисом — метастатического септического гепатита. Почти все внутриутробные инфекции (вирус В, токсоплазмоз, листериоз, цитомегалия и др.) также могут сопровождаться желтушным синдромом.

Желтушное окрашивание кожи появляется в остром периоде заболевания, нередко с рождения, при ухудшении состояния ребенка или в терминальном периоде. Появление желтухи говорит о тяжести заболевания. В клинике отмечаются ухудшение общего состояния ребенка, гепато- или гепатоспленомегалия, геморрагический синдром (срыгивание и рвота с кровью, мелена). Длительность желтухи у заболевших новорожденных может варьировать от 2 до 3 мес. Биохимические показатели характеризуются гипербилирубинемией от 51,312 до 265,560–307,872 мкмоль/л (3–15–18 мг / 100 мл) с преобладанием прямой или непрямой фракции билирубина. Активность трансфераз и тимоловые пробы обычно соответствуют норме на фоне гипопроteinемии.

Диагностическое значение имеет повышение показателей дифениламинового реакции, уровня серомукоида, С-реактивного белка. Необходимо помнить, что прогностически неблагоприятными признаками при синдроме желтухи новорожденного являются: появление желтухи в первые часы жизни или во внутриутробном периоде, бурное нарастание гипербилирубинемии (билирубин — более 171,04 мкмоль/л в возрасте 18 лет) и анемии, гепатолитический синдром, прогрессирующее течение, задержка гипербилирубинемии более 6 дней, стойкое сохранение желтухи более 10–12 дней.

7. В данном случае имеются в виду все признаки и симптомы, которые не свойственны здоровому ребенку периода новорожденности.

8. Эндогенные факторы патологической конъюгационной желтухи: гипоглобулинемия, ацидоз, гипогликемия, дегидратация.

Метаболическая гипербилирубинемия (желтуха нагрузки) начинается со 2-го до 3-го дня жизни как физиологическая желтуха. Уровень билирубина в сыворотке крови превышает 150–180 мкмоль/л за счет только непрямого билирубина. Анемия отсутствует, селезенка не увеличена. Моча светлая, стул нормальной окраски. Отсутствуют признаки усиленного гемолиза и антигенных различий, связанных с группами крови.

Понятие «желтуха нагрузки» связано с тем, что ее развитию способствует ряд состояний, создающих нагрузку на обмен веществ в печени. Это — пренатальная гипоксия (недостаточность плаценты, ее предлежание), тяжелые роды, длительная гипоксия плода, первичная гипоксия (асфиксия), родовая травма (внутричерепное кровоизлияние, отек мозга), шок (гипоксия из-за нарушения дыхания, кровопотери или длительного охлаждения), токсикоз беременности у матери (влияние токсинов на ребенка) и синдром амниотической инфекции, крупный плод у больной диабетом матери (диабетическая фетопатия); большая гематома (например, кефалмематома, приводящая к повышенному образованию билирубина из-за экстравазального гемолиза); двойня (гипоксия у второго из близнецов), недоношенность (недоразвитие функции печени), синдром удущья (гипоксия); эритроцитов или

Врожденные негемолитические гипербилирубинемии с НБ (Т. Вепейс)

Параметры	Синдром Криглера–Наджара I типа	Синдром Криглера–Наджара II типа	Болезнь Жильберта
Средние уровни в сыворотке крови	Более 340 мкмоль/л	Менее 340 мкмоль/л	Около 85 мкмоль/л
Билирубин в желчи:	(239–856 мкмоль/л)	(91–640 мкмоль/л)	(137–171 мкмоль/л)
Общий	Менее 171 мкмоль/л	856–1710 мкмоль/л	Нормальный
Глюкурониды билирубина	Отсутствуют	Представлен только моноглюкуронид	Представлен 50% моноглюкуронид
Клиренс билирубина	Чрезвычайно снижен	Заметно снижен	20–30% нормы
Активность глюкуронил-трансферазы	Не определяется	Не определяется	20–30% нормы
Включение билирубина в гепатоцит	Нормальное	Нормальное	Снижено
Образование глюкуронидов с другими субстратами	Снижено	Снижено	Снижено
Ответ на терапию фенобарбиталом:			
НБ плазмы	Не изменяется	Снижается, но остается выше нормы	Нормализуется
Активность глюкуронил-трансферазы	Не определяется	Не определяется	Нормализуется
Гладкий эндоплазматический ретикулум	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Билирубиновая энцефалопатия	Обычно имеется	Есть не всегда. Может быть только в неонатальном периоде	Отсутствует
Наследственность	Аутосомный рецессивный. Родители – обычно родственники; оба демонстрируют ухудшение глюкуронизации при нормальном уровне билирубина крови	Аутосомный доминантный? Двойные гетерозиготы? Неродственный брак. Аномальная глюкуронизация или дефект Жильберта	Аутосомный доминантный (гетерозиготы). Обычно подобная аномалия есть у одного из родителей

полиглобулия (материнско-фетальная трансфузия); эстрогены матери, которые при грудном вскармливании попадают в организм ребенка вместе с молоком, могут тормозить глюкуронилтрансферазу и провоцировать так называемую желтуху от материнского молока; пороки сердца, гипоксемия, гипотиреоз, синдром Дауна.

10. НЭЖК-желтуха связана с большим количеством в грудном молоке неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые, всасываясь через кишечник ребенка, вступают в конкуренцию со свободным билирубином за связь с глюкуроновой кислотой. Fiocchi и Colombini приводят подробную и простую методику пробы с нильским голубым для определения в грудном молоке повышенного количества НЭЖК.

11. Прегнановая желтуха является следствием наличия в грудном молоке избыточного количества гормона беременности – прегнана, который по своему механизму вызывает желтуху аналогично НЭЖК (Arias).

12. Синдром Люцей–Дрискола представляет собой неполный транзитный дефект глюкуронилтрансферазной активности печени, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Сыворотка крови матерей таких детей содержит ингибитор активности глюкуронилтрансферазы. Гипербилирубинемия (доминирует НБ) развивается в первые дни жизни, может быть очень выраженной и привести к ядерной желтухе. Если заменное переливание крови, фототерапия проведены во время, то прогноз благоприятный и желтуха исчезает бесследно, т.е. ингибирующий конъюгацию билирубина фактор, вероятнее всего, – один из гормонов беременности. Диагноз ставят на основании исключения других гипербилирубинемий, анализа семейного анамнеза.

Синдром Жильберта (Gilbert) обусловлен нарушением захвата несвязанного билирубина печеночной клеткой в сочетании с недостаточностью глюкуронилтрансферазной системы. Его частота в популяции составляет 2–6%, передается по аутосомно-доминантному типу. Обычно диагноз устанавливают в школьном или даже в юношеском возрасте. Анализ анамнеза у больных показывает, что примерно половина из них имела выраженную желтуху в неонаталь-

ном периоде. Подъем НБ в сыворотке крови у таких больных невысок; случаев ядерной желтухи не описано. Причиной гипербилирубинемий считают снижение проникновения НБ в гепатоцит, хотя одновременно отмечают и некоторое снижение активности глюкуронилтрансферазы печени. Именно поэтому и наблюдается при болезни Жильберта положительный эффект терапии фенобарбиталом – интенсивность желтухи уменьшается или она исчезает. Диагноз ставят на основании длительно держащейся непрямой гипербилирубинемии, анализа родословных, исключения других причин гипербилирубинемии.

13. Синдром Криглера–Наджара (Grigler и Najjar) характеризуется отсутствием глюкуронилтрансферазы в печени (I тип) или очень низкой ее активностью (II тип, активность около 5% нормы). При I типе дефекта, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, желтуха проявляется в первые дни жизни и неуклонно нарастает по интенсивности. НБ в сыворотке крови достигает 428 мкмоль/л и более. Типично развитие ядерной желтухи, отсутствие эффекта от фенобарбитала, но улучшение на фоне фототерапии. По показаниям делают заменное переливание крови. При II типе синдрома Криглера–Наджара неонатальная гипербилирубинемия не столь тяжелая и НБ составляет около 257 мкмоль/л (обычно не превышает 376 мюмоль/л). Развитие ядерной желтухи возможно лишь в неонатальном периоде. Дефект конъюгации билирубина отмечают обычно у одного из родителей (уровень НБ–34–68 мкмоль/л). В ответ на терапию фенобарбиталом гипербилирубинемия и желтуха уменьшаются (вплоть до исчезновения), но после отмены лечения могут рецидивировать. При обоих вариантах желтухи Криглера–Наджара показано и назначение препаратов, уменьшающих гепатоэнтерогенную циркуляцию билирубина (агар-агар, холестирамин, энтеросорбенты). В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению желтухи Криглера–Наджара – пересадка печени, а в эксперименте – пересадка дефектного гена (табл. 2).

15. При множественных пороках развития целесообразно определить кариотип (количество и качество хромосом).

Схема 1

Дифференциально-диагностический алгоритм желтух новорожденных

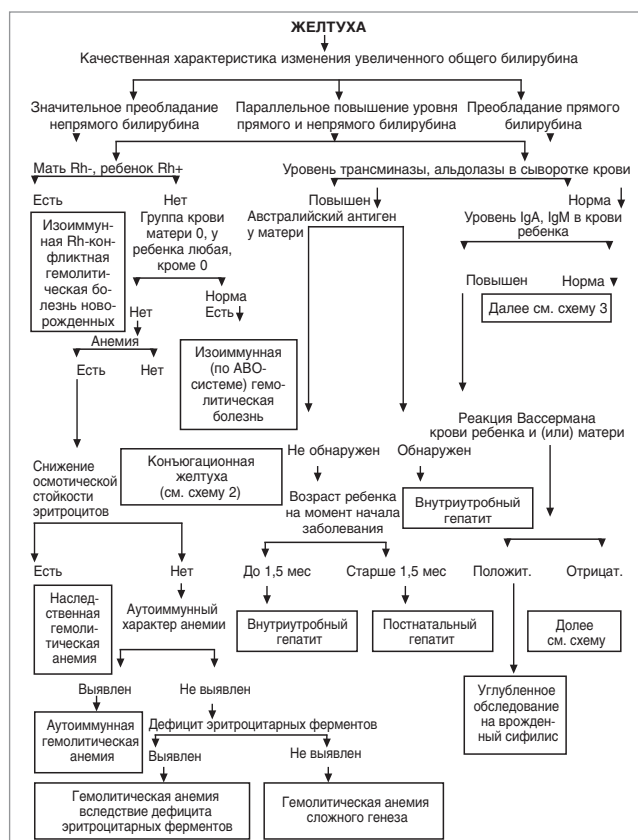
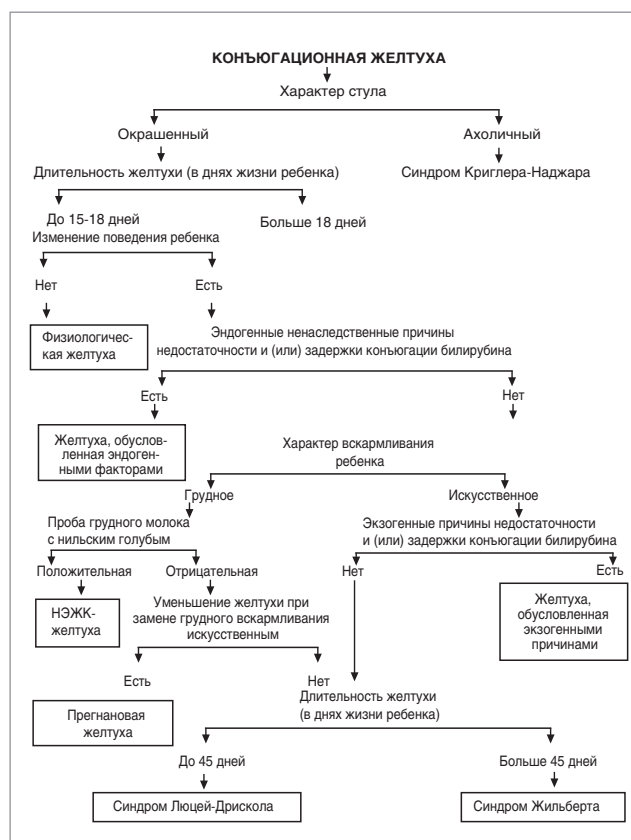


Схема 2

Дифференциальная диагностика конъюгационных желтух



16. Среди хромосомных болезней с большей частотой желтуха встречается при трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса), синдроме Патау.

17. Биохимическое генетическое обследование больных включает, прежде всего, исследование мочи на галактоземию, фруктоземию и электролитов пота на муковисцидоз.

Галактоземия — наследственно обусловленная аномалия обмена веществ, приводящая к накоплению в организме галактозы, следствием чего может быть и неонатальная желтуха. Заболевание наследуется по аутосомному рецессивному типу, но может зависеть и от аномального синтеза двух ферментов, приводящих к их функциональному дефициту: галактокиназы (катализирует первоначальное фосфорилирование галактозы) или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ответственна за образование глюкозо-1-фосфата из галактозо-1-фосфата). Частота гомозиготного дефицита обоих ферментов в среднем составляет около 1:40000–50000 новорожденных с колебаниями в разных странах, частота галактоземии может колебаться в пределах 1:20000–60000 новорожденных. Накопление в крови галактозы или галактозо-1-фосфата определяет развитие гепатотоксичности, умственной отсталости и катаракты (накопление галактиола). Желтуха у тяжелобольных обычно появляется на 2–3-й день жизни, гипербилирубинемия непрямая; чуть позднее (на 5–6-й день жизни) выявляют гепатомегалию, рвоты, большие потери массы тела, летаргию или приступы гипогликемии, судорог и изредка спленомегалию, диарею. В этот момент катаракта еще не развивается, но в хрусталике можно видеть как бы

«тучки», «капли воды». Очень часто у таких детей развивается сепсис, вызванный обычно кишечной палочкой.

Диагноз ставят на основании обнаружения сахара в моче (галактозурия), аминоацидурии, повышения уровня в крови галактозо-1-фосфата или галактозы, резкого снижения в эритроцитах активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы или галактокиназы. В сомнительных случаях делают нагрузку галактозой.

Тирозинемия, развивающаяся при нарушении утилизации в организме тирозина, — редко встречающееся наследственное заболевание или транзитное пограничное состояние.

18. Синдром стужения желчи связан с закупоркой желчных ходов слизистыми пробками; патогенез его еще недостаточно выяснен. В целях диагностики данного синдрома рекомендуют проводить курс желчегонной терапии: дважды в день в течение 3 дней по зонду в желудок вводят по 5 мл 25% раствора сернокислой магнезии. Значительное уменьшение желтухи свидетельствует о синдроме стужения желчи.

Синдром стужения желчи развивается в результате массивного гемолиза или тяжелого экзикоза. Очень густой билирубин блокирует желчные ходы. Стул становится ахоличным. Повышается содержание прямого билирубина. Уробилиноген в моче отсутствует. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышена. Сонографически отмечается расширение внутрипеченочных желчных протоков.

Синдром стужения желчи может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина. Характерные признаки — появление обесцвеченного стула у

Схема 3

Дифференциальная диагностика желтух, встречающихся при генетических заболеваниях и пороках развития

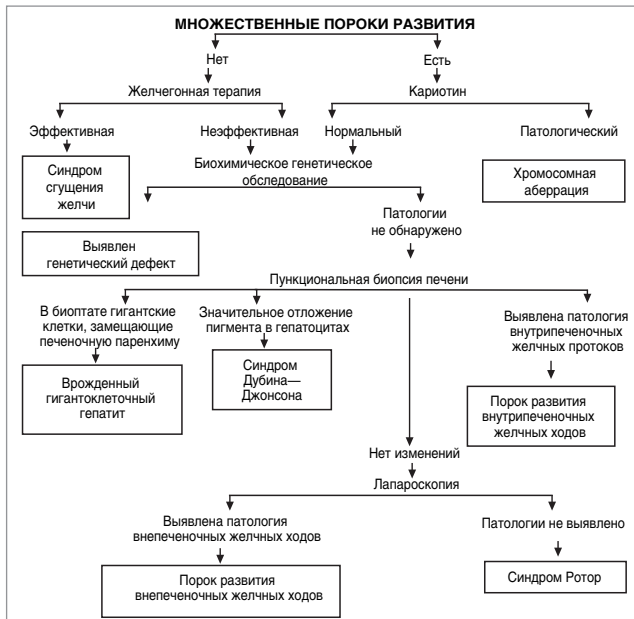
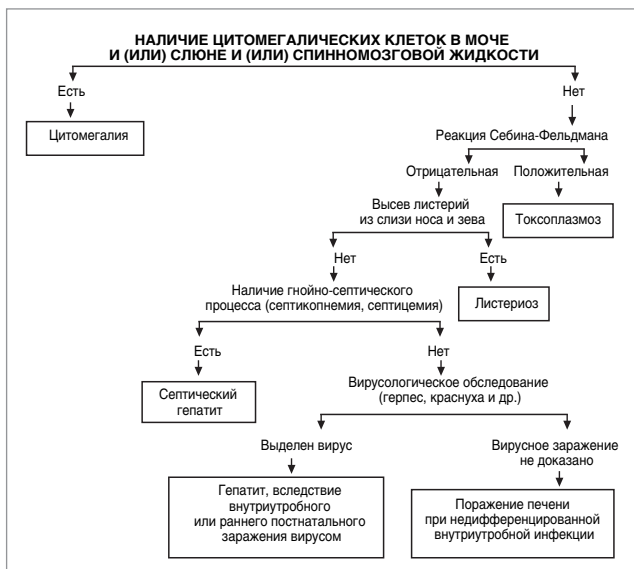


Схема 4

Дифференциальная диагностика желтух, связанных с инфекционной патологией



ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Т.С. Малич

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Резюме: Наведено основні дані з диференційної діагностики жовтяниць у новонароджених. Приведено сучасні класифікації гіпербілірубінемій новонароджених, алгоритми діагностики жовтяниць.

Ключові слова: новонароджені, гіпербілірубінемія, жовтяниці.

ребенка с неконъюгированной гипербилирубинемией и повышение уровня БДГ более 25 мкмоль. Холестаз редко бывает полным и длительным. Обычно через 1–4 дня он исчезает либо спонтанно, либо под влиянием терапии (дуоденальное зондирование, в том числе слепое, физиотерапия, холекинетики). Провоцирующими факторами могут быть обезвоживание, назначение фуросемида, макролидов, анаболических гормонов.

19. Синдром Дубина—Джонсона (Dubin, Jonson) обусловлен недостаточностью выделения клетками печени связанного билирубина. В биоптате печени отмечается значительное отложение пигмента в гепатоцитах. У новорожденных этот синдром встречается крайне редко, так как для его развития требуется значительное время.

20. Синдром Ротора (Rotor и др.) связан с недостаточностью способности клеток печени выделять связанный билирубин при ненарушенной конъюгационной функции. По своей сущности он близок синдрому Дубина—Джонсона.

Гигантоклеточный гепатит (гепатит новорожденных, гепатит грудных детей) начинается на 1-й неделе после рождения с появления симптомов обтурационной желтухи. Печень и селезенка увеличиваются. Показатели сывороточных ферментов и фракций билирубина не характерны. Пункционная биопсия печени вначале оказывается неинформативной, так как патогномичные гистологические изменения появляются лишь после 4-го месяца жизни ребенка (гигантские многоядерные клетки, которые, правда, могут быть при внутрипеченочной атрезии желчных путей). Проба с I-бенгальским розовым (более 10% выделяется с калом), а также лапаротомия позволяют провести дифференциальный диагноз с атрезией желчных ходов. Содержание ат-фетопротеина может увеличиваться.

22. Поражение печени при недифференцированной внутриутробной инфекции — такую формулировку диагноза считаем в редких случаях возможной, так как диагностические возможности титрования какой-либо инфекции почти полностью исчерпаны.

Таким образом, гипербилирубинемии различного генеза у детей периода новорожденности до настоящего времени все еще занимают одно из ведущих мест в структуре неонатальной патологии. Причины, ведущие к их развитию, разнообразны, а желтуха кожи и слизистых может быть симптомом многих других заболеваний, что нередко делает весьма затруднительной их дифференциальную диагностику. Выяснение причин желтухи у новорожденных позволяет своевременно поставить правильный диагноз и провести адекватную терапию, что является одним из важных условий предупреждения такого грозного осложнения, как развитие билирубиновой энцефалопатии, и последующей инвалидизации детей.

NEONATAL JAUNDICE

T.S. Malich

Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine

Summary: In article is devoted the modern aspects of differential diagnosis of jaundice of newborns and classifications.

Key words: newborns, jaundice, differential diagnosis.

Сведения об авторах:

Малич Татьяна Сергеевна — к. мед. н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4.

Статья поступила в редакцию 14.02.2013 г.