

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ**

“Утверждаю”

Председатель секции по педиатрии
Ученого Совета МЗ РФ

профессор  Балева Л.С.

Протокол № 2 от 23.03.2004 г.

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ЖЕЛТУХИ

(Пособие для врачей)

М о с к в а 2 0 0 4

Пособие посвящено одной из актуальных проблем современной педиатрии – гипербилирубинемиям неонатального периода. Представлены основные звенья билирубинового обмена и его особенности у новорожденных детей. Освещены факторы, предполагающие к нарушениям обмена билирубина в неонатальный период, а также проанализированы основные причины развития желтух у детей данного возраста. Дана характеристика современным методам исследования гепатобилиарной системы, которые могут быть использованы в неонатологии. Представлены алгоритмы дифференциальной диагностики различных вариантов неонатальных желтух. Изложены подходы рационального ведения новорожденных детей с гипербилирубинемиями.

Для неонатологов, врачей-педиатров, интернов и клинических ординаторов по специальностям неонатология и педиатрия.

Рецензенты:

Г.А. Самсыгина – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №1 РГМУ

Л.Н. Мазанкова – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО.

Авторы:

Н.А.Коровина, А.Л. Заплатников, А.Н.Горяйнова, Е.С. Кешищян, М.И. Пыков, И.И. Рюмина

Сведения об авторах:

Коровина Нина Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, заслуженный врач РФ, Москва.

Заплатников Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РМАПО, врач-педиатр высшей категории, Москва.

Горайнова Александра Никитична – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии РМАПО, врач-педиатр высшей категории, Москва.

Кешищян Елена Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России, врач-педиатр высшей категории, Москва.

Пыков Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, декан педиатрического факультета РМАПО, Москва.

Рюмина Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РМАПО, врач-педиатр высшей категории, Москва.

Пособие предназначено для врачей-педиатров, неонатологов.

Материально-техническое обеспечение метода

Стандартное оборудование для клинических, биохимических, бактериологических, иммунологических и патоморфологических лабораторий.

Прибор ультразвуковой диагностической серии «OCUSON – 128XP» - США.

Аппарат рентгеновский «Диагност - 94» Филипс медицинские системы 96/873.

Гамма камера ССА-90В фирмы Тошиба с компьютером для обработки данных «Тошиба – ТОСБАК – 20А» (Япония).

Анализатор билирубина фотометрический капиллярный АБФ 04 – «НПП-ТМ» производства ЗАО НПП «Техномедика».

Стандартный набор для проведения операции заменного переливания крови.

Лампы для фототерапии с длиной волны 425-475 нм.

Сокращения:

ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза;

FIC (Familial Intrahepatic Cholestasis) – семейный внутрипеченочный холестаз;

Введение

Ранняя выписка ребенка из родильного дома, все шире входящая в повседневную жизнь, требует изменения наших представлений о динамике нарастания уровня билирубина в первые 24-48 часов жизни, а также принципов наблюдения за ребенком с желтухой в неонатальном периоде. Педиатры должны уметь правильно оценивать перспективы развития новорожденного, перенесшего тяжелую гипербилирубинемию.

Желтуха (гипербилирубинемия) является наиболее часто встречающимся состоянием в периоде новорожденности (10). В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, является «пограничным состоянием» и не требует лечения. Тем не менее, необходимо помнить, что гипербилирубинемия может быть связана с развитием печеночной недостаточности, а у детей младше 8 недель - с бактериальной инфекцией, в том числе и инфекцией мочевой системы, особенно, если желтуха появляется после 8-го дня жизни (33). Выраженная гипербилирубинемия опасна развитием нейротоксического эффекта, прежде всего, у недоношенных новорожденных и детей первых 3-х суток жизни. Степень токсического влияния билирубина, в основном, зависит от его концентрации в ткани мозга и продолжительности гипербилирубинемии. Врач-педиатр должен уметь оценить индивидуальный «безопасный уровень» билирубина у новорожденного с желтухой и предвидеть его возможное нарастание.

Недооценка динамики развития патологического процесса при выраженной гипербилирубинемии, запоздалое терапевтическое вмешательство могут привести к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. С другой стороны, желтуха в период новорожденности является самой частой причиной необоснованного и длительного лечения с использованием инвазивных методов и большого количества лекарственных препаратов, небезразличных для организма новорожденного. Во всем мире дискутируются вопросы безопасного уровня билирубина в раннем

неонатальном периоде у доношенных и недоношенных новорожденных, влияние гипербилирубинемии на последующее развитие ребенка, необходимость лечения и меры профилактики.

Научные исследования последних лет позволяют по-новому рассматривать проблему неонатальных желтух (25,28,60,81). Мы попытаемся определить наиболее часто встречающиеся неонатальные желтухи, рассмотреть простые и доступные методы определения билирубина, методы дифференциальной диагностики и лечения желтухи новорожденного.

История вопроса.

В течение многих веков при уходе за новорожденными отмечали феномен неонатальной желтухи, однако научные исследования и описание этого феномена появились во второй половине XVIII века. В 1785 году Jean Baptiste Thimotee Baumes получил премию Парижского Университета за работу, в которой описал 10 клинических случаев желтухи новорожденных. В 1847 году Jaques Hervieux получил степень доктора медицины, проанализировав большое количество неонатальных желтух, в том числе и результаты аутопсии у 44 умерших новорожденных. Многие наблюдения и выводы до сих пор актуальны, например, цефалокаудальное распространение желтухи, а также утверждение, что большинство неонатальных желтух, появляющихся на 2-4 день жизни и исчезающих в конце первой-второй недели жизни, является физиологическим состоянием и не опасны для новорожденного. В Берлине Johannes Orth, будучи ассистентом знаменитого Вирхова, в 1875 году в опубликованных результатах аутопсии у доношенных новорожденных с желтухой отмечал интенсивное прокрашивание базальных ганглиев, стенок третьего желудочка, гиппокампа и центральной части мозжечка. В 1903 году Christian Schmorl представил Германскому обществу патологоанатомов результаты аутопсии 120 новорожденных с явлениями прокрашивания головного мозга.

Термин «ядерная желтуха» (желтуха базальных ганглиев) был предложен Christian Schmorl. Хотя дальнейшие исследования принесли очень большую информацию об эпидемиологии и патофизиологии неонатальной желтухи, в том числе и ядерной желтухи, исследования Hervieux, Orth и Schmorl до сих пор не потеряли своего значения и внесли очень большой вклад в современное понимание феномена неонатальной желтухи (36).

Этапы обмена билирубина

I этап

В макрофагах печени, селезенки и костного мозга под влиянием микросомального фермента гемоксигеназы и при участии кислорода и кофермента НАДФН гемоглобин расщепляется на 4 основных компонента: глобин, железо, монооксид углерода и линейный тетрапиррол (или IX α -биливердин).

II этап

Цитозольный фермент биливердинредуктаза трансформирует IX α -биливердин в жирорастворимое вещество IX α -билирубин (свободный или неконъюгированный, или непрямой билирубин), способный растворяться в липидах, но нерастворимый в воде.

III этап

Образовавшийся в макрофагах непрямой билирубин в свободном состоянии поступает в кровь, где прочно связывается с альбумином и транспортируется в синусоиды печени (1 г альбумина может связать от 1 до 8,2 мг билирубина).

IV этап

В синусоидах печени на уровне мембраны гепатоцита неконъюгированный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина и диффундирует с помощью транспортных белков через слой воды, окружающей гепатоцит, и цитомембрану внутрь гепатоцита.

V этап.

В гепатоцитах под влиянием микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) неконъюгированный (непрямой) билирубин связывается (конъюгируется) с глюкуроновой кислотой, и в значительно меньшей степени - с сульфатами, ксилозой, глюкозой. Образуются моно- и диглюкуронид билирубина (конъюгированный или прямой, или связанный водорастворимый билирубин). Образование прямого билирубина требует присутствия кислорода и глюкозы.

VI этап

Конъюгированный (прямой) билирубин секретируется в просвет желчных капилляров и в составе желчи, пройдя желчные протоки, поступает в желчный пузырь и кишечник.

VII этап

В толстой кишке конъюгированный (прямой) билирубин подвергается гидролизу с образованием уробилиногена (свободного билирубина). Часть уробилиногена реабсорбируется в кишечнике и вновь поступает в кровь (этот путь называется кишечно-печеночная рециркуляция билирубина).

Особенности регуляции билирубинового обмена у новорожденных

Во внутриутробном периоде билирубин в организме плода практически не подвергается конъюгации, что объясняется отсутствием в печени плода белков, обеспечивающих захват билирубина гепатоцитами, и угнетением активности уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы материнскими гормонами. Основным органом, осуществляющим выведение билирубина из организма плода, является плацента, через которую билирубин поступает в кровотоки матери, где подвергается дальнейшей утилизации.

У новорожденных связывание билирубина с альбумином снижено, особенно у недоношенных детей, замедлена конъюгация и транспорт билирубина в печени, повышена реабсорбция билирубина (кишечно-

печеночная рециркуляция) в кишечнике. Повышение реабсорбции билирубина в кишечнике обусловлено преобладанием в крови новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом. Кроме этого, в кишечнике новорожденных повышена концентрация β -глюкуронидазы, вызывающей гидролиз, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

Следствием особенностей билирубинового обмена новорожденного является развитие ряда состояний, которые характерны для неонатального периода:

- Развитие физиологической желтухи на 2 - 5 сутки жизни.
- У новорожденных с низкой массой тела при рождении желтуха может сохраняться до 2 недель и более. Возможно обесцвечивание кала, наличие уробилина и билирубина в моче за счет развития транзиторного холестаза.
 - Интенсивность желтухи у новорожденных увеличивается при гипоксии и гипогликемии, а также при назначении водорастворимых аналогов витамина К.
- При высоком уровне свободного (неконъюгированного, непрямого) билирубина в сыворотке крови возникает угроза развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), которая встречается, исключительно в период новорожденности.

Классификация желтух

В связи с существованием двух фракций билирубина (прямого или связанного и непрямого или свободного), а также множества причин, способных вызвать гипербилирубинемия, различают несколько вариантов классификаций желтух. Наиболее распространенными являются классификация по уровню нарушения обмена билирубина (*надпеченочная желтуха, печеночная или печеночно-клеточная, постпеченочная*) и по

содержанию фракций билирубина (*конъюгированная или прямая; неконъюгированная или непрямая*).

Клинико-лабораторные признаки надпеченочной желтухи:

- развивается при гемолизе и наследственных нарушениях обмена билирубина;
- уровень билирубина в сыворотке крови повышен в основном за счет фракции свободного билирубина;
- активность сывороточных трансаминаз (АлАт и АсАт), щелочной фосфатазы сохраняется в пределах нормы;
- билирубин не определяется в моче;
- нередко отмечается гепатоспленомегалия.

Клинико-лабораторные признаки печеночной (печеночно-клеточной) желтухи:

- развивается при гепатитах, сепсисе, токсическом повреждении печени (например, при отравлении бледной поганкой);
- уровень билирубина в сыворотке крови повышен за счет двух фракций: свободного и связанного (уровень связанного билирубина более 30% от общего количества билирубина);
- повышена активность трансаминаз;
- имеются признаки печеночной недостаточности разной степени выраженности;
- может развиваться очень быстро (в течение нескольких часов);
- нарушается сознание от незначительных изменений психического статуса до спутанности, комы, появления “хлопающего” тремора;
- слабость и утомляемость;
- появляются кровоподтеки (спонтанные и после венепункций);
- задерживается жидкость (от увеличения массы тела до появления отеков и асцита);
- нередко гепатоспленомегалия.

Постпеченочная (холестатическая) желтуха:

- развивается при различных врожденных и приобретенных заболеваниях, сопровождающихся развитием холестаза (например, при атрезии желчевыводящих путей);
- в крови повышен прямой (конъюгированный или связанный) билирубин (более 15 % от уровня общего билирубина);
- желтуха прогрессирует и имеет зеленоватый оттенок;
- повышен уровень щелочной фосфатазы;
- в моче определяется конъюгированный билирубин;
- кал обесцвечен;
- отмечается кожный зуд;
- развивается синдром мальабсорбции (стеаторея);
- при хроническом холестазе прогрессирует остеодистрофия;
- в крови появляются тригидроксижелчные кислоты;
- нарушается адаптация глаза к темноте (“куриная слепота”);
- повышен уровень сывороточных липопротеинов;
- появляются ксантомы и ксантелазмы (отложение холестерина в коже);
- усилена пигментация кожи;
- снижена масса тела;
- накапливается медь в печени;
- гепатоспленомегалия.

Причины неконъюгированной (непрямой) гипербилирубинемии у новорожденных в зависимости от времени возникновения

(уровень непрямого билирубина более 85% от общего билирубина)

а) С момента рождения до 2-го дня жизни:

- гемолитическая болезнь новорожденных.

б) 3 - 7 дни жизни:

- физиологическая гипербилирубинемия.

в) 1 - 8 недели жизни:

- врожденные гемолитические анемии;
- желтуха грудного молока;
- синдром Люцея-Дрискола (преходящая семейная гипербилирубинемия);
- гипербилирубинемия Криглера-Найяра;
- гипотиреоз;
- кефалогематома;
- сепсис;
- пилоростеноз;

Наиболее частые причины непрямой гипербилирубинемии у новорожденных.***Физиологическая желтуха***

Под физиологической желтухой понимают желтушное окрашивание кожных покровов, которое наблюдается у большинства новорожденных детей в первые дни жизни (3,8). Патогенез физиологической желтухи обусловлен накоплением в крови непрямого билирубина в результате временной незрелости глюкуронил-трансферазной системы печени. У недоношенных детей восстановление глюкуронил-трансферазной системы наступает позднее, желтуха имеет пролонгированное течение, иногда до 2 – 3 месяцев (8).

Физиологическая желтуха отмечается у подавляющего большинства доношенных и недоношенных новорожденных [у 60% и 80% соответственно по данным Р.Е.Бермана и В.К.Вогана (6)] и характеризуется следующими основными признаками:

- появляется спустя 48 часов после рождения, иногда на вторые сутки жизни;
- подъем уровня билирубина не достигает критического уровня, способного стать причиной ядерной желтухи;
- состояние новорожденного остается удовлетворительным.

При физиологической желтухе нет необходимости в широком обследовании и лечении

Наращение билирубина в первые сутки жизни обусловлено следующими факторами:

- * большим количеством в костном мозге, печени, селезенке предшественников эритроцитов, которые не успевают созреть;
- * более коротким периодом существования циркулирующих эритроцитов (в среднем 70-80 дней);
- * большим объемом циркулирующих эритроцитов.

Физиологическая желтуха проходит 2 временные фазы. Первая охватывает 5 дней жизни с момента рождения и характеризуется относительно быстрым повышением уровня свободного (неконъюгированного) билирубина до средней пиковой величины, составляющей приблизительно 5 мг% (85 мкмоль/л) на третий день жизни, и резким снижением концентрации билирубина к 5 дню. Вторая фаза характеризуется медленным снижением непрямого билирубина, который достигает нормального уровня, свойственного взрослым, к 11-14 дню жизни.

В первую очередь при физиологической желтухе окрашиваются лицо, затем шея, туловище и конечности. При уровне билирубина 68 – 136 мкмоль/л окрашиваются только лицо и шея. У доношенных новорожденных с физиологической желтухой непрямой билирубин варьирует от 85 до 204 мкмоль/л, у недоношенных – до 255 мкмоль/л (10). Уровень билирубина выше, когда имеется задержка мекония (т.е. возникают условия для кишечнo-печеночной рециркуляции билирубина).

Желтуха у новорожденных по данным Ш.Шерлок и Дж. Дули (2) не может считаться физиологической, если:

- * в первый день жизни концентрация билирубина более 86 мкмоль/л;***
- * во второй день жизни уровень билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л;***
- * на третий день жизни и в последующие дни концентрация билирубина более 206 мкмоль/л.***

Желтуха здоровых новорожденных.

В последние годы все чаще используется термин “желтуха здоровых новорожденных”, когда, кроме интенсивного окрашивания кожи и относительно высокой концентрации билирубина в сыворотке крови новорожденного в течение всего неонатального периода (первых 28 дней жизни), не отмечается никаких патологических симптомов, состояние ребенка удовлетворительное. В настоящее время выделяют две наиболее частые причины желтухи здоровых новорожденных:

- * раннее усиление физиологической неконъюгационной гипербилирубинемии, обусловленное нехваткой грудного молока - желтуха грудного вскармливания;***
- * возникающая на более поздних сроках затяжная желтуха, обусловленная потреблением грудного молока - желтуха грудного молока.***

Желтуха грудного вскармливания – отмечается у новорожденных при неправильно организованном грудном вскармливании, когда, в силу различных причин, снижено потребление грудного молока. В первые несколько дней жизни новорожденные, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, обычно получают меньше жидкости и молока, чем при вскармливании заменителями грудного молока. Максимальный уровень билирубина у таких детей на 4 -5 сутки жизни обычно выше. До настоящего времени неясно, почему грудное вскармливание в этот период повышает

уровень свободного билирубина в сыворотке крови. Причинами могут быть усиленная реабсорбция билирубина из кишечника, пониженное содержание продуктов обмена билирубина в стуле, медленное отхождение мекония, что приводит к повышению экстрапеченочной рециркуляции билирубина.

Желтуха грудного молока (или желтуха от материнского молока) также не является патологическим состоянием и характеризуется следующими особенностями:

1. Уровень непрямого (свободного) билирубина в сыворотке, как правило, выше 184 мкмоль/л (12 мг%).
2. Продолжительность желтухи от 3-х недель до 3-х месяцев.
3. Прекращение грудного вскармливания (на 24-48 часов) приводит к резкому снижению билирубина и уменьшению желтухи.

Причины желтухи грудного молока окончательно не определены, по-видимому, ведущую роль играют:

- высокая концентрация жирных кислот в молоке матери (угнетается конъюгация билирубина);
- повышенная активность β -глюкуронидазы в молоке матери (повышается уровень непрямого билирубина в кишечнике и усиливается его реабсорбция и кишечно-печеночная рециркуляция).

Несмотря на длительное сохранения желтушного окрашивания кожи, при желтухе от материнского молока прекращать грудное вскармливание нецелесообразно. Следует подчеркнуть, что **уровень билирубина менее 20,8 мг% (< 354 мкмоль/л) у здоровых доношенных новорожденных не влияет отрицательно на развитие ребенка(40,60).**

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН)

Среди множества причин, способствующих повышению уровня билирубина в крови, важное значение имеет гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), возникающая при групповой (ABO) или Rh-

несовместимости матери и плода. В основе ГБН лежит транспорт материнских антител (иммуноглобулинов G3) к эритроцитам плода через плаценту. Как правило, ГБН вследствие Rh-несовместимости протекает тяжелее. АВО-несовместимость, являясь основной причиной ГБН, протекает легче. Тем не менее, описаны случаи атипичного тяжелого течения ГБН вследствие АВО-несовместимости (83), сопровождавшиеся дермальным гемопоэзом, гепатоспленомегалией, гемоглобинурией, тромбоцитопенией и развитием почечной недостаточности. Тромбоцитопения, с которой ассоциируется ренальный тромбоз, очень часто встречается у маловесных новорожденных. У подавляющего большинства новорожденных ГБН вследствие АВО-несовместимости протекает легко, ее выраженность зависит от принадлежности новорожденного к этнической группе. Лишь 0,33 – 2,2 % новорожденных с АВО-несовместимостью имеют признаки манифестации болезни. Основным проявлением АВО-несовместимости является гипербилирубинемия, когда назначение фототерапии приводит к быстрому положительному эффекту. Выраженная гипербилирубинемия обычно ассоциируется с анемией. К большому сожалению, в последние годы ГБН по АВО-несовместимости в родильных домах своевременно не диагностируется. Так, согласно исследованиям сотрудников кафедры педиатрии РМАПО и отделения патологии новорожденных Тушинской детской городской больницы, в 1998 – 2003 гг диагноз ГБН был поставлен только 25 – 30% детей с АВО-несовместимостью, поступивших из родильных домов Москвы. Наличие желтухи трактовалось или как физиологическая гипербилирубинемия, или как конъюгационная.

Тяжесть состояния новорожденного с ГБН, обусловленной Rh-несовместимостью, зависит от продолжительности внутриутробной сенсibilизации. Для возникновения ГБН недостаточно только проникновения в материнский организм антигенов плода. Нормальная плацента выполняет защитную функцию, находящиеся в ней антитела

(глобулиновые фракции) нейтрализуют поступающие антигены из организма плода. Повышение сенсibilизации организма матери происходит при нарушении целостности плацентарного барьера вследствие сосудистых или дистрофических изменений в плаценте. Большое значение при Rh-несовместимости имеет предварительная сенсibilизация матери в результате повторных аборт, проведенных после 10-14 недели беременности. Благодаря иммунопрофилактике, проводимой во время беременности, количество новорожденных с тяжелым течением ГБН по Rh-несовместимости значительно уменьшилось. Основные признаки ГБН по ABO и Rh-несовместимости приведены в таблице 1.

Таблица 1.

**Характеристика гемолитической болезни, обусловленной
ABO и Rh-несовместимостью**

Клинические симптомы	ABO- несовместимость	Rh-несовместимость
Возможность антенатального скрининга	нет	Очень важен
Развивается уже при первой беременности	часто	редко
Влияние на последующие беременности	различное	отрицательное
Прямая реакция Кумбса в пуповинной крови	От – до ±	+++
Непрямая реакция Кумбса в пуповинной крови	+	Нет необходимости
Ядерные клетки в крови (эритробласты)	+	+++
Ретикулоциты в крови	От + до ++	++
Сфероциты в крови	++	±
Гепатоспленомегалия	+/-	++
Желтуха	Различной степени	Тяжесть имеет прямую связь с ранним повышением билиру-бина и его

		почасовым приростом
Профилактика	невозможна	Введение анти-Rh-иммуноглобулина матери во время беременности или после рождения Rh(+) ребенка
Ранняя анемия	+/-	++
Поздняя анемия	редко	часто

Желтуха при геморрагиях

Субдуральные гематомы, кефалогематомы, экхимозы, гемангиомы могут быть причиной высокого содержания билирубина вследствие большого числа поврежденных эритроцитов. Этот феномен отмечается также при других кровоизлияниях. Гипербилирубинемия наблюдается у новорожденных, получавших внутриутробно переливание крови, вследствие замедленной абсорбции интраперитонеальной крови. Удаление эритроцитов при перитонеальной лаваже способствует замедлению продукции билирубина.

У новорожденных с кефалогематомой или распространенными подкожными экхимозами нарастание желтухи (непрямого билирубина) может быть очень значительным (10). Установлено, что 1 г гемоглобина является источником 35 мг билирубина. При концентрации гемоглобина в периферической крови 200 г/л (что нередко для новорожденного) каждые 10 мл крови содержат 2 г гемоглобина. Таким образом, кровоизлияние (кефалогематома) объемом 10 мл может стать источником 70 мг билирубина.

Билирубиновая энцефалопатия у новорожденных

Известно, что нейроны в процессе созревания и дифференцировки являются чрезвычайно восприимчивыми к воздействию непрямого билирубина. *Проникновение непрямого (жирорастворимого) билирубина в*

ткань мозга приводит к накоплению его в базальных ганглиях и развитию билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи) у новорожденных.

Морфологически при ядерной желтухе обнаруживают отложение билирубина в сером веществе базальных ганглиев, мозжечка, продолговатого мозга и гипоталамических центрах, прокрашивание висцеральных оболочек внутренних органов. Для поздних стадий билирубиновой энцефалопатии характерны глиоз и разрушение нейронов базальных и субталамических ядер. У недоношенных детей подобные изменения могут обнаруживаться при отсутствии характерных клинических симптомов и относительно низком уровне непрямого билирубина в крови.

В 1980 г Alistair G.S. Philip (10) привел данные собственных наблюдений, согласно которым из 1476 новорожденных с ГБН, обусловленной Rh-конфликтом, только 4 имели билирубиновую энцефалопатию. При этом уровень непрямого билирубина был выше 425 мкмоль/л. ***Подавляющее большинство новорожденных с ГБН благополучно минуют угрозу развития билирубиновой энцефалопатии.***

Факторы, способствующие развитию билирубиновой энцефалопатии у новорожденных:

(Alistair G.S. Philip, 1980; Н.П.Шабалов, 1986; Д.Греф, 1997; Ш.Шерлок, Дж.Дули, 1999; D.Kelly, 2002)

- Гипоальбуминемия
- Повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови
- Гипогликемия
- Ацидоз
- Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС
- Инфузия жировых эмульсий
- Накопление органических анионов в крови (свободные желчные кислоты, гематин, салицилаты, сульфаниламиды)
- Сепсис

Критический уровень билирубина для развития ядерной желтухи

Вследствие того, что у недоношенных новорожденных или родившихся с низкой массой снижен порог чувствительности нейронов к билирубину (10), имеются различия в определении критического уровня для доношенных и недоношенных новорожденных:

- *у недоношенных и маловесных новорожденных (с массой менее 2500,0 г) показано проведение специфической терапии при уровне билирубина 170 мкмоль/л и выше;*
- *у доношенных новорожденных с нормальной массой показано проведение специфической терапии при уровне билирубина 255 мкмоль/л и выше.*

По мнению Г.М.Дементьевой и Ю.Е.Вельтищева (1), критическими уровнями билирубина являются 170 мкмоль/л для недоношенных новорожденных и 306 мкмоль/л – для доношенных.

Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

Выделяют *острую* и *хроническую* форму ядерной желтухи.

а). Острая форма

Фаза 1 (первые 2 дня жизни): угнетение со стороны ЦНС, снижение спонтанной двигательной активности, мышечная гипотония, ослабление сосательного рефлекса, появление апноэ, приступы асфиксии.

Фаза 2 (середина первой недели жизни): гипертонус, повышение температуры, опистотонус, пронзительный “мозговой” крик, спазм взора, симптом “заходящего солнца”.

Фаза 3 (после первой недели жизни): спастический парез, глазодвигательные и вестибулярные расстройства, потеря слуха, отставание в психоморном развитии, формирование детского церебрального паралича.

У недоношенных, как правило, отсутствуют стадии развития билирубиновой энцефалопатии, для них характерны угнетение, мышечная гипотония, неспецифические симптомы.

б). Хроническая форма.

В течение первого года жизни у детей отмечаются гипотония, повышение сухожильных рефлексов, гипертонус шейных мышц, задержка в развитии моторных навыков.

После первого года жизни характерны некоординированные движения (хореоатетоз, движение в виде резких подергиваний или дрожания, тремор), закатывание глаз, сенсорно-неврологическая потеря слуха.

Редкие причины не прямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии у новорожденных.

Синдром Криглера-Найяра

Причиной болезни является дефицит конъюгирующего фермента. Выделяют 2 варианта синдрома Криглера Найяра: тип 1 и тип (2, 77).

Тип 1.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В печени отсутствует активность конъюгирующего фермента, в желчи - конъюгированный билирубин. В сыворотке крови не обнаруживаются глюкурониды билирубина. Прием фенобарбитала неэффективен. При фототерапии билирубин может снизиться на 50% (этот метод лечения можно применять амбулаторно). У выживших больных уровень билирубина со временем стабилизируется, что позволяет предполагать наличие альтернативного пути метаболизма билирубина. Обычно больные погибают в течение первого года жизни при выраженных признаках билирубиновой энцефалопатии (77).

В качестве основного лечения рекомендуется трансплантация печени, после чего билирубиновый обмен нормализуется.

Тип 2.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Активность конъюгирующего фермента снижена до 10 % и менее и не определяется обычными методами. Назначение фенобарбитала приводит к выраженному эффекту, больные доживают до взрослого возраста. Для предотвращения развития ядерной желтухи необходимо обеспечивать уровень билирубина ниже 450 мкмоль/л ($< 26 \text{ мг}\%$), что возможно при сочетании терапии фенобарбиталом и фототерапии.

Определить тип синдрома Криглера-Найяра можно, оценив эффективность лечения фенобарбиталом и определяя фракции билирубина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. При 2 типе синдрома уровень общего билирубина в сыворотке и доля неконъюгированного на фоне проводимого лечения снижаются.

Гемолитические анемии, не связанные с АВО и Rh-несовместимостью

Частота гемолитических анемий другой этиологии, манифестирующих в неонатальном периоде, невысока. Необходимо обращать внимание на развитие анемии после 3-го дня жизни. К группе гемолитических анемий с дебютом в неонатальном периоде относится врожденная дизэритропоэтическая анемия.

Врожденная дизэритропоэтическая анемия II типа

(Congenital dyserythropoietic anemia type I - CDA-II).

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связана с нарушением нормальной дифференцировки и пролиферации эритроидного ростка. Характеризуется наличием анемии различной степени выраженности, желтухой и спленомегалией (45). Ключом к постановке диагноза является эритроидная гиперплазия с появлением бинуклеарных и мультинуклеарных эритробластов в костном мозге. Как правило, диагноз ставится в возрасте от 4 месяцев, хотя 23-26% новорожденных имеют признаки болезни уже на 3

день жизни. Гемоглобин снижается до 80 г/л и ниже, что требует проведения гемотрансфузий. Для постановки диагноза необходимо определить средний объем эритроцитов, количество ретикулоцитов, концентрацию общего билирубина и его фракций. По данным Jolascon A. et al. (45) уровень билирубина в среднем составляет $78,2 \pm 39,1$ мкмоль/л ($4,6 \pm 2,3$ мг%).

Причины конъюгированной (прямой) гипербилирубинемии у новорожденных

При конъюгированной гипербилирубинемии уровень прямого билирубина больше 15% от общего билирубина. Независимо от причины, вызвавшей повышение уровня билирубина, конъюгированная (прямая) гипербилирубинемия сопровождается развитием **холестаза**.

Холестаз - уменьшение поступления желчи в 12-перстную кишку вследствие патологического процесса на каком-либо участке от гепатоцита до фатерова соска (2). Клинически холестаз ассоциируется со светлым стулом и темной мочой (63).

Холестаз и обструктивная желтуха не являются синонимами, так как при наличии холестаза механическая блокада желчных путей может отсутствовать.

У новорожденных существует большая группа причин, способных вызвать холестаз (9,13,14,15,16,17,18,19,20,23,26,29,31,32,38,40,43,47,48,46,57,66,69,76). Вследствие сложной дифференциальной диагностики причин холестаза в неонатальном периоде, D.Kelly (51) предложил термин **холестатическая неонатальная болезнь печени**, который может быть использован до уточнения диагноза.

В любых случаях пролонгированной желтухи прогноз зависит от ранней постановки диагноза и от своевременного лечения.

Желтуха считается пролонгированной, если гипербилирубинемия сохраняется более 6 недель (42,44,47,63,74). От 2,4 до 15% новорожденных

имеют явную желтуху после 14 дня жизни, но только у 0,04 – 0,2% из них развивается холестатическая неонатальная болезнь. Вследствие этого существует тенденция игнорировать желтуху до 6 недель. Однако, задержка в диагностике холестатической неонатальной болезни может иметь самые непредсказуемые последствия (15,16,27,44,68,69,70,71). Для детей с экстрапеченочной билиарной атрезией значение имеет хирургическое вмешательство до 60 дня жизни, в противном случае развиваются необратимые изменения, ведущие к хронической печеночной недостаточности (15,51,61).

Холестаза является результатом структурных и функциональных повреждений гепатобилиарной системы и нередко может быть признаком тяжелой и прогрессирующей болезни. У новорожденных с холестазом необходимо настраиваться на широкий дифференциальный диагноз, поскольку причиной холестаза могут быть и вирусные инфекции, метаболические нарушения, токсические инсульты. К счастью, холестаза у новорожденных в большинстве случаев изначально сопровождается нормальной синтетической функцией печени. У детей с желтухой без признаков инфекционного заболевания повышенное внимание следует уделить изучению состояния экстрапеченочной билиарной системы, поскольку в этой группе новорожденных значительную долю занимает билиарная атрезия (15,16,30,57).

Клиническая манифестация холестаза обусловлена накоплением нормальных экскретируемых субстанций желчи: билирубина, желчных кислот, холестерина (48). Накопление прямого билирубина ведет к желтухе и темной моче, желчные кислоты вызывают зуд, холестерол – гиперхолестеринемию и появление ксантом.

У детей с экстремально низкой массой тела значительно выше риск холестаза. Это связано с незрелостью билиарной экскреторной системы, высоким риском сепсиса из-за низкого иммунного ответа, вероятностью

некротизирующего энтероколита, синдрома короткой кишки, длительного парентерального питания (38,67,69).

Причины холестаза у новорожденных

Как показали исследования Arora N.K. et al. (11), среди детей с неонатальным холестазом билиарная атрезия встречается в 25 % случаев, неонатальный гепатит с установленной причиной - в 45,5 %, идиопатический неонатальный гепатит - в 19,7 %. Общее количество причин, способных привести к развитию холестаза у новорожденных, по данным разных авторов достигает 35 - 40.

Неонатальный гепатит

Причинами неонатального гепатита могут быть вирусные инфекции (CMV, вирус краснухи, Коксаки, герпес, HAV, HBV, HCV), бактериальные (например, гепатит при сепсисе), *Treponema pallidum*.

Среди неонатальных гепатитов с установленной причиной первое место занимает гепатит В, имеющий вертикальный путь передачи (6). Трансмиссия достигает 70% от матерей, серопозитивных по HBsAg и HBeAg. Большинство инфицированных новорожденных становятся асимптоматическими носителями. Дети, родившиеся от HBeAg-негативных матерей, имеют высокий риск развития гепатита в течение первых 12 недель жизни в результате передачи пре-сог мутанта вируса от матери к ребенку. Возможно как отсутствие заболевания, так и развитие легких и тяжелых форм гепатита.

Носительство и гепатит могут быть предупреждены, если проводится вакцинация всех детей, родившихся от матерей-носителей.

Гепатит А чрезвычайно редко встречается у новорожденных. Для гепатита С нехарактерен трансплацентарный путь передачи (6).

Варианты клинических проявлений гепатита В у новорожденных:

- бессимптомное течение с лабораторными признаками хронического поражения печени и стойкими положительными реакциями на HBsAg;

- бессимптомное течение или развитие легких форм гепатита с положительными реакциями на HbsAg с последующим выздоровлением и исчезновением антигенемии;
- развитие тяжелого острого гепатита с некрозом печени, положительными реакциями на HBsAg.

Билиарная атрезия

Во всем мире билиарная атрезия является главной причиной хронической печеночной недостаточности (51). Билиарная атрезия характеризуется деструкцией экстрапеченочных и интрапеченочных билиарных протоков, которая ведет к холестазу, фиброзу и циррозу, печеночной недостаточности. Частота билиарной атрезии достигает 1:10000, 1:16700 живорожденных (15,61). Этиология этого заболевания окончательно не установлена. Имеются данные, что в развитии билиарной атрезии потенциальную роль играют Th-1-like цитокины (18). Клиническим признаком билиарной атрезии является прогрессирующая желтуха. Около 25% детей с билиарной атрезией имеют интрапеченочные кисты (единичные или множественные). Летальность среди пациентов с множественными кистами значительно выше из-за развития вторичных осложнений в виде холангита (20).

При отсутствии своевременного лечения фатальный исход наступает в течение двух лет, средняя продолжительность жизни составляет восемь месяцев. Портоэнтеростомия по Kasai у 25 – 35% пациентов позволяет продлить жизнь до 10 лет и более с последующей трансплантацией печени. Билиарная атрезия является на сегодняшний день самым главным показанием для трансплантации печени(15,51).

Билиарная гипоплазия

Существует большое количество вариантов холестаза, которые ассоциируются с внутрипеченочной билиарной гипоплазией, например, отсутствием или редукцией части внутрилобулярных желчных протоков или

капилляров. Размеры воротной вены и печеночной артерии у таких детей соответствуют норме. Наиболее изученным состоянием является *синдром Алажиля (Alagille syndrom)*, описанный в 1975 году (9,59).

Характеристика синдрома Алажиля

Наследуется по аутосомно-доминантному типу с частотой 1: 100000 живорожденных. Характеризуется мультисистемными нарушениями с поражением сердца, развитием лицевых, почечных, зрительных и скелетных аномалий. Прогноз зависит от серьезности поражения печени и сердца. У 50% детей наступает нормализация функций печени по мере взросления.

Диагноз синдрома Алажиля возможен при наличии 3 - 5 главных признаков (2,9,51,59):

- хронический холестаз,
- врожденные болезни сердца,
- деформация тел позвонков в форме бабочки,
- нарушения со стороны органов зрения: задний эмбриотоксон, может быть пигментация сетчатки,
- лицо треугольной формы с широким выпуклым лбом, глубоко посаженными глазами, уплощенным носом и острым подбородком.

При синдроме Алажиля возможна гепатоспленомегалия, но она встречается не у всех детей. Прогноз, в общем, благоприятный, но у некоторых детей возможно прогрессирующее развитие хронической печеночной недостаточности.

У новорожденных с синдромом Алажиля, уровень билирубина достигает в среднем 198 мкмоль/л и может варьировать от 37 до 1030 мкмоль/л. Однако, синдром Алажиля не всегда сопровождается развитием неонатальной желтухи. Показано, что наличие желтухи в неонатальном периоде утяжеляет прогноз болезни. В этой группе детей более часто встречаются осложнения, обусловленные выраженным холестазом (59).

Транзиторный неонатальный холестаз

В основе развития транзиторного неонатального холестаза лежит острая и хроническая перинатальная гипоксия печени. Развитие холестаза отмечается в среднем к 7 суткам жизни, может продолжаться до 3,5 месяцев. Гепатоспленомегалия иногда сохраняется до года (42). Риск развития неонатального холестаза очень высок у новорожденных, родившихся ранее 35 недели гестации, с антенатальной гипотрофией (38,67). Среди доношенных новорожденных с нормальной массой частота транзиторного холестаза не превышает 8,5% (38).

Фетальная тромботическая васкулопатия плаценты

Симптомы тромботической васкулопатии включают повышенную кровоточивость с первого дня жизни, прямую гипербилирубинемию и повышение трансаминаз в сыворотке крови (23). У новорожденных отмечаются признаки тромбоза, этиология которого не установлена: церебральный инфаркт, тромбоз нижней полой вены, у выживших новорожденных в дальнейшем развивается портальный фиброз.

Неонатальный гемохроматоз

Неонатальный гемохроматоз - редкое заболевание, которое ассоциируется с накоплением железа в печени, поджелудочной железе, костном мозге (31,50,51). До настоящего времени неизвестно, является ли болезнь врожденной с аутосомно-рецессивным типом наследования, или же это следствие дефекта обмена железа, возникающего внутриутробно. При неонатальном гемохроматозе врожденный цирроз и фульминантный гепатит ассоциируются с депозитами железа в печени и внепеченочной ткани (поджелудочной железе, сердце, эндокринных железах).

Клиническая картина острой печеночной недостаточности при неонатальном гемохроматозе может развиваться в течение часов и недель с

момента рождения. Проявляется желтухой, гипогликемией, выраженной коагулопатией. Энцефалопатия не всегда выражена.

Диагностические критерии неонатального гемохроматоза:

- * подъем уровня сывороточного ферритина (до 40000 мкг/л, в среднем до 4000 мкг/л, тогда как нормальный уровень составляет 11 - 503 мкг/л);
- * высокий уровень сывороточного железа (до 68 мкг/л);
- * гиперсатурация (до 105%) за счет высокой железосвязывающей способности;
- * экстрапеченочный сидероз;
- * накопление интрапеченочного железа с 4 степенью сидероза гепатоцитов;
- * удлинение протромбинового времени;
- * острая печеночная недостаточность.

Наличие экстрапеченочного гемосидероза можно подтвердить исследованием слюнных желез (слюны) или выявлением Fe в поджелудочной железе и костном мозге при проведении магнитно-резонансного исследования.

Парентеральное питание

Знание осложнений парентерального питания необходимо при использовании любой системы мониторинга (19,62,76). В начальной стадии осложнения обычно проявляются электролитным дисбалансом, большим дефицитом фосфатов и редких элементов. Самым большим метаболическим нарушением, безусловно, является холестаза, который может ассоциироваться с возвратными эпизодами сепсиса (62).

Синдром короткой кишки (Short bowel syndrome - SBS)

Холестаз – одно из важнейших осложнений синдрома короткой кишки (19,82,84). Встречаясь достаточно редко (по данным Национального педиатрического института Мексики 9 пациентов за 5 лет), **SBS** остается основным показанием для трансплантации кишечника (19,82). Причиной холестаза при **SBS** является длительное парентеральное питание.

Дефицит α 1-антитрипсина (α 1-ингибитора протеаз)

У новорожденных наряду с признаками холестаза, нарастает печеночная недостаточность, гепатоспленомегалия, витамин-К-зависимая коагулопатия. Диагноз подтверждается низким уровнем α -1-антитрипсина в крови (< 0.9 g/l) и гистологическим исследованием (в печени выявляются гигантские гепатоциты с гранулами α -1-антитрипсина). Исход болезни различен: приблизительно у 30% детей развивается неактивный фиброз и цирроз, у 40% - хроническая печеночная недостаточность (51). У большинства новорожденных желтуха минимальная, у 30% - умеренная.

Семейный внутрипеченочный холестаз (FIC - Familial Intrahepatic Cholestasis)

В оригинале семейный внутрипеченочный холестаз был описан как болезнь Байлера (26,43,51,52). В настоящее время рассматривается как 3 различных состояния, ведущих к нарушению транспорта желчных солей и связанных с дефектами в хромосомах 2 и 18. Выделяют 3 типа FIC. При первом и втором типах (FIC1 и FIC2) отмечается низкий уровень сывороточной γ - глютамилтранспептидазы, при третьем (FIC3) - высокий уровень γ - глютамилтрансферазы (51). Развитие 2 типа обусловлено мутацией гена BSEP (bile salt export pump), кодирующего насосный транспорт желчных солей.

Дефицит цитрина (цитруллинемия)

В основе развития болезни лежит дефицит белка цитрина, кодируемого геном SLC25A13. Цитрин является компонентом, обеспечивающим синтез ферментов в митохондриях гепатоцитов. Заболевание может манифестировать в неонатальном периоде внутрипеченочным холестазом (51,73,78,80). Приблизительно у 25% новорожденных болезнь прогрессирует с развитием к 6 месяцу жизни хронической печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. Tamamori A. et al.(78) приводят данные об успешной пересадке печени ребенку 10 месяцев, имевшему неонатальный холестаз, обусловленный дефицитом цитрина. В возрасте 3 лет у пациента не было выявлено никаких признаков отставания в физическом и умственном развитии.

Болезнь Нимана-Пика, тип С (NPC)

По данным Yerushalmi B. et al. (85) этот тип болезни обнаруживается у 27% детей, наблюдавшихся с рождения с диагнозом идиопатический неонатальный холестаз, и у 8% всех детей с холестазом. Клиническими признаками NPC является умеренная задержка психомоторного развития и спленомегалия. Гепатомегалия отмечается не во всех случаях. Для детей старшего возраста характерны атаксия, дизартрия, гепатоспленомегалия и парез кишечника. Диагноз NPC подтверждается выявлением нарушения клеточной эстерификации холестерина в фибробластах кожи и специфической генетической мутацией.

Кисты

Возможно наличие 3 видов кист: экстрапеченочные (большинство), интрапеченочные и смешанные (24). Все больные с кистами имеют затяжную желтуху в неонатальном периоде.

Врожденная билиарная дилатация

Диагностика врожденной билиарной дилатации возможна еще в антенатальном периоде (65). Хирургическое лечение, проведенное в первые 2 месяца жизни, может обеспечить благоприятный прогноз.

Тирозинемия I типа

Причиной тирозинемии является первичный дефицит фумарилацетоацетазы, который ведет к нарушению метаболизма тирозина. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Накопление токсических метаболитов приводит к повреждению печени, почек, мозга (51). Заболевание проявляется на 1 - 6 месяце жизни с развитием острой печеночной недостаточности. Желтуха, как правило, выражена умеренно. Клиническими признаками тирозинемии I типа является также гипогликемия, коагулопатия, энцефалопатия, асцит, иногда гиперинсулинизм. Диагноз основывается на повышении в плазме тирозина, фенилаланина, метионина, присутствии в моче токсических метаболитов, сукцинилацетона. Рекомендуется определение уровня фермента фумарилацетоацетазы в фибробластах кожи.

Митохондриальные нарушения

Митохондриальные нарушения у новорожденных клинически проявляются мультиорганный патологией – отмечается желтуха, коагулопатия, патологические симптомы со стороны ЦНС (подобные печеночной энцефалопатии), развивается сердечная, почечная недостаточность, изменение костной ткани (51). В крови выявляется метаболический ацидоз за счет увеличения лактата, отмечается высокий уровень лактата в цереброспинальной жидкости, более чем в 2 раза повышается уровень 3-гидроксипутирата-ацетоацетата в плазме, могут появляться органические кислоты (например, 3-метилглутакониевая).

Митохондриальные нарушения подтверждаются мышечной биопсией, которая выявляет аномальные митохондрии. Гистологически определяется микровезикулярная жировая инфильтрация печени, дегенерация, микронодулярный цирроз.

При проведении компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования диагностируется церебральная атрофия.

Другие редкие причины развития холестаза у новорожденных

1. Синдром лимфедемы и холестаза -Aagenas-syndrom (32)
2. Болезнь Гоше (14).
3. Сахарный диабет (13).
4. Синдром Dubin-Johnson (72).
5. Гипотиреоз (51).
6. Врожденный печеночный фиброз (51).
7. Склерозирующий холангит (51).
8. Диафрагмальная грыжа (34).
9. Ювенильная ксантогранулема (44).
10. Аутоиммунная энтеропатия (53).
11. Галактоземия (51).
12. Синдром Zellweger (51).
13. Аномалия строения желчных кислот (56,39,41,21).
14. Некротизирующий энтероколит (51).
15. Аномалия печеночной экспрессии фибриллина-1 (54).

Обследование новорожденных с желтухой

Не существует универсального метода, который бы позволил сразу определить причину появления желтухи. Изучение анамнеза, оценка физического и психомоторного развития позволяют диагностировать «желтуху здоровых новорожденных», и, как правило, не требуют

дополнительных лабораторных методов исследования и лечения. Однако, при наличии факторов риска, появлении патологических симптомов со стороны других органов и систем требуется проведение дополнительного обследования.

Любое исследование у новорожденного должно быть обоснованным, а результат интерпретирован врачом, назначившим обследование. Чем больше необоснованных назначений, тем больше шансов выявить незначительные отклонения от нормальных показателей, что затрудняет процесс диагностики. Оптимальным является выбор небольшого количества исследований, имеющих высокую диагностическую ценность (2,7). В неонатологии, как ни в какой другой области медицины, предъявляются высокие требования к лабораторным и инструментальным исследованиям: они должны быть высокоточными, доступными, малотравматичными для ребенка.

При осмотре новорожденного с желтухой необходимо ответить на следующие вопросы:

- * когда появилась желтуха?
- * каково общее состояние ребенка?
- * каков характер желтухи (отенок)?
- * как меняются размеры печени и селезенки?
- * каков цвет мочи и кала?
- * есть ли геморрагические проявления?

Таблица 2.

**Основные биохимические показатели, необходимые
для проведения дифференциального диагноза желтухи
(по Ш.Шерлок, Дж.Дули, 1999)**

Показатель	Нормальные значения
Билирубин: общий связанный	5-17 мкмоль/л (0,3-1,0 мг%) менее 15 % от уровня общего билирубина
Щелочная фосфатаза	35-130 МЕ/л
АсАт	5-40 МЕ/л
АлАт	5-35 МЕ/л
Г-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	10-48 МЕ/л
Альбумин	35-50 г/л
γ-глобулин	5-15 г/л
Протромбиновое время (до и после внутримышечного введения витамина К)	12-16 сек

Лабораторные методы исследования при желтухе.

*Клиническое значение
различных методов определения билирубина*

Педиатр и неонатолог должны ясно представлять технические возможности различных лабораторных методик определения билирубина и дифференцированно подходить к назначению того или иного исследования.

Необходимо знать, какой биохимический метод используется в лаборатории, исследующей кровь пациента, и понимать, что при изменении методики или, при необходимости использовать другую лабораторию, результаты могут существенно отличаться, даже в одной пробе крови.

Все методы определения уровня билирубина можно разделить на две группы – определение концентрации билирубина в биологических жидкостях биохимическими методами (инвазивные методы) и определение концентрации билирубина в крови чрескожным – транскутанным (неинвазивным) методом.

***Использование биохимического метода
определения уровня билирубина в сыворотке крови***

Наиболее распространенным является биохимический метод определения уровня билирубина в сыворотке крови (метод Йендрашика и его модификации). При использовании рутинного метода необходимо не менее 0.7 мл сыворотки, микрометод позволяет ограничиться 0.4 мл сыворотки.

Достоинство биохимического метода

Возможность раздельного определения прямого и непрямого билирубина.

Недостатки метода:

- необходимость использования больших объемов крови для исследования;
- сложность технического забора крови из вены, возможность гемолиза, особенно у детей с малой массой, при наличии тяжелого заболевания;
- невозможность в ряде случаев многократного обследования ребенка в течение суток, что необходимо для определения почасового прироста билирубина;
- несопоставимость результатов при использовании различных методов определения билирубина в сыворотке крови;

- необходимость частой калибровки и независимого лабораторного контроля;
- необходимость специальных реактивов в лаборатории;
- обязательное наличие специального персонала в лаборатории, что требует больших материальных затрат.

Спектрофотометрический метод определения уровня билирубина в сыворотке крови

Билирубин является естественно окрашенным веществом. Это дает возможность определить общий уровень билирубина в сыворотке крови методом прямой спектрофотометрии т.е. **измерением без реактивов.**

Достоинства метода:

- повторяемость результатов и высокая точность, легкость самостоятельной калибровки и проверки «нулевого уровня»;
- отсутствие необходимости в дополнительных реактивах;
- быстрота исследования;
- возможность одновременно делать несколько измерений у разных больных;
- малая травматичность, возможность использования капиллярной крови в минимальном объеме, что позволяет проводить многократные исследования в течение суток;
- отсутствие необходимости в дополнительном и специально обученном персонале (исследование может провести постовая медицинская сестра);
- прибор может находиться непосредственно в отделении, что еще более ускоряет получение результата;
- невысокая стоимость прибора;

- возможность параллельно определить уровень гематокрита, что также является важным для назначения адекватного лечения гипербилирубинемии.

Недостаток метода:

Невозможность определения фракций билирубина.

Транскутанный метод определения уровня билирубина (приложение 1).

Способность билирубина изменять цвет кожи при повышении концентрации сделало возможным разработать и внедрить в неонатальную практику неинвазивные приборы транскутанного определения билирубина. Однако клиническая значимость, оценка результатов транскутанных измерений отличается от инвазивных методов и требует от врача понимания физиологических законов распространения билирубина в тканях и технических возможностей самого прибора.

Транскутанное определение уровня билирубина в крови основано на том, что существует прямая зависимость между концентрацией билирубина в крови и в дерме. Поскольку билирубин обладает ярко выраженной желтой окраской, цвет кожи меняется в зависимости от содержания билирубина в дерме. Желтая окраска билирубина связана с полосой поглощения света в синей области спектра, с максимумом на длине волны 460 нм.

Скорость проникновения билирубина в дерму является постоянной, но для того, чтобы скорость проникновения в дерму и из дермы была одинаковой, требуется определенное время, что является крайне важным для понимания клинической значимости метода. Таким образом, при бурном нарастании уровня билирубина в крови, например, при гемолитической болезни новорожденного, прокрашивание дермы запаздывает и первоначально не соответствует быстрому повышению билирубина. При

подозрении на гемолитическую болезнь в первые-вторые сутки жизни нецелесообразно проводить транскутанное определение уровня билирубина, так как уровень билирубина в дерме не будет соответствовать уровню билирубина в сыворотке. Однако, в дальнейшем, начиная с 2-3-х суток жизни, когда установится равновесие скорости проникновения в кожу и выхода билирубина, возможно контролировать степень гипербилирубинемии путем транскутанного определения билирубина.

Первым прибором для транскутанного определения уровня билирубина был анализатор фирмы «Минолта» (Япония), появившийся на рынке в 1981г. Положительный опыт медицинского применения транскутанного билирубинометра фирмы «Минолта» обусловил разработку и серийное производство отечественного аналога - фотометрического анализатора гипербилирубинемии «Билитест» (типа АГФ-02). Прибор «Билитест» прошел в установленном порядке все необходимые испытания и рекомендован к промышленному выпуску решением комиссии Минздрава СССР от 25 июня 1991 г.

С помощью прибора «Билитест» возможно определять концентрацию билирубина в дерме путем прямого фотометрирования. Поскольку стандарты концентрации билирубина в дерме отсутствуют (и вряд ли могут быть созданы), прибор калиброван в условных единицах, которые названы в соответствии с международной практикой «транскутанным билирубиновым индексом» (ТБИ). Клиническая значимость ТБИ определяется его хорошей корреляцией с концентрацией билирубина в крови новорожденных.

Достоинства метода:

- доступность, легкость применения, портативность прибора;
- возможность проводить многократные замеры в течение суток любым ухаживающим персоналом (медицинской сестрой, родителями);

- неинвазивность и безболезненность для ребенка, независимо от его гестационного возраста, массы тела и дня жизни;
- возможность контролировать течение желтухи, объективно определять ее нарастание и убывание;
- возможность использовать прибор в амбулаторных и домашних условиях для контроля течения желтухи;
- возможность определить индивидуальную эффективность проведения фототерапии.

Недостатки метода:

- транскутанная билирубинометрия позволяет измерять транскутанный билирубиновый индекс (ТБИ), т.е. уровень билирубина в дерме, а не в сыворотке крови, поэтому значение ТБИ передает лишь динамику течения процесса;
- прибор требует достаточно частой смены батареек или подзарядки аккумуляторного устройства;
- прибор не пригоден для использования у детей с тяжелыми формами гемолитической болезни, когда гемолиз и прирост свободного билирубина в крови значительно опережает проникновение его в дерму.

Для своевременной и обоснованной диагностики уровня гипербилирубинемии у новорожденных на всех уровнях оказания помощи, должны быть приборы и методы для **«трех уровней диагностики»:**

1. Использование транскутанного метода, как скрининга для выделения группы детей, нуждающихся в контроле уровня билирубина в сыворотке и его прироста, а также контроль желтухи в случае затяжного течения.

2. Динамическое наблюдение за детьми со среднетяжелыми и тяжелыми формами гипербилирубинемии целесообразно проводить методом прямой спектрофотометрии в связи с точностью, легкостью

исполнения метода, малой травматичностью для ребенка, возможностью проводить многократные замеры.

3. Исследование уровня билирубина биохимическим методом должно проводиться в случае необходимости определения фракций билирубина при ГБН, подозрении на гепатит, «постпеченочное» нарушение обмена билирубина в связи с пороками развития желчевыводящей системы, при холестазах, а также при подозрении на генетически детерминированные желтухи (типа Криглера-Найяра).

Клиническое значение определения γ -глутамилтранспептидазы.

γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) – это микросомальный фермент, широко распространенный в тканях человека участвующий в секреторном процессе и абсорбции, особенно в желчных канальцах. Уровень ГГТ в сыворотке крови повышается при заболеваниях печени, связанных с поражением билиарной системы, таких как экстрапеченочная билиарная атрезия, склерозирующий холангит, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3 типа. 1 и 2 типы FIC имеют нормальный или низкий уровень активности ГГТ .

Определение ГГТ используется для обнаружения холестаза, вызванного парентеральным питанием, и для оценки терапии урсодезоксихолевой кислотой. ГГТ может быть использована при обследовании больных в период подготовки к трансплантации печени. ГГТ позволяет прогнозировать развитие билиарных осложнений после трансплантации (21) и выявить их в преоперационном периоде. Уровень колебаний ГГТ связан с возрастом. У новорожденных с нормальной терморегуляцией активность ГГТ в 6-7 раз выше, чем у взрослых. К 5-7 месяцу жизни активность ГГТ снижается до «взрослого уровня».

Клиническое значение определения холестерина и концентрации желчных кислот.

Повышение холестерина свойственно детям с холестазом (30). Дети с билиарной атрезией имеют более высокий уровень холестерина и увеличение концентрации желчных кислот в крови более 33 ммоль/л (63). Mushtaq I. and Logan S. (1999) предлагают определять концентрацию желчных кислот (производных холановой кислоты) в сухом пятне крови на 7 – 10 день жизни.

Инструментальные методы исследования новорожденных с желтухой

Методами выбора являются ***ультразвуковое исследование, гепатосцинтиграфия с введением мемброфенина, магнитно-резонансная холангиография.***

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковая диагностика атрезии и различных вариантов гипоплазии желчного пузыря и желчных протоков у новорожденных довольно сложна, что обусловлено трудностью визуализации пузыря у детей этой возрастной группы из-за большого количества газа в желудке и кишечнике, сокращенного состояния пузыря при частом дробном кормлении. Даже пропуск одного кормления не гарантирует хорошего изображения желчных путей.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать особенности строения желчного пузыря у новорожденных. Форма желчного пузыря в процессе роста плода-ребенка изменяется от веретенообразной к цилиндрической, а затем каплевидной. Время перехода из одной формы в другую индивидуально. Толщина стенки у детей старшего возраста не должна превышать 1 мм, у новорожденных стенка желчного пузыря очень тонкая и может не визуализироваться. У новорожденных содержимое желчного пузыря, как правило, неоднородное, с подвижными гиперэхогенными глыбками, не имеющими акустической дорожки.

Причиной появления глыбок является избыток билирубина, образующего с глюкуроновой кислотой нерастворимые комплексы. При ликвидации желтухи изменения со стороны пузырной желчи исчезают.

Иногда объем глыбок достигает значительных размеров, отмечается прочное прикрепление их к стенке желчного пузыря. У некоторых детей глыбки фиксируются в желчных протоках, вызывая обструкцию и последующее расширение вышележащих отделов. В этом случае стенки желчного пузыря приобретают слоистый характер, утолщаются до 2-4 мм, стенки желчных протоков также увеличиваются в размерах, становясь гиперэхогенными. Чаще подобный феномен фиксируется у недоношенных, незрелых детей на фоне внутриутробной вирусной инфекции (цитомегаловирусной, герпетической), когда развивается механическая желтуха.

В некоторых случаях за осадок в просвете желчного пузыря принимается артефакт, связанный с избыточным отражением ультразвука от содержимого толстой кишки. Отличительной особенностью этого феномена является линия, “граница” между гипоэхогенной желчью и “осадком”, которая выходит за контуры желчного пузыря.

У детей с выраженной желтухой, приобретающей патологический характер, необходимо несколько исследований в течение двух-трех суток. Отсутствие желчного пузыря при каждом осмотре в какой-то степени подтверждает атрезию желчных протоков, однако, это не позволяет поставить окончательный диагноз, поэтому необходимо проведения других исследований. Выявление желчного пузыря не гарантирует отсутствия атрезии общего желчного протока, только изменение объема пузыря после приема пищи указывает на отсутствие атрезии (приложение 2).

Для многих врожденных синдромов (например, Алажиля, семейного внутрипеченочного холестаза) не характерно наличие каких-либо изменений паренхимы, сосудистого рисунка, кроме гепатомегалии. При осложнении

основного заболевания (развитии цирроза, фиброза) появляются специфические ультразвуковые признаки и симптомы портальной гипертензии. Семейный внутрипеченочный холестаз может осложняться гепатобластомой, выявление которой возможно на ранних этапах болезни при регулярном обследовании и диспансерном наблюдении за ребенком.

Ультразвуковые признаки диффузных поражений печеночной паренхимы минимальны и могут не определяться вообще. Гепатомегалия, закругление края, изменение соотношения между долями и повышение индекса 1 сегмента неспецифичны и могут встречаться при многих заболеваниях. При гепатитах новорожденных, кроме перечисленных признаков, отмечаются обеднение сосудистого рисунка печени, изменение ее эхогенности, структуры, но крайне редко эти симптомы проявляются максимально значимо. По данным Tan Kendrick (79) критериями билиарной атрезии являются маленький желчный пузырь (менее 1,9 см), отсутствие четкой эхогенной линии слизистой, размытость и тонкость стенок, прерывистый или дольчатый контур. Как правило, выявляется повышенная перипортальная эхогенность, увеличение калибра печеночных артерий.

Гепатосцинтиграфия

Гепатосцинтиграфия обладает большей специфичностью у новорожденных с пролонгированной желтухой, поскольку помогает выявить экскрецию желчи, особенно после введения урсодезоксихолевой кислоты (29,30,44,58). Для сцинтиграфии используется ^{99m}Tcm -триметилбромиминодиацетоуксусная кислота (ТВИДА или мемброфенин).

Магнитно-резонансное исследование

Наибольшей чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике желтух обладает магнитно-резонансная холангиография, особенно для детей с неонатальным холестазом (12,35,61,70). Peng S.S. et al.

(70) критериями билиарной атрезии у новорожденных считают не визуализирующийся желчный проток и маленькие размеры желчного пузыря.

Другие инструментальные методы исследования у новорожденных с желтухой

Дуоденальный тест

Для диагностики билиарной атрезии Larrosa-Naro и соавт. (55) предлагают проведение *дуоденального теста*, при котором вводится назодуоденальный зонд до дистального отдела 12-перстной кишки и в течение 24 часов собирается жидкость. Дуоденальный тест считается положительным, если появляется окрашенная желчью жидкость, в этом случае дальнейшее проведение исследования прекращают и извлекают зонд. Отсутствие желчи в течение 24 часов указывает на отрицательный дуоденальный тест и наличие билиарной атрезии.

Лапароскопия

Проведение лапароскопии особенно важно в тех случаях, когда затруднена постановка диагноза у детей с билиарной атрезией и неонатальным гепатитом (74,37). Темно-зеленый цвет печени и увеличенный желчный пузырь подтверждают экстрапеченочную билиарную обструкцию.

Пункционная биопсия печени

Выполняется у детей с неясным диагнозом и при подозрении на интрапеченочный генез желтухи (2,74). Выраженная желтуха не является противопоказанием для биопсии печени, но ее наличие увеличивает риск осложнений биопсии (2).

Лечение гипербилирубинемии

Методы лечения гипербилирубинемии можно разделить на три группы:

- Методы лечения, предупреждающие нарастание билирубина в сыворотке крови.
- Методы лечения, способствующие выведению билирубина.
- Ликвидация основной причины патологического нарастания уровня билирубина в крови.

На сегодняшний день существует два метода лечения гипербилирубинемии, эффективность которых доказана – заменное переливание крови и фототерапия (5).

Заменное переливание крови

Заменное переливание крови, как правило, проводят при гемолитической болезни новорожденных, обусловленной несовместимостью по резус-фактору или группе крови. Решение о проведении заменного переливания крови принимается на основании анализа анамнеза, результатов исследования на антитела, а также если уровень Нв в пуповинной крови ниже 110 г/л, уровень общего билирубина выше 76,5 мкмоль/л (>4,5 мг%).

Заменное переливание показано также, если, несмотря на светолечение, прирост уровня непрямого билирубина в периферической крови превышает 17 мкмоль (1 мг%) в час или составляет 0,5 мг % (8,5 мкмоль/л) в час при концентрации Нв 110-130 г/л.

Для заменного переливания крови при резус-конфликтах используется комбинация одноклассовой резус-отрицательной эритроцитной массы с одноклассовой плазмой. При несовместимости по групповым факторам используется комбинация эритроцитной массы 0(1) группы соответственно резус-принадлежности ребенка и плазмы 1У группы. При несовместимости и по резус-фактору и по группе крови используется комбинация эритроцитной массы 0(1)

группы резус-отрицательную и плазмы 1У группы. Соотношение переливаемых эритроцитарной массы и плазмы составляет 2:1.

При несовместимости крови матери и крови плода по редким факторам, ребенку необходимо переливать кровь от индивидуально подобранного донора.

Фототерапия

Фототерапия используется уже более 30 лет для лечения неонатальной желтухи без каких-либо отрицательных последствий. Впервые положительное воздействие солнечного света и искусственного освещения на уменьшение степени желтухи у новорожденных было описано в 1958 году (22). С этих пор фототерапия является методом выбора при лечении выраженной физиологической желтухи или патологической гипербилирубинемии у новорожденных во всем мире.

Фототерапию у доношенных новорожденных рекомендуется начинать при концентрации сывороточного билирубина более 255 мкмоль/л, у недоношенных – более 170 мкмоль/л. При ГБН фототерапию рекомендуется начинать при появлении желтушного окрашивания кожи, независимо от уровня билирубина.

Соотношение моноглюкуронидбилирубина и диглюкуронидбилирубина в сыворотке крови во время фототерапии не изменяется. Это свидетельствует о том, что фототерапия не влияет на процессы конъюгации билирубина (46). При интенсивной и эффективной фототерапии уровень общего билирубина должен снижаться со скоростью 17-34 мкмоль/л (1-2 мг%) в течение 4-6 часов, снижение должно продолжаться при отмене или паузе фототерапии. Если уровень общего билирубина не снижается и продолжает сохраняться на прежнем уровне или даже нарастает, рекомендуется проведение заменного переливания крови.

Основные положения проведения фототерапии:

- Фототерапия показана, если концентрация непрямого билирубина может достигнуть токсического уровня.
- Фототерапия показана новорожденным с экстремально низкой массой тела, у которых возможна тяжелая гипербилирубинемия, недоношенным новорожденным с массивными кровоизлияниями.
- При болезнях печени и обтурационной желтухе фототерапия противопоказана.
- Оптимальным режимом фототерапии является чередование 2-часового облучения ребенка с 2-часовым перерывом.
- Для фототерапии используют специальные лампы с длиной волны 425-475 нм.
- В период фототерапии гипербилирубинемия оценивается не по цвету кожи, а по уровню билирубина в крови.
- Уровень билирубина в крови во время фототерапии необходимо определять 1-2 раза в сутки.
- Во время фототерапии необходимо дополнительное введение жидкости, т.к. увеличиваются ее потери per cutaneo.

При использовании метода транскутанной билирубинометрии, следует учитывать влияние фототерапии на показатели билирубина:

I стадия - это первые 4 ч фототерапии. В этот период происходит быстрое разложение билирубина в коже (и значительное уменьшение ТБИ) при неизменной концентрации билирубина в сыворотке.

II стадия - 4 - 12 ч фототерапии. За этот период происходит элиминация люмирубина из крови с желчью и мочой, а сывороточный билирубин проникает в ткани на место изомеризованного. В результате в этот период наблюдается снижение сывороточного билирубина при повышении ТБИ.

III стадия - 12 – 36 часов фототерапии, когда отмечается выравнивание

показателей сывороточного билирубина и ТБИ.

IV стадия - после окончания фототерапии. При этом билирубин из крови продолжает выделяться с желчью и мочой, а также проникает в кожу, в связи с этим продолжается падение уровня сывороточного билирубина при замедлении уменьшения ТБИ.

Таким образом, измерение ТБИ в период фототерапии не дает возможности однозначно судить об уровне билирубина в крови.

В таблице 3 представлены ориентировочные значения общего билирубина, на основании которых принимается решение об использовании только фототерапии или проведении заменного переливания крови (60). Следует подчеркнуть, что вопрос о выборе метода лечения решается индивидуально, необходимо учитывать не только данные лабораторного исследования, а также наличие или отсутствие факторов риска, динамику клинической картины, сведения о том, каким методом измерялся уровень билирубина в сыворотке крови. Факторами риска, усиливающими проникновение билирубина через гематоэнцефалический барьер являются перенесенная тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар 3 балла и менее), гипоксия и ацедоз, тяжелая гипотермия, гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина < 25 г/л), инфекционные заболевания, поражение ЦНС.

Таблица 3

Использование различных методов лечения желтухи у недоношенных новорожденных (гестационный возраст < 37 недель)

	Содержание общего билирубина в сыворотке крови мкмоль/л и мг%			
	Отсутствие факторов риска		Наличие факторов риска	
Масса тела (г)	фототерапия	Заменное переливание крови	фототерапия	Заменное переливание крови
<1000	85-119 (5-7)	170 (10)	68 -102 (4-6)	136 (8-10)
1001-1500	119-170 (7-10)	170-255 (10-15)	102-136 (6-8)	170-204 (10-12)
1501-2000	170 (10)	289 (17)	136-170 (8-10)	255 (15)
>2000	170-204 (10-12)	306 (18)	170 (10)	289 (17)

Инфузионная терапия при гипербилирубинемии

Токсическим действием обладает непрямой жирорастворимый билирубин и уровень непрямого билирубина не может быть снижен путем введения растворов (глюкозы и т.п.) Назначение парентерального введения жидкости новорожденному с желтухой определяется другими показаниями, например:

- имеется синдром рвоты и срыгивания;
- теряется жидкость при проведении фототерапии;
- имеются состояния, требующие проведения инфузионной терапии, например сепсис, гастроэнтерит.

Индукция печеночных ферментов с помощью фенобарбитала

Новорожденным с физиологической желтухой необходимости в назначении фенобарбитала нет. В настоящее время большинство авторов считают, что предупреждение гипербилирубинемии путем назначения фенобарбитала новорожденному неэффективно, так как индукция ферментов достигает эффективного значения достаточно поздно, к концу второй недели

жизни, когда снижается риск билирубиновой энцефалопатии. Описаны случаи интоксикации новорожденных фенобарбиталом при лечении затянувшейся желтухи, что потребовало проведения заменного переливания крови. Следует отметить, что доза фенобарбитала, влияющая на ферменты, составляет 5-10 мг/кг/сутки, а доза, обладающая седативным эффектом -2-5 мг/кг/сутки, что также вызывает сомнения в целесообразности использования фенобарбитала с целью повышения конъюгации билирубина (75).

Методы лечения, снижающие кишечно-печеночную циркуляцию билирубина

Не существует никаких лекарственных средств или других препаратов, которые бы снижали кишечно-печеночную циркуляцию билирубина. В эксперименте на животных было показано, что активированный уголь связывает билирубин и способствует его выведению, однако эффективность использования активированного угля у новорожденных не исследовалась. Есть данные, что у детей, которым параллельно с фототерапией вводился агар, значительно снижалась длительность фототерапии. Холестерамин, используемый для лечения обтурационной желтухи, повышает выведение билирубина путем связывания его с желчными кислотами в кишечнике и образования неабсорбируемого комплекса. Однако в исследовании, объектом которого были новорожденные, получавшие лечение в виде фототерапии, а также холестерамина, в дозе 1,5 г/кг веса тела, разницы в концентрации билирубина не отмечалось.

Методы лечения, направленные на снижение образования билирубина

Синтетические металлопорфирины, в которых центральное железо замещается другими металлами, ограничивают образование билирубина посредством ингибирования гемоксиназы. Однако металлопорфирины пока не разрешены для использования у новорожденных, хотя с созданием этих

препаратов связывают определенные надежды. Сравнительная эффективность металлопорфиринов пока не известна, кроме того, в настоящее время существуют только препараты для парентерального (внутримышечного) использования.

Печеночная недостаточность у новорожденных

Печеночная недостаточность редко встречается у новорожденных и может быть связана с различными причинами (51). Необходимо помнить, что *острая и хроническая печеночная недостаточность, независимо от причины их вызвавшей, характеризуются обязательным присутствием 3 синдромов: желтухи, энцефалопатии и коагулопатии.* Степень выраженности каждого из синдромов может быть различной.

Острая печеночная недостаточность

Клиническая картина острой печеночной недостаточности может развиваться очень быстро, в течение дня, но может пролонгироваться до 10 недель, если вызвана метаболической болезнью печени. Выраженность желтухи и энцефалопатии различна на разных стадиях, но у всех больных отмечается коагулопатия. Печеночную энцефалопатию трудно для диагностировать у новорожденных, к ранним признакам можно отнести рвоту и снижение аппетита.

Основные причины острой печеночной недостаточности у новорожденных (Kelly D., 2002)

- Гепатит В
- Неонатальный гемохроматоз
- Тирозинемия I типа
- Митохондриальные нарушения
- Семейный гемофагоцитарный синдром
- Сепсис

Показания для трансплантации печени у детей с острой печеночной недостаточностью

(Kelly D., 2002)

Показаниями для срочной пересадки печени являются:

- протромбиновое время >60 сек;
- снижение уровня трансаминаз;
- повышение билирубина в крови >300 ммоль/л;
- уменьшение размеров печени;
- рН<7,3;
- гипогликемия <4 ммоль/л;
- печеночная кома II или III степени.

Наличие мультисистемной болезни, такой как митохондриальные нарушения или эритрофагоцитоз, выраженных церебральных изменений, выявленных при проведении компьютерной томографии или магнитно-резонансного исследования, являются противопоказанием для трансплантации печени.

Заключение.

Своевременное уточнение причины неонатальной желтухи является основным фактором, препятствующим развитию осложнений гипербилирубинемии, врожденных и приобретенных заболеваний печени, аномалий развития желчевыводящих путей. Если появление желтухи нельзя объяснить инфекционными, метаболическими, эндокринными нарушениями, отмечаются признаки прямой гипербилирубинемии (что, прежде всего, может быть следствием билиарной атрезии), необходима консультация хирурга, имеющего опыт проведения портоэнтеростомии по Kasai. Развитие рецидивирующего холангита, портальной гипертензии, асцита, снижение синтетической функции печени и расстройство питания резко ухудшают прогноз болезни и делают необходимой трансплантацию печени в раннем возрасте.

Очень важно для неонатолога и педиатра определить сроки появления желтухи, выбрать правильную тактику ведения больного, исключить

гемолитическую болезнь. Отрицательное влияние не прямой гипербилирубинемии в первые трое суток жизни могут быть причиной билирубиновой энцефалопатии. В то же время, нельзя забывать о тех причинах желтухи, которые не требуют устранения, например, желтуха от материнского молока. Квалифицированная оценка состояния новорожденного, информативное обследование и эффективное лечение (когда оно необходимо) определяют успех при гипербилирубинемии.

Литература

1. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. Лекция для врачей. М., 2003- 75 с.
2. Заболевания печени и желчных путей. Под ред. Ш.Шерлок и Дж.Дули.- Пер с англ.- Гэотар, Медицина - М.-1999.
3. Миддил В., Войцел Й. Практическая неонатология. М., Медицина, 1986, пер. с чеш.- 272 с.
4. Педиатрия. Под редакцией Дж.Греф, пер. с англ., М., «Практика»- 1997- 1200 с.
5. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание: Руководство Европейского Регионального Бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2002.
6. Руководство по педиатрии. Под ред. Р.Е.Бермана и В.К.Вогана. Пер с англ. М., Медицина, 1987- 504 с.
7. Справочник неонатолога. Под ред проф. В.А.Таболина, проф. Н.П.Шабалова. Л., Медицина.- 1984.- 319 с.
8. Хазанов А.И. Недоношенные дети. Л., Медицина.- 1977- 207 с.
9. Albayram F. et al. Alagile syndrome: prenatal diagnosis and pregnancy outcome. //Fetal Diagn Ther.2002 May-Jun;
10. Alistair G.S. Philip. Neonatology. Second Edition. Garden City, New York, 1980. 563 pp.

11. Arora N.K. et al. Hepatic technetium-99m-mebrofenin iminodiacetate scans and serum gamma-glutamyl transpeptidase levels interpreted in series to differentiate between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. //Acta Paediatr 2001 Sep; 90(9):975-81.
12. Avni FE et al. The evaluation by magnetic resonance imaging of hepatic periportal fibrosis in infants with neonatal cholestasis: preliminary report. //J Pediatr Surg. 2002 Aug; 37(8): 1128-33
13. Aycan Z et al. Neonatal diabetes with hyperchylomicronemia. //Indian J Pediatr. 2002 Dec; 69(12):1087-9
14. Barbier C et al. Neonatal cholestasis and infantile Gaucher disease: a case report. //Acta Paediatr. 2002; 91(12):1399-401
15. Bates MD, Bucuvalas JS et al. Biliary atresia: pathogenesis and treatment. //Semin Liver Dis.1998; 18(3):281-93
16. Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. //Semin Gastrointest Dis. 2001 Apr;12(2):54-65
17. Bezerra JA et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. //Lancet. 2002 Mar 15; 361(9361): 971-2
18. Bezerra JA et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. //Lancet. 2002 Nov 23; 360(9346):1653-9
19. Booth IW, Lander AD. Short bowel syndrome. //Baillieres Clin Gastroenterol.1998 dec; 12(4):739-73
20. Bu L.N., et al. Multiple intrahepatic biliary atresia. //J Pediatr Surg 2002 Aug; 37(8): 1183-7.
21. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in pediatrics. //Ann Clin Biochem. 2002 Jan;39(Pt 1):22-5
22. Cremer R.J., Perryman P.W., Richards D.H. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. //Lancet 1958;1:1094-1097.
23. Dahms BB et al. Severe perinatal liver disease associated with fetal thrombotic vasculopathy. //Pediatr Dev Pathol.2002 Jan-Feb;5(1):80-5

24. De Vries J.S. et al. Choledochal cysts: age of presentation, symptoms, and late complications related to Todanid's classification. //J Pediatr Surg 2002 Nov; 37(11):1568-73.
25. Di Maio M., Langevin L. Management of hyperbilirubinemia of the term newborn in maternity wards //Arch Pediatr,1998; 5:10,1156-61
26. Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. //Pediatr Clin North Am.2002 Feb;49(1):221-35
- 27.** Fahnehjeim KT et al. Optic nerve hypoplasia in cholestatic infants: a multiple case study. //Acta Ophthalmol Scand.2003 Apr;81(2):130-7
28. Finegold MJ. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology. //Clin Liver Dis. 2002 May; 6(2):421-54
29. Fischler B. et al. Aetiological factors in neonatal cholestasis. //Acta Paediatr.2001 Jan; 90 (1):88-92.
30. Fischler B et al. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at a Swedish tertiary referral centre. //Acta Paediatr.2001 Feb; 90 (2):171-8
31. Flynn DM et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. //Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 Mar; 88(2):F124-7
32. Fruhwirth M et al. Evidence for genetic heterogeneity in lymphedema-cholestasis syndrome. //J Pediatr. 2003 Apr; 142(4):441-7
33. Garcia F.J., Nager A.L. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. //Pediatrics 2002 May; 109(5):846-51.
- 34.** Garcia-Munoz F et al. Early sepsis, obstructive jaundice and right-sided diaphragmatic hernia in the newborn. //Acta Paediatr.2001 Jan;90(1):96-8
35. Han SJ et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. //J Pediatr Surg.2002 Apr;37(4):599-604
36. Hansen TW Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. //Pediatrics 2000;106 (2):15.

37. Hay S.A. et al. Neonatal jaundice: the role of laparoscopy. //J Pediatr Surg 2000 Dec; 35(12):1706-9.
38. Herzog D et al. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. //Can J Gastroenterol.2003 Mar; 17(3)179-82
39. Hovard PJ, Murphy GM. Bile acid stress in the mother and baby unit. //Eur J Gastroenterol Hepatol.2003 Mar; 15(3):317-21
40. Ip S., Chung M., Kulig J., O'Brien R., Sege R, Glicken S., Maisels M.J, Lau J., Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. TECHNICAL REPORT// Pediatrics 2004; 114 No. 1; pp. e130-e153
41. Jackson CC et al. Bile decompression in children with histopathological evidence of pre-existing liver cirrosis. //Am Surg. 2002 Sep; 68(9):816-9
42. Jacquemin E, Lykaveris P et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. //J Pediatr. 1998 Oct;133(4):563-7
43. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. //J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jun; 14(6): 594-9.
44. Johnson K, Alton HM, Chapman S. Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal-onset jaundice. //Pediatr Radiol.1998 Dec;28(12):937-41
45. Jolascon A. et al. Natural history of congenital dyserythropoietic anemia type II. //Blood 2001 Aug 15; 98(4):1258-60.
46. Kaplan M., Muraca M., Hammerman C., Vilei M.T., Rubaltelli F.F. Unconjugated and conjugated bilirubin in hyperbilirubinemic neonates. //Biol Neonate 1998;73:3, 155-60
47. Karnameedi S., Lim C.T. Characteristics of Malaysian infants with biliary atresia and neonatal hepatitis. //Med J Malaysia, 1997, Dec;52(4):342-7
48. Karrer FM, Bensard DD. Neonatal cholestasis. //Semin Pediatr Surg. 2000 Nov; 9(4): 166-9.

49. Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. //Clin Perinatol. 2002 Mar; 29(1):159-80
50. Kelly Alison L et al. Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. //J Med Genet 2001; 38:599-610
51. Kelly D.A. Managing liver failure. //Postgrad Med J 2002 Nov; 78(925):660-7.
52. Knisely AS. Progressive Familial intrahepatic cholestasis: a personal perspective. //Pediatr Dev Pathol. 2000 Mar-Apr; 3(2): 113-25.
53. Lachaux A, Loras-Duclaux I, Bouvier R. Autoimmune enteropathy in infants. Pathological study of the disease in two familial cases. //Virchows Arch.1998 Nov;433(5):481-5
54. Lamireau T. et al. Abnormal hepatic expression of fibrillin-1 in children with cholestasis. //Am J Surg Pathol. 2002 May; 26(5):637-46
55. Larrosa-Haro A.et al. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. //J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 Mar; 32(3):311-5.
56. Lee WS et al. Bile bilirubin pigment analysis in disorders of bilirubin metabolism in early infancy. //Arch Dis Child 2001; 85:38-42
57. Liberek A. et al. Various types of cholestatic jaundice in infants – causes and diagnostic problems. //Med Sci Monit.2000 May-Jun; 6(3):548-54
58. Lin EC, Kuni CC. Radionuclide imaging of hepatic and biliary disease. //Semin Liver Dis.2001 May; 21(2):179-94
59. Lykavieris P. et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. //Gut 2001 Sep; 49(3):431-5.
60. Management of hyperbilirubinemia. Neonatology on the Web. <http://www.neonatology.org/ref/bili1/html.18.08.2004>
61. McKiernan PJ, Baker AJ, DA Kelly. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. //Lancet.2000 Jan 1;355(9197):25-9

62. Meadows N. Monitoring and complications of parenteral nutrition. //Nutrition. 1998 Oct;14(10):806-8
63. Mushtag I., Logan S., Morris M. et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. //BMJ.1999 Aug 21; 319(7208):471-477.
64. Norton KI et al. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. //Radiology.2002 Mar;222(3):687-91
65. Ohtsuka Y. Et al. Strategy of management for congenital biliary dilatation in early infancy. //J Pediatr Surg 2002 Aug; 37(8):1173-6.
66. Oliveira NL et al. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis. //Arq gastroenterol.2002 Apr-Jun;39(2)132-6
67. Owings E, Georgeson K. Management of cholestasis in infants with very low birth weight. //Semin Pediatr Surg. 2000 May;9(2): 96-102
68. Oysu C. et al. Incidence of cochlear involvement in hyperbilirbinemic deafness. //Ann Otol Rhinol Laryngol 2002 Nov; 111(11):1021-5.
69. Pashankar D, Schreiber RA. Neonatal cholestasis: a red alert for the jaundiced newborn. //Can J Gastroenterol. 2000 Nov; 14 Suppl D:67D-72D.
70. Peng SS, Li YW, Chang MH et al. Magnetic resonance cholangiography for evaluation of cholestatic jaundice and neonates and infants. //J Formos Med Assoc.1998 Oct;97(10):698-703
71. Protheroe S.M., Kelly D.A. Cholestasis and end-stage liver disease. //Baillieris Clin Gastroenterol.1998 Dec; 12(4):823-41
72. Regev RH et al. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. //J Perinat Med. 2002; 30(2):185-7
73. Saheki T. et al. Pathogenesis and pathophysiology of citrin (a mitochondrial aspartate glutamate carrier) deficiency.//Metab Brain Dis. 2002 Dec; 17(4):335-46
74. Shah A.A., Sitapara A.M., Shah A.V. Laparoscopy in diagnosis of prolonged neonatal jaundice. //Indian Pediatr 2002 Dec; 39(12):1138-42.

75. Sancak R, Kucukoduk S, Tasdemir H A, Belet N Exchange transfusion treatment in newborn with Phenobarbital intoxication. //Pediatr Emerg Care 1999;15 (4):268-70
76. Stormon MO et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. //J Paediatr Child Health. 2001 Feb; 37(1):47-50
77. Tabarki B. et al. Cerebellar symptoms heralding bilirubin encephalopathy in Crigler-Najjar syndrome. //Pediatr Neurol 2002 Sep;27(3):234-6.
78. Tamamori A et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. Eur J Pediatr. //2002 Nov; 161(11): 609-13.
79. Tan Kendrick AP et al. //Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad. //Pediatr Radiol. 2003 May; 33(5):311-5.
80. Tazawa Y et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. //J Pediatr. 2001 May;138(5):735-40
81. Tiker F., Guracan B., Tarcan A. Serum bilirubin levels in 1-month-old, healthy, term infants from southern Turkey. //Ann Trop Paediatr 2002 Sep; 22(3):225-8.
82. Varela-Fascinetto G, Greenawalt SR, Villegas-Alvarez F. Short bowel syndrome in patients studied at the National Institute of Pediatrics in Mexico. Care, cost and perspectives. //Arch Med Res 1999 Mar-Apr; 30(2):159
83. Waldron P., de Alarcon P. ABO Hemolytic disease of the newborn: a unique constellation on findings in sblings and review of protective mechanisms in the fetal-maternal system.//Am J Perinatology/-v.16 (8).-1999, 391-4.
84. Weber Tr, Keller MS. Adverse effects of liver dysfunction and portal hypertension on intestinal adaptation in short bowel syndrome in children. //Am J Surg. 2002 Dec; 184(6):582-6
85. Yerushalmi B., et al. Niemann – pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. //J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002 Jul; 35(1):44-50.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Процедура определения концентрации общего билирубина анализатором билирубина фотометрическим капиллярным АБФ-04 БИЛИМЕТ К (Техномедика, Россия)

Определение концентрации общего билирубина анализатором БИЛИМЕТ К производится методом прямого фотометрирования плазмы крови в тонком стеклянном капилляре. Для разделения крови в капилляре на фракции используется устройство для получения плазмы крови УППК-01--«НПП ТМ» (Техномедика, Россия) или подходящая гематокритная центрифуга. Результат фотометрирования может быть распечатан устройством печатающим УП-02--«НПП ТМ» (Техномедика, Россия).

I.

Подготовьте анализатор Билимет К, а также устройства УППК-01 и УП-02 к работе.



1. Установите печатающее устройство на одной линии с анализатором слева от него на расстоянии 1-2 см. Информационная связь между анализатором и печатающим устройством осуществляется по оптическому инфракрасному каналу невидимому глазом.
2. Разместите устройство для получения плазмы крови в удобном месте недалеко от анализатора.



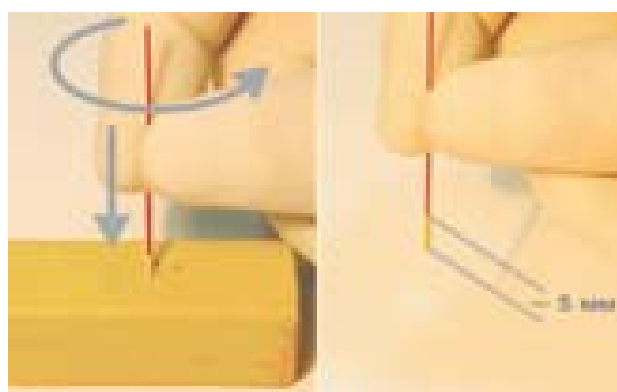
4. Подключите все три прибора к электрической сети.

II.

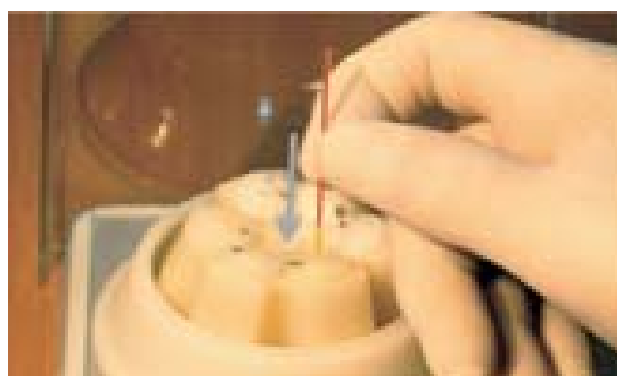
Приготовьте плазму в капилляре для фотометрирования.



1. Обработайте пятку новорожденного спиртом, сделайте прокол скарификатором и наберите кровь в капилляр, оставив его незаполненным на 6 мм длины.



2. Закупорьте капилляр со стороны, заполненной кровью: опустите капилляр, вращая его, в герметик или пластилин на глубину примерно 5 мм



3. Поднимите крышку устройства для получения плазмы и опустите капилляр закупоренным концом в стаканчик ротора устройства. Если вы опустили один капилляр с кровью, то опустите второй капилляр, наполненный водой, с противоположной стороны ротора для сохранения его балансировки. Капилляров должно быть четное число и один напротив другого.



4. Опустите крышку устройства УППК-01 и нажмите кнопку «Пуск». После окончания цикла вращения ротор остановится. Поднимите крышку и выньте капилляр (или капилляры) из стаканчика.

Не допускается поднимать крышку до остановки ротора.

После окончания работы отключите прибор от сетевого питания, вынув вилку адаптера из сетевой розетки.

III.

Определите концентрацию общего билирубина в плазме на анализаторе Билимет К



1. Нажмите кнопку L на лицевой панели анализатора. Из анализатора автоматически выдвинется каретка с углублением для установки капилляра.



2. Уложите капилляр в углубление так, чтобы часть капилляра с плазмой полностью закрыла миниатюрную щель с левой стороны каретки.

3. Вновь нажмите кнопку L, каретка переместится в анализатор. Фотометрирование

произойдет автоматически, как только каретка займет свое положение внутри прибора и значение концентрации отобразится на цифровом дисплее. Результат измерения фиксируется либо вручную, либо распечатывается печатающим устройством УП-02.

4. Извлеките капилляр из анализатора, для чего вновь нажмите кнопку L - каретка выдвинется из прибора. Установите следующий капилляр и повторите операции фотометрирования.

5. После завершения фотометрирования всех капилляров вдвиньте каретку внутрь анализатора либо нажатием кнопки L, либо подтолкнув каретку внутрь прибора.

6. После окончания работы отключите анализатор от сетевого питания, вынув вилку адаптера из сетевой розетки.

IV.

Распечатайте, при необходимости, результат измерения концентрации общего билирубина сразу после фотометрирования плазмы на анализаторе Билимет К.



1. Нажмите кнопку Р на лицевой панели анализатора Билимет К после фотометрирования и отображения результата на табло. Печатающее устройство распечатает результат измерения на термобумаге.

2. Распечатайте следующий результат фотометрирования, нажав вновь кнопку Р на анализаторе.

3. Для получения бумажного бланка с результатами нажмите кнопку М на лицевой панели печатающего устройства, а затем кнопку F для протяжки термобумаги.

Оторвите бумажную ленту с распечатанными результатами.

Нажмите кнопку М для возврата устройства в режим печати.

4. После окончания работы отключите печатающее устройство от сетевого питания, вынув вилку адаптера из сетевой розетки.

Процедура определения транскутанного билирубинового индекса ТБИ анализатором гипербилирубинемии фотометрическим АГФ-04 БИЛИТЕСТ 2000 (Техномедика, Россия)

I.



Достаньте Билитест 2000 из футляра.
Прибор не требует включения и готов к работе

II.



Проверьте Билитест 2000 по имитаторам кожи (КИ), установленным в футляре (1).
Обработайте торец световодной головки анализатора мягкой тканью или ватным тампоном, смоченными в спирте-ректификате (2).
Обработку следует проводить перед определением ТБИ у каждого пациента

III.



Определите ТБИ у новорожденного:

1 – определение ТБИ на лбу над переносицей ребенка производится наиболее часто.
В случае необходимости, для получения дополнительной информации о динамике «прокрашивания» кожи ребенка, ТБИ определяется на груди ребенка (2) и на пятке (3).

Для определения ТБИ у новорожденного торец подвижной головки анализатора

установите плотно и перпендикулярно к выбранному участку кожи и нажмите на прибор с плавным увеличением усилия до появления звукового сигнала. Удерживайте прибор до окончания звукового сигнала (1-3 сек.), после чего отведите прибор от кожи.

Значение ТБИ отображается на цифровом табло. Повторные измерения можно проводить через каждую секунду. С целью увеличения точности рекомендуется 3-х кратное измерение на ближайших соседних участках кожи. Для регистрации следует взять среднее из трех полученных значений ТБИ. Через 30 секунд после последнего измерения табло гаснет, и прибор автоматически переходит в режим ожидания следующего измерения.

IV.

После окончания работы уложите анализатор в футляр.
Билитест 2000 не требует выключения.