

## ОСОБЕННОСТИ ЗАТЯЖНЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

*Е.Г. Ким*

---

Рассматривается специфика течения затяжных желтух периода новорожденности в зависимости от этиологического фактора. Определены основные факторы риска неонатальных гипербилирубинемий в связи с затяжным характером течения болезни.

*Ключевые слова:* желтуха; гипербилирубинемия; билирубин.

Одной из наиболее частых и грозных патологий, обуславливающих повышенную заболеваемость, инвалидность и смертность детей, являются неонатальные желтухи. В настоящее время известно более 40 видов различных желтух, большинство из которых встречаются у новорожденных. В последние годы отмечено, что многие из этих заболеваний принимают затяжное течение [1–3]. По данным исследователей синдром гипербилирубинемии встречается у 25–65 % доношенных и 70–90 % недоношенных новорожденных детей [4, 5].

Предложено несколько классификаций неонатальных желтух. Этиопатогенетическая классификация предлагает делить все желтухи на: наследственные, врожденные, приобретенные, с повышенной продукцией билирубина (гемолитические), с пониженным клиренсом билирубина (печеночные), обструктивные. В клинической практике чаще используется клинико-лабораторная классификация, в основе которой лежит деление желтух по виду билирубина на: желтухи с непрямой билирубинемией, желтухи с прямой билирубинемией, но окрашенным стулом, желтухи

с прямой билирубинемией и обесцвеченным стулом [1, 6].

Остаются не до конца решенными вопросы этиологии современных неонатальных желтух, особенности их клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения. Актуальной остается проблема нейротоксического эффекта непрямого билирубина, а также возможные неблагоприятные последствия на организм и качество жизни ребенка в целом [2, 3]. Поэтому очевидна необходимость пристального контроля уровня билирубина у новорожденных с неонатальными тяжелыми желтухами [7–9].

В Кыргызстане в структуре причин младенческой смертности более 60 % приходится на состояния, возникающие в перинатальном периоде [10]. Однако еще не изучены этиология неонатальных желтух, факторы риска их возникновения, особенности клинического течения, значимость в младенческой заболеваемости и смертности детей. Нет отработанных алгоритмов дифференциальной диагностики и лечения неонатальных гипербилирубинемий для предупреждения тяжелых осложнений.

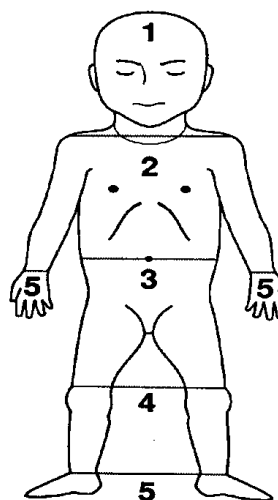
Цель исследования – изучение этиологии, факторов риска возникновения и клинико-лабораторных особенностей неонатальных желтух с целью оптимизации их диагностики и лечения.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии КРСУ – Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Бишкек в отделении неотложной неонатологии и реанимации новорожденных. Обследовано 166 новорожденных с ведущим синдромом – гипербилирубинемия. При обследовании детей использовался комплекс анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования. Целенаправленно выяснялись факторы риска развития неонатальных желтух.

Обследование включало в себя комплексное клинико-лабораторное исследование. Были изучены уровень билирубина и его фракции сыворотки крови, общий билирубин транскутальным методом, активность трансаминаз, проба Кумбса, С-реактивный белок, ИФА и ПЦР для выявления внутриутробного инфицирования.

Для оценки этапности проявления желтушно-го окрашивания кожи использовалась модифицированная шкала Крамера (рисунок 1).

Материал обработан методом вариационной статистики с использованием пакета статистической программы “SPSS 11.0”. Код достоверности при  $P = 95 \%$ , или  $P < 0,05^{(*)}$ ,  $P = 99 \%$ , или  $P < 0,01^{(**)}$ , при  $P = 99,9 \%$ , или  $P < 0,001^{(***)}$ .



Зона	1	2	3	4	5
Общий билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	100	150	200	250	>250

Рисунок 1 – Модифицированная шкала Крамера

**Результаты исследования и их обсуждение.** За последние годы в отделениях неотложной неонатологии и реанимации новорожденных отмечен рост состояний, протекающих с синдромом гипербилирубинемии различной степени выраженности (рисунок 2).

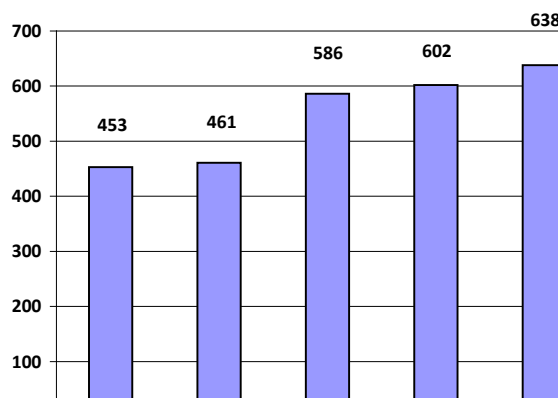


Рисунок 2 – Количество случаев гипербилирубинемий по данным отделения неотложной неонатологии ГДКБ СМП

Было отмечено преобладание новорожденных детей мужского пола над женским (59,6 % против 40,4). Средний возраст новорожденных на момент поступления составил –  $3,4 \pm 0,6$  недель жизни. В большинстве случаев (87,3 %) дети находились на естественном вскармливании.

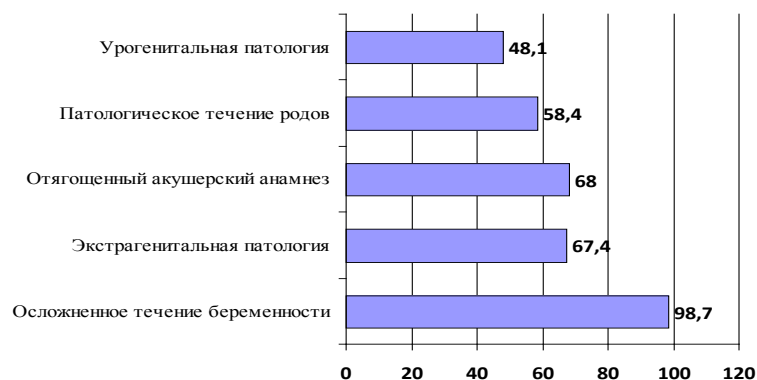


Рисунок 3 – Основные факторы риска возникновения гипербилирубинемий

Среди всех поступивших детей в данное отделение превалировало число доношенных детей (85,5 %) со средней массой при рождении  $3532 \pm 73,2$  гр. Недоношенные дети составили 14,5 %, что связано со спецификой работы отделения, так как основной контингент недоношенных детей выхаживается в Городском перинатальном центре. Средняя масса при рождении составила –  $2187 \pm 46,3$  гр. Отмечен достаточно высокий процент случаев поздней госпитализации детей, поступивших без направления (33,1 %), что говорит о низкой настороженности врачей-педиатров в отношении неонатальных гипербилирубинемий.

В подавляющем большинстве случаев это были дети, рожденные от матерей оптимального детородного возраста – от 20 до 35 лет (70,5 %).

Анализ анамнестических данных показал, что соматический анамнез матерей был отягощен в 67,4 % случаев экстрагенитальной патологией. (рисунок 3).

Отмечались анемия, наличие хронических очагов инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Около половины всех женщин (48,1 %) имели в анамнезе заболевания мочевыделительной системы: хронический пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания женских половых органов. Так, 56 % детей рождены от матерей, не обследованных до данной беременности или родов.

У 68 % матерей выявлен отягощенный акушерский анамнез. В анамнезе отмечались: медицинские аборт, невынашивание беременности, замершая беременность, мертворождение, случаи ранней неонатальной смерти детей.

Почти все женщины (в 98,7 % случаев) указывали на осложненное течение данной беременности (таблица 1).

Таблица 1 – Факторы, осложнившие течение данной беременности, %

1.	Угроза прерывания на различных сроках гестации	81,9
2.	Анемия различной степени тяжести	75,9
3.	Ранний гестоз	69,8
4.	ОРВИ	47,5
5.	Урогенитальная инфекция	28,3
6.	Патология околоплодных вод	18,7
7.	Обострение хронических очагов инфекции	15,6
8.	Преэклампсия	9,4
9.	Фето-плацентарная недостаточность	6,3
10.	Пиелонефрит беременных	3,1

Отмечались: угроза прерывания беременности на различных сроках гестации (81,9 %), анемия различной степени тяжести (75,9 %), ранний гестоз (69,8 %), ОРВИ (47,5 %) и др. Среди инфекционной патологии матерей преобладали инфекции, передающиеся половым путем (микоплазмоз, хламидиоз, гарднереллез, уреаплазмоз). Носительство цитомегаловирусной инфекции было выявлено в 16,2 %, герпес-вирусной инфекции – в 13,8 % случаев. По всей видимости, столь низкий процент связан с низким уровнем обследования женщин до беременности.

В родах отмечались состояния, вызывающие или свидетельствующие о неблагополучии плода: слабость родовой деятельности (37,2 %), тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода (18,8 %), длительный безводный период (17,3 %), преждевременная отслойка плаценты (4,7 %), патологические околоплодные воды (8,6 %). Асфиксию в родах перенесли 23,5 % новорожденных. Средний срок пребывания в родильном доме составил

3,8 ± 1,1 дней. В 36,7 % случаев по тяжести состояния новорожденные были переведены на второй этап выхаживания. Таким образом, факторами риска развития неонатальных желтух являются: экстра- и генитальная заболеваемость матерей, отягощенный акушерский анамнез, патологическое течение беременности и родов.

У 58,4 % матерей было выявлено патологическое течение данных родов (таблица 2).

Таблица 2 – Патологические состояния, осложнившие течение родов, %

1.	Слабость родовой деятельности	37,2
2.	Тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода	18,8
3.	Длительный безводный период	17,3
4.	Околоплодные воды патологического характера	8,6
5.	Преждевременная отслойка плаценты	4,7
6.	Лихорадка в родах	3,8

Анализ этиоструктуры неонатальных желтух показал, что подавляющее число случаев (66,2 %) составили желтухи смешанного генеза как проявление внутриутробной инфекции (ВУИ). На втором месте по частоте стояли конъюгационные желтухи, далее – гемолитические и обструктивные. Печеночные желтухи, вызванные ВУИ, когда нарушена и конъюгация билирубина, и его выведение, разделены нами на две подгруппы: без клиники гепатита и с клиникой гепатита (таблица 3).

Таблица 3– Структура неонатальных желтух

Желтухи	Количество детей, чел.	%
Печеночные, ВУИ без гепатита	63	37,9
Печеночные, ВУИ с гепатитом	48	28,9
Конъюгационные	42	25,3
Гемолитические	7	4,2
Обструктивные	6	3,7
Итого:	166	100

В большинстве случаев (80,8 %) желтушное окрашивание кожи и склер дебютировало на 3–4-й день жизни, в 6 % – в первые сутки после рождения, в 13,2 % – после 7-го дня жизни. Выявлено, что 98,2 % всех случаев гипербилирубинемий носили затяжное течение более 3–4 недель.

Достоверной разницы в среднем уровне фракций билирубина при поступлении среди доношенных и недоношенных выявлено не было. Однако следует учитывать, что порог “критического уровня”

непрямого билирубина у недоношенных гораздо ниже и не превышает 171 мкмоль/л (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели билирубина в крови больных новорожденных детей

Уровень билирубина, (мкмоль/л)	Непрямой билирубин	Прямой билирубин	P
Доношенные	286,34±17,2	47,2 ± 5,83	> 0,05
Недоношенные	273,18±28,36	42,33 ± 8,14	> 0,05

Анализ таблицы показывает, что непрямым билирубин переступил свой “критический уровень” при поступлении как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных. Билирубиновая энцефалопатия отмечалась у 36,5 % новорожденных и проявлялась, в основном, синдромом угнетения (58,2 %). Дети становились вялыми плохо брали грудь, слабо сосали или отказывались от груди. У 41,8 % детей отмечался синдром возбуждения в виде беспокойства, нарушения сна и судорожной готовности.

С целью дифференциальной диагностики нами были проведены биохимические исследования всех групп неонатальных желтух (таблица 5).

Как видно из таблицы 5, печеночные желтухи, вызванные ВУИ, характеризовались повышением непрямой и прямой фракций билирубина (P < 0,05). При ВУИ с клиникой неонатального гепатита, по сравнению с ВУИ без гепатита, достоверно повышалась прямая фракция билирубина и активность трансаминаз (P < 0,01). Конъюгационные желтухи характеризовались повышением непрямой фракции билирубина, без анемии, ретикулоцитоза и с нормальными показателями активности трансаминаз. При гемолитических желтухах отмечалось резкое повышение непрямого билирубина (P < 0,001) и анемия (P < 0,01) при нормальной активности трансаминаз, а обструктивные желтухи давали резкое повышение прямого билирубина (P < 0,001) и повышенную активность трансаминаз (P < 0,01).

Диагноз ВУИ был подтвержден с помощью непрямого (ИФА) и прямого (ПЦР) методов диагностики. В 71,7 % случаев этиологией ВУИ была смешанная инфекция: вирусно-вирусная (52,4 %), вирусно-бактериальная (33,7 %), что подтверждает данные многих авторов [6, 8, 10]. Структура ВУИ была представлена следующими видами инфекций: цитомегаловирусная инфекция – 64,4 %, вирус простого герпеса (I, II тип) – 62,6 %, микоплазма – 42,2 %, хламидии – у 3,6 %, уреоплазма – у 1,8 % детей.

В 48 случаях (43,2 %) течение ВУИ было осложнено клиникой неонатального гепатита. Диагноз подтверждался повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови и данными ультразвуко-

Таблица 5 – Биохимические показатели крови больных детей

Заболевание	Нб (г/л)	ОБ (мкмоль/л)	НБ (мкмоль/л)	ПБ (мкмоль/л)	АСТ (мккат/л)	АЛТ (мккат/л)
Желтухи, как проявление ВУИ:						
а) без клиники гепатита	128,4±4,7	316,7±28,3	261,2±24,4**	85,5±4,2*	0,09±0,018	0,1±0,021
б) с клиникой гепатита	113,6±8,1	365,2±19,1	227,2±15,3*	138,1±23,3***	0,26, ±0,13**	0,37, ±0,11**
Конъюгационные желтухи	138,5±7,22	275,7±38,4	261,2±24,4**	5±8,7*	0,08±0,015	0,1±0,012
Гемолитические желтухи	79,2±9,7**	387,4±30,1	336,2±24,6***	72,3±4,8*	0,09±0,03	0,11±0,006
Обструктивные желтухи	142,3±5,6	289,1±20,3	137,3±16,2	151,2±13,4**	0,22±0,2**	0,31±0,22**

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (95,0 %); \*\* –  $p < 0,01$  (99,0 %); \*\*\* –  $p < 0,001$  (99,9 %).

вой диагностики (увеличением размеров печени, уплотнением ее эхоструктуры).

Иммунологический конфликт по групповой и резус-несовместимости подтверждался также клиническими данными – проявлением желтушности кожи и склер в первые двое суток после рождения и непрямой гипербилирубинемией при нормальной активности трансаминаз. Причинами гемолитических желтух явились также кефалогематомы, внутричерепные кровоизлияния.

В 3,2 % всех случаев гипербилирубинемий имели место обструктивные гипербилирубинемии, где высокий уровень общего билирубина был выражен преобладанием прямой фракции, также имело место повышение уровня трансаминаз. С помощью ультразвуковой диагностики во всех случаях была выявлена вторичная атрезия желчевыводящих путей (частичная) как осложнение течения ВУИ.

Как основной метод лечения в комплексной терапии обследованных новорожденных была использована прерывистая фототерапия. В тяжелых же случаях гипербилирубинемий гемолитического генеза фототерапия проводилась непрерывным методом. В динамике уровень билирубина достоверно снижался ( $P < 0,01$ ), что свидетельствовало об эффективности проведенной терапии.

В 83,1 % случаев пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. Прогноз был отягощен только при обструктивных желтухах, требующих длительной комплексной терапии с привлечением хирургических методов лечения.

#### Выводы

1. Факторами риска развития неонатальных желтух являются экстремальная (67,4 %) и генитальные (48,1 %) заболевания матерей, отягощенный аку-

шерский анамнез, патологическое течение беременности (98,7 %) и родов (58,4 %).

2. Неонатальные желтухи в современных условиях имеют затяжной (у 98,2 %) характер течения.

3. В этиоструктуре затяжных гипербилирубинемий преобладают желтухи смешанного генеза, обусловленные ВУИ (у 66,2 % больных).

#### Литература

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учебн. пособ.: в 2 т. 4-е изд., испр. и доп. / Н.П. Шабалов. М.: МЕДпресс-информ, 2006. Т. II. С. 111–165.
2. Успанова Т.Т. Варианты отдаленных последствий неврологических нарушений у детей, перенесших желтуху в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Т. Успанова. Алматы, 2007. С. 4.
3. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004; 114:297–316.
4. Johnson L.H., Bhutani V.K., Brown A.K. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus // J Pediatr. 2002; 140:396–403.
5. Tiker F., Gulcan H., Kilicdag H. et al. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants // Clinical Pediatrics. 2006; 45:(3)257–61.
6. Мехрякова И.А. Физиологическая и неонатальная гипербилирубинемия у доношенного новорожденного в условиях свободного грудного вскармливания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Мехрякова. Пермь, 2008. С. 3–10.
7. Ворона Л.Д. Желтухи новорожденных при внутриутробном инфицировании, совершен-

- ствование лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Д. Ворона. Самара, 2008. С. 3–10.
8. *Дегтярев Д.Н.* Современные протоколы диагностики и лечения вирусных инфекций у новорожденных (итоги применения и перспективы) / Д.Н. Дегтярев // Мат. 5-го Рос. научн. форума “Охрана здоровья матери и ребенка”. М., 2003. С. 372–376.
9. *Черномазова Е.А.* Сравнительная характеристика современных методов лечения гипербилирубинемии новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Черномазова. Воронеж, 2004. С. 5–8.
10. *Боконбаева С.Дж.* Экопатология детей Кыргызстана / С.Дж. Боконбаева. Бишкек, 2008. 214 с.