

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.А. УСТИНОВИЧ, Л.В. ГРАК

ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие



Минск 2003

УДК 616.36-008.5-053.31 (075.8)
ББК 54.13 я73
У 80

А в т о р ы: доц. А.А. Устинович, доц. Л.В. Грак

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц. В.И. Твардовский, канд. мед. наук, доц. И.Г. Германенко

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 25.06.2003 г., протокол № 8

Устинович А.А.

У 80 Желтухи новорожденных: Учеб.-метод. пособие / А.А. Устинович, Л.В. Грак. –
Мн.: БГМУ, 2003. – 28 с.

ISBN 985-462-263-0.

Издание освещает основные вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и дифференциальной диагностики неонатальных желтух.

Предназначено для студентов 5-го и 6-го курсов медицинского факультета иностранных учащихся.

УДК 616.36-008.5-053.31 (075.8)
ББК 54.13 я73

ISBN 985-462-263-0

© Белорусский государственный
медицинский университет, 2003

Желтуха — это синдром, обусловленный накоплением в крови и тканях организма билирубина (как прямого, так и непрямого), что приводит к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер.

Интенсивность желтухи зависит от уровня билирубина и меняется с повышением концентрации непрямого билирубина от светло-лимонной до интенсивно шафрановой. При патологическом увеличении уровня прямого (конъюгированного) билирубина кожа приобретает оливково-желтый или зеленоватый оттенок. В первую очередь желтушное окрашивание появляется на склерах и слизистой твердого неба, а лишь затем на коже. У доношенных новорожденных видимая желтуха развивается при уровне билирубина около 75–85 мкмоль/л, а у недоношенных и маловесных к сроку гестации — 95–105 мкмоль/л, что связано с меньшей толщиной и выраженностью у них подкожно-жировой клетчатки.

Частота. Желтуха наблюдается у 65–70% новорожденных на первой неделе жизни, но только примерно в 10% случаев она является патологической.

ЭТАПЫ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

Около 75–85% билирубина у новорожденных образуется при распаде гемоглобина эритроцитов. Остальные 15–25% поступают из незритроцитарного гема (миоглобин, цитохромы). Разрушение эритроцитов происходит в ретикуло-эндотелиальной системе (печени, селезенке).

Образующийся при этом гемоглобин связывается с плазменными белками гаптоглобином, гем-гемопексином и альбумином. Эти соединения вновь захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

Далее под влиянием гемоксигеназы (содержится в клетках печени и селезенки, костном мозге) из гема образуется вердоглобин. Затем от него отщепляется железо и образуется биливердин, а из биливердина под влиянием биливердинредуктазы — свободный билирубин (в виде нескольких изомеров — IX- α , - β , - γ , - δ). Катаболизм 1 г гемоглобина приводит к образованию 35 мг билирубина. Клиническое значение имеет билирубин IX- α (Z-Z изомер).

Свойства изомера билирубина IX- α (Z-Z):

- плохо растворим в воде (гидрофобные молекулы);
- токсичен для многих тканей. Токсичность заключается в том, что этот изомер обладает тропностью к липидам (фосфолипидам) клеток;
- не выводится из печени без конъюгации.

Другие изомеры билирубина (IX- β , - γ , - δ) растворимы в воде (гидрофильны) и могут выводиться с желчью без предварительной конъюгации.

Билирубин IX- α (Z-Z изомер) существует в свободном виде очень короткое время, т. к. связывается с белками плазмы (чаще с альбумином) в сосудистом русле. Это соединение билирубина и альбумина представляет собой крупное образование, которому трудно покинуть кровоток. Поэтому он значительно менее токсичен, не проникает в мозг и не вызывает билирубиновой энцефалопатии. 1 молекула альбумина связывает 2 молекулы билирубина (одну прочно, а другую — непрочно). 1 г альбумина прочно связывает 14,4 мкмоль билируби-

на. В норме в крови новорожденного 99% непрямого билирубина связано с альбумином и только 1% находится в свободном виде. При некоторых патологических состояниях (недоношенность, незрелость, гипопроотеинемия, асфиксия) уровень не связанного с альбумином непрямого билирубина может повышаться.

Способность альбумина связывать билирубин зависит от различных факторов, включающих:

- рН крови (ацидоз ухудшает связывание билирубина с альбумином);
- наличия в крови ребенка экзо- и эндогенных веществ, являющихся конкурентами за связь с альбумином. К ним относятся: медикаменты (лазикс, сердечные гликозиды, салицилаты, некоторые антибиотики), эстрогены, свободные жирные кислоты и др.

Связанный с белком билирубин поступает к синусоидальной мембране гепатоцита и транспортируется в печеночную клетку путем диффузии с участием транспортера-посредника. Внутриклеточно билирубин связывается с лигандином (Y-протеин) и в меньшей степени с Z-протеином. Его конъюгация происходит внутри гладкого эндоплазматического ретикулума гепатоцита. Для этой реакции необходима глюкуроновая кислота, синтезируемая из глюкозы, и фермент глюкуронилтрансфераза. При этом образуется билирубин-моноголюкуронид (БМГ). 2-я молекула глюкуроновой кислоты присоединяется в желчном капилляре после переноса БМГ через каналикулярную мембрану гепатоцита, в результате чего образуется билирубин-диглюкуронид (БДГ).

Соотношение фракций прямого билирубина у здоровых новорожденных: БМГ: 20%; БДГ: 80%.

Выделившийся в кишечник конъюгированный билирубин под влиянием кишечной флоры восстанавливается до бесцветного пигмента уробилиногена и в дальнейшем до окрашенного стеркобилина, который выделяется с калом. В первые дни жизни ребенка этот процесс нарушается из-за стерильности кишечника. Кроме того, кишечная стенка новорожденных содержит фермент β -глюкуронидазу, который отщепляет от прямого билирубина глюкуроновую кислоту и превращает его в не прямой (не конъюгированный), который способен всасываться в кишечнике и вновь попадать в кровоток.

Особенности билирубинового обмена у новорожденных, обуславливающие высокую частоту желтух:

- I. Повышенное образование непрямого билирубина вследствие:
 - 1) укороченной продолжительности жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70–90 дней вместо 120 дней у взрослых);
 - 2) транзитной полицитемии;
 - 3) повышенного разрушения незрелых эритроцитов в костном мозге из-за несостоятельности эритропоэза;
 - 4) увеличения образования непрямого билирубина из неэритроцитарных источников гема — миоглобина, цитохромов.
- II. Сниженная функциональная способность печени к захвату, конъюгации и экскреции билирубина вследствие:
 - 1) транзитной гипоальбуминемии;

2) усиленной диссоциации молекул комплекса билирубин-альбумин в условиях гипоксии, ацидоза;

3) замедленного созревания белков-переносчиков (лигандина и Z-протеина);

4) сниженной активности ферментативной системы печени в связи с запаздыванием созревания глюкуронилтрансферазы;

5) торможения процессов конъюгации из-за дефицита глюкозы, АТФ, гипоксии а также высокого содержания в крови новорожденных прегнандиола и других стероидов, угнетающих глюкуронилтрансферазную активность печени;

6) сниженной экскреции билирубина из гепатоцита из-за незрелости белков-переносчиков и узости желчных протоков.

III. Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина вследствие:

1) высокой активности кишечной β -глюкуронидазы;

2) функционирования в первые дни жизни Аранцева протока (через него непрямой билирубин поступает в кровь из кишечника, а оттуда — в портальный кровоток, минуя печень);

3) стерильности кишечника.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

Учитывая многообразие причин гипербилирубинемии у новорожденных, существует много классификаций неонатальных желтух.

I. Так, все желтухи можно разделить на *физиологическую* (до 90% желтух новорожденных) и *патологические* (10% всех желтух).

II. По *генезу* все желтухи подразделяются на наследственные и приобретенные.

III. По лабораторным данным неонатальные желтухи делятся на две основные группы:

1) гипербилирубинемии с преобладанием непрямого билирубина;

2) гипербилирубинемии с преобладанием прямого билирубина.

IV. Наиболее информативной является патогенетическая классификация:

Классификация по патогенезу желтух

Наследственные	Приобретенные
Повышенная продукция билирубина	
<i>I. Гемолитические</i>	
1. Дефекты мембран эритроцитов (анемия Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз и др.).	1. ГБН по резус-фактору или системе АВО.
2. Дефекты энзимов эритроцитов (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, пируваткиназы и др.).	2. Лекарственный гемолиз (назначение ребенку больших доз витамина К, назначение беременной перед родами салицилатов, сульфаниламидов, окситоцина и др.).
3. Гемоглобинопатии:	3. Кровонизлияния (кефалогематомы, внутривенные и другие внутренние кровоизлияния, множественные петехии и экхимозы и др.).
а) дефекты структуры гемоглобина (серповидно-клеточная болезнь и др.);	4. Синдром заглоченной крови.
б) дефекты синтеза гемоглобина (талассемии);	
в) дефекты гема (врожденные эритропорфирии).	

<i>II. Не гемолитические</i>	
	1. Полицитемия (идиопатическая, вследствие фето-фетальной, фето-материнской трансфузии, при позднем пережатии пуповины, ЗРУР и др.). 2. Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина (пилоростеноз, непроходимость кишечника, меконияльный илеус и др.).
Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)	
1. Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит (болезнь Жильбера). 2. Нарушение конъюгации билирубина: а) недостаток ферментов (синдром Криглера-Наджара I и II типа); б) ингибирование ферментов (синдром Люеца-Дрискола). 3. Нарушение экскреции билирубина из гепатоцита (синдромы Дубина-Джонса и Ротора).	1. Избыток эстрогенов (желтуха от материнского молока). 2. Гипотиреоз. 3. Инфекционные гепатиты. 4. Токсические и метаболические гепатозы. 5. Полное парентеральное питание.
Механические	
1. Синдромы Алажилля, трисомий по 13, 18, 21 парам аутосом и др., (сопровождаются атрезией и гипоплазией внепеченочных желчных путей). 2. Дефицит α -1-антитрипсина. 3. Болезнь Ниманна-Пика. 4. Муковисцидоз.	1. Атрезия или гипоплазия внутрипеченочных желчных путей. 2. Атрезия или гипоплазия внепеченочных желчных путей. 3. Киста желчного протока или сдавление извне желчных путей (гемангиомы, опухоли). 4. Синдром сгущения желчи.

Следует помнить, что такое деление условно, т. к. многие желтухи имеют **смешанный генез**, например, физиологическая желтуха, желтухи при гепатитах, внутриутробных инфекциях, сепсисе, пилоростенозе, нарушениях обмена веществ (галактоземии, фруктоземии, муковисцидозе) и др.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТУХ

I. Гемолитические желтухи (вследствие повышенной продукции билирубина).

1. **Гемолитическая болезнь новорожденных** вследствие иммунологического конфликта при несовместимости крови матери и плода по резус-, АВО-антигенам и реже по другим групповым факторам (см. ниже).

2. **Наследственный микросфероцитоз (анемия Минковского-Шоффара).**

Частота: 2–3 на 10 000 населения в Европе.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, с неполной пенетрантностью. Генеалогический анамнез положителен в 80% случаев.

Патогенез. В основе заболевания лежит дефект структуры мембраны эритроцитов (отсутствует мембранный белок — кальцийзависимая АТФ-аза). В результате этого дефекта повышается проницаемость мембраны эритроцитов, что приводит к избыточному поступлению в эритроцит ионов натрия и воды.

Эритроцит принимает сферическую форму, теряет эластичность и способность деформироваться при прохождении узких участков кровотока. Вследствие этого, попадая в синусы селезенки, эритроциты теряют часть мембраны, уменьшаются в размерах и разрушаются макрофагами.

Клиника. Характерно постепенное начало заболевания и медленное прогрессирование анемии. Желтуха может появляться, начиная с периода новорожденности или в более позднем возрасте. Наряду с желтушным синдромом отмечается умеренное увеличение печени и нерезкая спленомегалия. Анемия развивается позже.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина. Уровень билирубина может достигать критических цифр.

2. Общие анализы крови у матери и ребенка с изучением морфологии эритроцитов. Кривая Прайс–Джонса позволяет рассчитать толщину, индекс сферичности, средний объем эритроцитов, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах. Микрцитоз может отсутствовать или быть незначительным в периоде новорожденности. По мере прогрессирования анемии нарастает ретикулоцитоз. Во время криза отмечается нормобластоз. В 25% случаев наблюдаются спорадические формы, при которых в анализах крови матери патологических изменений не будет.

3. Определение осмотической резистентности эритроцитов. Минимальная — снижена, максимальная может быть повышена (это свидетельствует о гетерогенности популяций эритроцитов).

3. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Частота. Наиболее часто встречается у жителей Китая, Африки и Средиземноморья (Италия, Греция), а также в Средней Азии и Закавказье, где частота составляет 2–7,6% в популяции. Этим дефектом страдают около 300 млн. человек на Земле (преимущественно китайцы, греки, негры).

Тип наследования: сцепленный с X-хромосомой, доминантный.

Патогенез. Эритроциты со сниженной активностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы характеризуются сниженной устойчивостью к действию потенциальных окислителей. Провоцирующими гемолиз факторами у таких больных являются вирусные инфекции, гипоксия, ацидоз, эндогенные интоксикации, медикаменты (нитрофураны, сульфаниламиды, некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и др.), а также отдельные растительные продукты (голубика, черника, бобовые).

Клиника. У новорожденных желтуха развивается чаще всего со 2-х суток жизни. На фоне ее появляется темная моча вследствие гемоглобинурии. Анемия и гепатоспленомегалия для новорожденных не характерны. Эти симптомы присоединяются в более старшем возрасте.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина.

2. Общий анализ крови. Может наблюдаться фрагментация эритроцитов, умеренный сфероцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия. Уровень гемоглобина сначала близок к норме (гемолиз незначительный), затем развивается анемия.

3. Общий анализ мочи — гемоглинурия.

4. Специальные методы обследования. Определение глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах, спектрофотометрический анализ и цитохимическое определение ферментов эритроцитов. Два последних метода позволяют определить и другие виды энзимдефицитных анемий (дефицит пируваткиназы, гексокиназы, глутатионредуктазы и др.)

II. Печеночные желтухи (вследствие пониженного клиренса билирубина).

4. Синдром Жильбера.

Тип наследования: аутосомно-доминантный с различной степенью пенетрантности. Часто сочетается с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В этом случае наблюдается более тяжелое и длительное течение желтухи, билирубин может достигать критических цифр. Мальчики болеют в 2–4 раза чаще девочек.

Патогенез. Развитие заболевания обусловлено дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита с нарушением внутриклеточного транспорта билирубина и снижением активности процессов конъюгации до 50% от нормы.

Клиника. В периоде новорожденности желтуха протекает как физиологическая и не вызывает тревоги у врачей. Заболевание диагностируется обычно в школьном или юношеском возрасте.

Лабораторная диагностика.

В периоде новорожденности сложна. Диагноз ставится, как правило, когда отвергаются другие виды желтух.

5. Синдром Криглера–Найара (2 типа).

1 тип. Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. Развитие заболевания обусловлено отсутствием фермента глюкуронилтрансферазы в печени.

Клиника. Желтуха появляется в первые часы жизни, отмечается быстрый и неуклонный рост билирубина (до 500–700 мкмоль/л и выше), который сохраняется на всю жизнь. Характерно развитие ядерной желтухи. Стул ахоличен. Отсутствует эффект от назначения фенобарбитала. Фототерапия и заменное переливание крови обеспечивают лишь кратковременное снижение уровня билирубина. Дети обычно погибают на первом году жизни от ядерной желтухи.

2 тип. Тип наследования: аутосомно-доминантный. Дефект конъюгации билирубина отмечают обычно у одного из родителей.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит резкое снижение (до 5–10% от нормы) глюкуронилтрансферазной активности печени.

Клиника. Неонатальная желтуха не столь тяжелая, уровень билирубина обычно не превышает 350–380 мкмоль/л, ядерная желтуха развивается реже и

только в неонатальном периоде. Стул и моча — светлые в первые дни жизни, но через несколько суток приобретают нормальную окраску. В желчи выявляется билирубин-моноклюкуронид (угнетение конъюгации на 2 этапе конъюгирования). При назначении фенобарбитала желтуха уменьшается, но после отмены препарата вновь рецидивирует.

6. Синдром Люоця–Дрисколла.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. Сыворотка крови матерей таких детей содержит ингибитор активности глюкуронилтрансферазы (вероятно, это один из гормонов беременности).

Клиника. Желтуха развивается в первые дни жизни. Гипербилирубинемия может быть выраженной и привести к развитию ядерной желтухи. При своевременном лечении прогноз благоприятный.

7. Синдром Дубина–Джонса.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит дефицит каналикулярной секреции билирубина из гепатоцита.

Клиника. В периоде новорожденности диагностируется редко. Характеризуется умеренной желтухой и незначительным увеличением печени.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием прямого билирубина.

2. Общий анализ мочи — копропорфирия.

3. Биопсия печени. При синдроме Дубина–Джонсона находят коричнево-черные включения, гранулы, напоминающие меланин (липофусцин). При синдроме Ротора накопления пигментов в печени не выявляют.

8. Желтуха от материнского молока.

Частота: 1 на 50–200 новорожденных (0,5–2%), находящихся на грудном вскармливании.

Этиопатогенез. Причины заболевания гетерогенны. Это:

- меньший калораж пищи при естественном вскармливании в первые дни жизни (из-за неустановившейся лактации);

- повышенный уровень прегнандиола в женском молоке;
- высокая активность липопротеиновой липазы в молоке;
- повышенный уровень свободных жирных кислот;
- наличие в женском молоке бета-глюкуронидазы.

Ведущим в патогенезе в настоящее время считают нарушение экскреции, а не конъюгации билирубина.

Клиника. Желтуха начинается как физиологическая (на 2–3-й дни жизни), но характеризуется затяжным течением. Пик подъема билирубина приходится на 6–15 дни жизни ребенка, максимальный уровень общего билирубина редко превышает 200–250 мкмоль/л, длительность желтухи обычно до 9 недель.

Диагностика. Прекращение кормления материнским молоком и перевод ребенка на вскармливание адаптированными смесями на 48–72 часа (должно

произойти снижение уровня общего билирубина на 85 мкмоль/л и более). Через 4–6 дней после отмены, кормление материнским молоком можно возобновить, т. к. повторно желтуха, как правило, не усиливается или возрастает незначительно.

9. Желтуха при гипотиреозе.

Частота. Встречается у 70–80% детей, страдающих врожденным гипотиреозом.

Этиопатогенез. Возникновение желтухи обусловлено недостаточностью гормонов щитовидной железы, которые способствуют созреванию фермента глюкуронилтрансферазы. Кроме того, кожа детей с гипотиреозом способна задерживать билирубин.

Клиника. Характерна длительная желтуха. Она возникает на 2–3 дни жизни и сохраняется от 3–12 до 16–20 недель. Сопровождается симптомами гипотиреоза (умеренный отечный синдром, вялость, адинамия, грубый голос, мраморные и сухие кожные покровы). Назначение тиреоидных гормонов приводит к нормализации уровня билирубина.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Выявляется гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина. Уровень общего билирубина не превышает 200–220 мкмоль/л.

2. Определение ТТГ, Т₃, Т₄ в крови.

10. Неонатальные гепатиты.

Этиопатогенез. Гепатиты новорожденных, как правило, имеют инфекционный генез. Среди них можно выделить:

1. Врожденный неонатальный гигантоклеточный гепатит с внутрипеченочным холестазом.

2. Постнатальные гепатиты, обусловленные внутриутробными инфекциями (ЦМВ, листериоз, токсоплазмоз и др.).

3. Токсико-септическое поражение печени при сепсисе и других инфекциях.

Клиника. Зависит от срока воздействия вируса и может протекать в 2-х вариантах — подостро (наиболее часто) и остро (манifestно). Желтуха может наблюдаться с рождения или появляться в первые 2–3 недели жизни. Длится от 2–3 недель до 2–3 месяцев. Стул становится слабо окрашенным вплоть до ахолического (выраженность ахолии говорит о тяжести заболевания). Моча имеет темную окраску (при появлении конъюгированного билирубина) за счет большого содержания в ней желчных пигментов (уробилина). Характерно увеличение печени, плотная ее консистенция, спленомегалия может не быть. Отмечается снижение аппетита, срыгивания, рвота, вздутие живота, а также неврологические симптомы (снижение рефлексов, гипотония, могут отмечаться судороги, менингеальные знаки). Может присоединяться геморрагический синдром. У отдельных больных в клинической картине могут доминировать признаки холестаза, цитолиза гепатоцитов, острой печеночной недостаточности. При внутриутробных инфекциях, сепсисе на первый план выступают симптомы основного заболевания.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. При определении общего билирубина и билирубиновых фракций в первые дни заболевания в анализе преобладает не-прямой, затем растет удельный вес прямого билирубина. Активность ами-нотрансфераз и других гепатоспецифических ферментов повышена. Уровень щелочной фосфатазы и урскиназы также повышаются при холестазае.

2. Протромбиновый индекс — снижается.

3. Определение уровня альфа-фето-протеина. Его содержание повышает-ся при врожденных гепатитах.

4. Определение маркеров гепатита (HbsAg и др.).

5. Исследование на внутриутробные инфекции. Проводится методом им-муноферментного анализа с определением специфических иммуноглобулинов.

6. Биопсия печени. При токсических гепатитах, сепсисе выявляются при-знаки холестаза, очаговые некрозы гепатоцитов, участки фиброза.

III. Механические желтухи.

11. Пороки развития желчных путей.

Частота: 6–8% от всех врожденных аномалий. В популяции 1:10 000 – 20 000 новорожденных.

Выделяют внутripеченочную и внепеченочную атрезию желчных путей.

Этиопатогенез. Большая часть атрезий и гипоплазий желчных путей яв-ляется результатом перенесенного гепатита. При внутripеченочных атрезиях и гипоплазиях в печени находят гигантские клетки (гигантоклеточный гепатит) с участками фиброза и склероза вокруг них. Внепеченочные атрезии чаще всего вызываються реовирусом 3 типа. Нарушение оттока желчи приводит к проник-новению ее составных частей (в том числе прямого билирубина) в кровь. Про-грессирующие дистрофические изменения гепатоцитов приводят к их некрозу. В условиях холестаза возникает воспалительный процесс в желчных путях — холангит. Развивается дефицит витамина К, всасывание которого из кишечника в отсутствие желчи невозможно.

Клиника. Желтушный синдром в первые дни жизни может быть обу-словлен гипербилирубинемией с преобладанием непрямого билирубина, но в дальнейшем происходит рост удельного веса прямого билирубина и окраска кожи приобретает зеленоватый оттенок. Появляется ахоличный стул, темная моча. Печень увеличена в размерах, плотной консистенции. Появляются при-знаки портальной гипертензии (расширение вен передней брюшной стенки и др.). Через 1–2 недели от появления ахоличного стула могут развиваться ге-моррагические проявления (за счет дефицита витамин-К-зависимых факторов). Кожный зуд в периоде новорожденности не характерен. Общее состояние ре-бенка может быть удовлетворительным в течение 2–3 месяцев жизни.

Клинически дифференцировать внепеченочную и внутripеченочную ат-резии желчных путей сложно, однако важно установить диагноз внепеченочной атрезии до 1,5–2 месяцев (хирургическое лечение в этих случаях может быть успешным, а в противном случае развивается цирроз печени). В настоящее время проводят хирургическое лечение как при атрезии дистальных, так и про-ксимальных отделов наружных желчных протоков.

Лабораторная диагностика.

1. Общий анализ крови. Выявляются нарастающая анемия и тромбоцитопения.

2. Биохимический анализ крови. Общий белок и уровень альбумина снижены, содержание прямого билирубина и активность щелочной фосфатазы повышены.

3. Определение уровня альфа-фетопротеина. Его содержание повышается при врожденных гепатитах.

4. Копрограмма. Выявляется стеаторея.

5. УЗИ печени.

6. Рентгенологическое исследование (возможно при уровне билирубина не выше 170 мкмоль/л).

12. Нарушения обмена веществ.

А. Галактоземия — нарушение обмена галактозы, вызванное врожденной недостаточностью галактокиназы, галактозоэпимеразы или галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы. При этом заболевании вначале нарушается процесс конъюгации, а затем и экскреции билирубина.

Клиника. С первых суток жизни отмечается выраженная, стойкая желтуха. Гепатоспленомегалия всегда выраженная, печеночная недостаточность развивается к концу периода новорожденности. Симптомами основного заболевания являются рвота, понос, отказ от кормления. Характерен гемолиз, обусловленный снижением осмотической стойкости эритроцитов, может наблюдаться геморрагический синдром, поражение почек. Быстро формируется катаракта.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови. Поначалу преобладает непрямой билирубин, затем растет удельный вес прямого.

2. Осмотическая стойкость эритроцитов — снижена.

3. Определение галактозы в моче, крови. Ее уровни повышены.

4. Определение галактозо-1-фосфата и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах.

Б. Фруктоземия.

Протекает более доброкачественно, чем галактоземия.

Диагностика основывается на определении фруктозы в моче и крови.

В. Дефицит альфа-1-антитрипсина.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Клиника. Аналогична картине холестатического гепатита: желтуха появляется с первых дней жизни, обусловлена гипербилирубинемией с преобладанием прямого билирубина, характеризуется затяжным течением. Стул ахоличный, в моче появляются желчные пигменты. Печень увеличена в размерах, при неблагоприятном течении заболевания возможен исход в цирроз, при нетяжелых формах возможно выздоровление ко второму полугодю жизни.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови — определение общего билирубина и билирубиновых фракций, электрофареза белков — отсутствие или резкое снижение менее 1% альфа-1-глобулинов

2. Определение антитриптической активности сыворотки и сывороточной концентрации альфа-1-антитрипсина методом иммунодиффузии — снижены.

3. Гистология печени — портальный фиброз, ШИК-положительные комки в цитоплазме гепатоцитов.

Г. Муковисцидоз.

Частота: 1 : 2 500 новорожденных в Европе. Печень при этом заболевании поражается в 20–40% случаев.

Клиника. Желтуха при муковисцидозе связана с холестазом из-за закупорки желчных путей густой слизью. Деструктивные изменения в печени начинаются рано, иногда уже во внутриутробном периоде, в дальнейшем может развиваться цирроз.

Лабораторная диагностика.

1. Биохимический анализ крови — гипербилирубинемия смешанного типа.

2. Копрограмма — стеаторея.

3. Определение натрия и хлора в поте — повышены до 60 ммоль/л.

4. Скрининг-тест новорожденных — повышен иммунореактивный трипсин в крови.

5. Анализ кала на трипсин и химотрипсин — резко снижены.

6. Биопсия печени — характерные эозинофильные пробки и гиалиновые отложения в междольковых желчных протоках и стеатороз.

13. Синдром сгущения желчи.

Генез. Закупорка желчных ходов (как внепеченочных, так и внутривнутрипеченочных) слизистыми пробками. Может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина.

Клиника. Синдром сгущения желчи появляется обычно на 5–12 дни жизни и проявляется усилением желтухи, зеленоватым колоритом окрашивания кожи, обесцвеченным стулом. Обычно исчезает через 1–4 дня под влиянием терапии, либо спонтанно.

14. Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина.

В 1 г мекония содержится приблизительно 1 мг билирубина, а общее его количество — 100–200 мг. Нарушение пассажа содержимого по кишечнику (болезнь Гиршпрунга, кишечная атрезия, стеноз, мекониальная пробка или илеус) повышают уровень билирубина в крови за счет возрастания энтерогепатической циркуляции. Желтуха в этих случаях редко развивается в первые 24–48 часов жизни ребенка.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛТУХ

1. Анамнез (семейный, особенности течения беременности, родов раннего неонатального периода, перенесенные инфекции).

2. Клиническое обследование (цвет кожи, слизистых, склер, динамика массы тела, наличие рвоты, гепатоспленомегалии, геморрагических проявлений, гематом, признаков инфекционного процесса, характер стула, окраска мочи).

3. Определение группы крови и резус-фактора.
4. Проведение прямой и непрямой проб Кумбса.
5. Определение специфических эритроцитарных антител.
6. Определение общего белка и его фракций, С-реактивного белка, серомукоидов, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, трансаминаз.
7. Исследование общего анализа крови с определением гематокрита, ретикулоцитов, морфологии эритроцитов.
8. Определение осмотической резистентности эритроцитов.
9. Коагулограмма, определение протромбинового индекса.
10. Исследование наличия в крови маркеров гепатита.
11. УЗИ органов брюшной полости.
12. Серологическое исследование крови матери и ребенка на внутриутробные инфекции (краснуху, токсоплазмоз, герпес и др.).
13. Бактериологическое исследование крови, мочи, кала и других сред организма на патогенную флору.
14. При длительной и тяжелой гипербилирубинемии, особенно с повышением прямого билирубина необходимо углубленное обследование в центре медицинской генетики для исключения метаболических заболеваний и в детском хирургическом центре с использованием пункционной биопсии, холангиографии для исключения билиарной патологии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Основные диагностические клиничко-лабораторные критерии различных групп неонатальных желтух

I. Для гемолитических желтух характерно:

1. Раннее начало и раннее появление желтухи, обусловленной непрямой гипербилирубинемией.
2. Высокий почасовой прирост билирубина.
3. Цвет кожных покровов от ярко-желтого (шафранового) до лимонно-желтого.
4. Наличие нормохромной гиперрегенераторной анемии — ретикулоцитоз, нормо- и эритробластоз.
5. Гепатоспленомегалия.
6. Нормальная окраска кала.
7. Нормальная окраска мочи (за исключением желтухи вследствие дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы).
8. Токсическое действие непрямого билирубина на все органы и ткани.

II. Для конъюгационных желтух характерно:

1. Гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина.
2. Невысокий почасовой прирост билирубина.
3. Более позднее начало желтухи — с 3–4 суток жизни (за исключением синдрома Криглера–Найара).
4. Отсутствие признаков гемолиза (анемия, ретикулоцитоз).
5. Отсутствие спленомегалии.

6. Длительное течение.
7. Нормальная окраска мочи.
8. Нормальная окраска кала (за исключением синдрома Криглера–Найара).
9. Отсутствие выраженного токсического действия билирубина на ЦНС (за исключением синдрома Криглера–Найара).

III. Для механических желтух характерно:

1. Увеличение уровня прямого билирубина.
2. Невысокий почасовой прирост билирубина.
3. Увеличение размеров печени.
4. Цвет кожных покровов от оливково-желтого до зеленоватого.
5. Темное окрашивание мочи.
6. Периодически обесцвеченный кал.
7. Геморрагический синдром — петехии, кровоподтеки.
8. Лабораторные признаки цитолиза и мезенхимального воспаления.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) — врожденное заболевание, возникающее внутриутробно или в первые часы либо дни после рождения в результате иммунологического конфликта из-за несовместимости крови плода и матери по эритроцитарным антигенам.

Гемолитическая болезнь новорожденных обусловлена переходом из организма матери через плацентарный барьер антител, направленных против эритроцитов плода и ребенка, что приводит к их интенсивному разрушению.

Она является наиболее частой причиной желтухи и анемии у новорожденных.

Частота ГБН — 1 : 250–300 родов.

В настоящее время идентифицировано более 100 эритроцитарных антигенов, способных вызвать сенсибилизацию организма и привести к образованию антител.

Как правило, эритроциты ребенка имеют какие-то отцовские антигены, отсутствующие у матери, но в большинстве случаев гемолитическая болезнь плода и новорожденного развивается вследствие несовместимости крови матери и плода по резус-фактору и его подтипам, системе АВО и реже по другим эритроцитарным антигенам — Келл, Даффи, Кид и др. ввиду их меньшей иммуногенности.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО СИСТЕМЕ РЕЗУС

Резус-фактор был открыт в 1940 г. Виннером. Это антигенная система, состоящая из 6 основных антигенов, обозначаемых по терминологии Фишера: Сс, Dd, Ee; а по терминологии Виннера: Rh', hr'; Rh^o, hr^o; Rh'', hr''. Резус антиген — это липопротеин, расположенный на внутренней поверхности мембраны

эритроцитов, не содержится в других тканях и не имеет естественных антител. Кодировается 6 генами, сцепленными по 3 на одной хромосоме: С – с;

D – d;

E – e.

Принадлежность крови к резус-положительной определяет D-антиген, т. к. он обладает наиболее выраженной изоантигенной активностью. Дифференцировка D-антигена у плода начинается в 6–8 недель гестации, и к 5–6 месяцам внутриутробного развития его антигенная активность становится очень высокой.

Гены системы резус могут находиться в гомозиготном состоянии DD и гетерозиготном Dd. Наследование резус-фактора, как и других групповых признаков, подчиняется законом Менделя. Резус-положительный мужчина в браке с резус-отрицательной женщиной может быть гомозиготным или гетерозиготным. В первом случае все дети будут резус-положительными, во втором — одна часть детей будет резус-положительными, вторая — отрицательными.

Различные антигены системы-резус имеют разную частоту распространения: D — 85%, С — 70%, E — 30%.

Причина развития гемолитической болезни новорожденных — беременность резус-отрицательной сенсибилизированной женщины резус-положительным плодом.

Факторы, способствующие сенсибилизации:

- аборт,
- выкидыши,
- гемотрансфузии,
- пересадка органов и тканей,
- предыдущие беременности Rh-положительным плодом. Риск сенсибилизации при каждой такой беременности составляет примерно 10%.

Наличие ГБН у детей от предыдущих беременностей доказывает факт сенсибилизации женщины.

Однако, несмотря на то, что резус-несовместимость матери и плода встречается в 9,5–13% браков, ГБН развивается у одного ребенка из 20–25, рожденных резус-отрицательными матерями.

Факторы, препятствующие сенсибилизации:

1. Защитная роль плацентарного барьера. В норме во время беременности плацента пропускает не более 0,1–0,2 мл крови плода к матери, что у абсолютного большинства беременных не приводит к сенсибилизации организма. Для сенсибилизации необходимо примерно 0,5–5 мл плодовой крови. Усиленное поступление эритроцитов плода к матери происходит к концу беременности, начиная с 37 недели и во время родов при отслойки плаценты. Объем поступления фетальных эритроцитов в этот момент составляет от 3–4 до 10 мл. Патологическое течение беременности (гестозы, эндокринные заболевания, угроза прерывания, экстрагенитальная патология, аномалии развития самой плаценты, инфекции) приводят к повышению проницаемости плаценты и, соответственно, к увеличению объема крови плода, поступающего к матери.

2. Защитным фактором является сопутствующая групповая несовместимость. При этом естественные групповые антитела (α , β) матери блокируют часть эритроцитов плода (т. к. они содержат либо А, либо В-антиген) и тем самым уменьшают риск сенсибилизации организма матери к D-антигену.

3. Если резус-отрицательная женщина родилась от гетерозиготной Rh-положительной матери, то в этой ситуации развивается толерантность к D-антигену.

4. Если отец ребенка является гетерозиготным, риск развития заболевания снижается в 2–4 раза.

5. Около 20–35% Rh-отрицательных людей вообще не способны к ответу на D-антиген.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО СИСТЕМЕ АВО

В 1900 г. Ландштейнером было установлено, что человек имеет 4 группы крови. Группы крови наследуются по 3-м аллельным генам О, А, В. Ген А доминирует над генами О и В, ген В доминирует над геном О. Групповые антигены находятся на наружной поверхности мембраны эритроцитов и обнаруживаются уже на 5–6 неделе беременности. Антигены А и В содержатся не только на эритроцитах, но и во всех тканях плода, околоплодных водах и амниотической оболочке плаценты.

Поражение плода групповыми антигенами (по АВО-системе) наблюдается в 2–3 раза чаще, чем другими (1 на 140 родов). Обычно конфликт бывает при группе крови матери О (I) и группе крови плода А (II) или В (III).

Наиболее часто развитие ГБН наблюдается при наличии у матери О (I), а у плода А (II) групп крови. Это обусловлено большей активностью антигена А по сравнению с другими, а также более высоким титром и меньшей молекулярной массой α -агглютининов у лиц с О (I) группой крови.

Различают 2 типа групповых антител:

- 1) естественные, возникающие в процессе формирования организма;
- 2) иммунные, представляющие собой агглюнины и гемолизины. Иммунные антитела образуются вследствие скрытой сенсибилизации, которая происходит до наступления беременности (вакцинация, употребление в пищу животных белков, инфекционные заболевания, кишечные бактерии) или во время беременности (в результате иммунизации плодовыми антигенами А или В). Наличие скрытой сенсибилизации может привести к развитию ГБН по АВО-системе уже при наступлении первой беременности. Учитывая низкую молекулярную массу агглютининов и гемолизинов, они легко проникают через плаценту к плоду и приводят к развитию заболевания. Данный конфликт протекает легче, чем при Rh-несовместимости. Это обусловлено менее выраженной сенсибилизацией в результате следующих защитных механизмов:

1. Для сенсибилизации организма беременной женщины требуется большой объем крови плода.

2. Антигены А и В содержатся не только на эритроцитах, но и в околоплодных водах, плаценте, тканях плода, что способствует нейтрализации материнских антител.

3. Фетальные эритроциты, попавшие в организм беременной женщины, блокируются собственными изогемагглютинами.

ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

В патогенезе ГБН можно выделить 3 этапа:

- 1) первичная (скрытая) сенсибилизация матери;
- 2) образование иммунных антител при беременности сенсибилизированной женщины резус-положительным плодом;
- 3) развитие иммунологического конфликта у плода.

Первый этап. При первичной сенсибилизации, обусловленной резус-несовместимостью, происходит образование антирезус-антител, являющихся IgM. В случае продолжающегося поступления в кровотоки матери эритроцитов плода, синтез антител переключается на образование IgG.

Характеристика антител:

IgM — изогемагглютинины. Являются полными, бивалентными, высокомолекулярными, непроницаемыми для плацентарного барьера. Способны в солевой среде агглютинировать, преципитировать и связывать комплемент.

IgG — гипериммунные, блокирующие антитела, 5% из которых являются гемолизинами. Они одновалентные, неполные, низкомолекулярные и свободно проходят через плаценту. Не дают агглютинацию в солевой среде, но способны умеренно склеиваться в коллоидной среде.

Второй этап. При последующей беременности сенсибилизированная женщина начинает получать единичные эритроциты плода. В ответ на поступление антигенов (Rh-фактора, А или В) у нее активизируется иммунная память и начинают вырабатываться антитела (происходит одновременное образование IgG и М с преобладанием G). Снятие иммуносупрессорных механизмов приводит к синтезу большого количества антител. При нормально сформированной «здоровой» плаценте антитела к плоду во время беременности почти не поступают и накапливаются в кровотоке матери. Основное поступление антител в этом случае происходит во время родов.

Способствуют проникновению антител к плоду во время беременности следующие состояния, повреждающие плаценту:

- 1) токсикозы беременных;
- 2) угроза прерывания беременности;
- 3) экстрагенитальная патология у женщины;
- 4) фетоплацентарная недостаточность;
- 5) срок беременности (старение плаценты).

От времени проникновения антител к плоду и от их количества будет зависеть клиническая форма заболевания.

Третий этап. Собственно иммунологический конфликт может развиваться у плода (приводит к отечной, врожденной желтушной или анемической формам болезни) или у родившегося ребенка (развивается желтушная или анемическая формы).

При попадании антител в кровотоки плода или новорожденного происходит реакция антиген–антитело. Неполные антиэритроцитарные антитела повреждают мембрану эритроцитов, что приводит к повышению ее проницаемости и нарушению обмена веществ в эритроците. Эти измененные эритроциты захватываются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы и преждевременно гибнут. В результате образуется не прямой, токсичный билирубин, который, накапливаясь, приводит к развитию желтухи. Вследствие лизиса эритроцитов появляется и нарастает анемия. Усиливающаяся билирубиновая интоксикация и анемия приводят к поражению печени (с развитием гипопропротеинемии, геморрагического синдрома), миокарда (может развиваться сердечная недостаточность), усилению проницаемости сосудов.

Тяжесть поражения и форма болезни зависят:

- 1) от степени повреждающего действия антител;
- 2) количества антител;
- 3) проницаемости плаценты;
- 4) времени проникновения антител к плоду;
- 5) длительности действия антител;
- 6) от реактивности плода и его компенсаторных возможностей (усугубляют заболевание гипоксия, ацидоз, гипогликемия, гипоальбуминемия, незрелость).

Гемолитическая болезнь новорожденных приводит к развитию вторичного иммунодефицита вследствие:

- повреждения клеток иммунной системы иммунными комплексами и непрямым билирубином;
- снижения уровня комплемента, вследствие связывания его антителами;
- блокирования макрофагальной системы иммунными комплексами;
- уменьшения титра защитных антител (IgG), поступающих от матери к плоду.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

По этиологическому фактору (вид серологического конфликта):

- а) по системе резус;
- б) по системе АВО;
- в) по антигенам других систем.

По срокам возникновения клинического синдрома:

- а) внутриутробно;
- б) постнатально.

По клинко-морфологическим формам заболевания:

- а) внутриутробная смерть плода с мацерацией;
- б) отечная;
- в) желтушная;
- г) анемическая.

По степени тяжести:

- а) легкое;

- б) средней тяжести;
- в) тяжелое течение.

Осложнения:

- а) ДВС-синдром;
- б) гипогликемия;
- в) билирубиновая энцефалопатия;
- г) синдром сгущения желчи;
- д) поражение печени, миокарда, почек.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГБН ПО МКБ X-ПЕРЕСМОТРА

I. Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.

II. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного вследствие изоиммунизации (имеется в виду желтушная и анемическая формы).

III. Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.

Особенности течения отдельных форм ГБН по резус-фактору

Водянка плода (отечная форма ГБН) развивается в результате длительного воздействия большого количества антител на незрелый плод в сроке 20–29 недель гестации.

Действие резус-антител на незрелые эритроциты плода приводит к их внутрисосудистому гемолизу с развитием *гипербилирубинемии* и *гемолитической анемии*. Образующийся непрямой билирубин связывается с альбумином и удаляется через плаценту, что и обуславливает *отсутствие желтухи* и развитие *гипопротеемии*.

Вследствие гипопротеемии снижается онкотическое давление в сосудистом русле, происходит транссудация жидкой части крови с развитием *гиповолемии* и *отеков*.

Гемолитическая анемия приводит к *гемической гипоксии плода* с характерными метаболическими нарушениями, которые обуславливают *повышение проницаемости сосудов*, развитие *кровоизлияний*, *геморрагического синдрома*.

Гемическая гипоксия также активизирует экстрамедуллярное кроветворение в печени и селезенке, что проявляется *гепатоспленомегалией*.

Активизация кроветворения проявляется также появлением в сосудистом русле незрелых форм эритроцитов (ретикулоцитов, нормо- и эритробластов).

Гиповолемия, отеки, анемия и гемическая гипоксия ведут сначала в *централизации кровообращения*, затем — к истощению компенсаторных возможностей гемодинамики и развитию *сердечной недостаточности*.

Клиника водянки плода. Ребенок рождается с выраженными общими отеками и увеличенным в размере животом (вследствие асцита, гепатоспленомегалии). При большой массе тела имеются признаки морфо-функциональной незрелости. Выявляются симптомы угнетения ЦНС (адинамия, атония, арефлексия). Характерны резкая бледность и геморрагические проявления. Границы относительной сердечной тупости расширены, часто наблюдаются признаки острой сердечной недостаточности. Дыхательные расстройства у этих больных

обусловлены гипоплазией легкого, которое было внутриутробно поджато увеличенной печенью и часто развивающейся у них болезни гиалиновых мембран вследствие незрелости легких.

Данные лабораторных исследований.

1. В общем анализе крови — анемия (уровень гемоглобина обычно составляет 50–70 г/л; содержание эритроцитов — $1-2 \times 10^{12}/л$; ретикулоцитоз до 150%; нормобластоз).

2. В биохимическом анализе крови — гипопропротеинемия (о. белок ниже 40–45 г/л).

3. В коагулограмме — низкий уровень прокагулянтов.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (желтушная и отечная формы).

Развивается вследствие попадания антител к плоду после 29 недель внутриутробного развития и/или в родах. От того, когда и в каком количестве антитела проникли к плоду или ребенку будет зависеть и форма болезни: врожденная или постнатальная, желтушная или анемическая.

Желтушная форма наиболее часто встречающаяся форма ГБН (в 90% случаев). Основной клинический признак — это раннее появление желтухи.

При *врожденной* форме желтуха выявляется уже при рождении, при *внутриутробной* появляется в первые часы или сутки жизни. Чем раньше возникает желтуха, тем тяжелее протекает ГБН. Максимальной выраженности желтуха достигает на 2–4 дни жизни.

У больных отмечаются также умеренное увеличение печени и селезенки, умеренная анемия, пастозность тканей.

Анемическая форма встречается менее чем у 5% больных ГБН. При резус-конфликте она является следствием длительного поступления к плоду небольших количеств антител на фоне индивидуальных особенностей кроветворной системы плода (снижения регенераторных возможностей). Проявляется бледностью кожи и слизистых (анемия с рождения), нерезкой гепатоспленомегалией, может выслушиваться систолический шум. Желтуха отсутствует или незначительная.

Ядерная желтуха — повреждение ядер основания мозга непрямым билирубином. Является грозным осложнением ГБН. Первые проявления поражения мозга билирубином отмечаются обычно на 3–4 сутки жизни, когда содержание непрямого билирубина в сыворотке крови достигает максимальных цифр (у доношенных новорожденных — более 400 мкмоль/л). Чувствительность клеток мозга к токсическому действию билирубина у недоношенных, незрелых новорожденных, детей, перенесших асфиксию, родовую травму, РДС и другие тяжелые состояния намного выше и признаки билирубиновой интоксикации могут появляться у них при меньшем уровне билирубина.

Выделяют 4 фазы течения ядерной желтухи:

1) *появление признаков билирубиновой интоксикации* — вялости, гипотонии, гипорефлексии, патологического зевания, срыгиваний, рвоты, снижения активности сосания, монотонного крика;

2) *появление классических признаков ядерной желтухи* (через 3–4 дня) Характерны длительные апноэ, брадикардия, адинамия, арефлексия, быстро сменяющиеся спастической стадией (появляется опистотонус, ригидность затылочных мышц, спастичные «негнущиеся» конечности, кисти сжаты в кулачки). Периодически отмечается возбуждение, «мозговой» крик, симптом «заходящего солнца», судороги;

3) *период мнимого благополучия* (на 3–4 неделях жизни). Происходит обратное развитие неврологической симптоматики: уменьшается спастичность, улучшается двигательная активность и выраженность безусловных рефлексов. Создается впечатление, что ребенок выздоравливает;

4) *период формирования неврологических осложнений* (на 3–5 месяцах жизни). Возникают экстрапирамидные расстройства, нарушения моторики и слуха. Формируются:

- хореоатетоз;
- парезы, параличи;
- снижение слуха вплоть до глухоты;
- задержка психомоторного развития;
- детский церебральный паралич (преимущественно гиперкинетическая форма).

Особенности клинических проявлений ГБН по АВО-системе

1. Наиболее часто развивается при группе крови матери O (I), а ребенка — A (II).

2. Заболевание развивается чаще при первой беременности.

3. ГБН по АВО протекает легче, чем при резус-конфликте.

4. Отечной и врожденной желтушной форм болезни практически не бывает, т. к. антитела к плоду проникают только в родах.

5. Желтуха появляется позднее (на 2–3 дни жизни), что обусловлено незрелостью рецепторов эритроцитов новорожденных к групповым антиэритроцитарным антителам.

6. Редко бывает увеличение печени и селезенки.

7. Чаще, чем при ГБН по резус-фактору, наблюдаются постнатальные анемические формы болезни с незначительной желтухой и развитием анемии на 2–3 неделях жизни

8. Практически не бывает грозных осложнений в виде ядерной желтухи, ДВС-синдрома.

Клиническая характеристика степеней тяжести ГБН

Легкое течение ставится при уровне гемоглобина при рождении более 140 г/л, билирубина пуповинной крови менее 60 мкмоль/л. В динамике болезни отмечаются умеренно выраженные клинико-лабораторные данные, требующие только консервативного лечения. Осложнения отсутствуют.

При *среднетяжелом течении* желтуха появляется в первые 5 часов жизни при резус-конфликте и в первые 11 часов жизни при АВО-конфликте. Уро-

вень гемоглобина при рождении менее 140 г/л. Динамика клинико-лабораторных данных требует заменного переливания крови.

При *тяжелом течении* уже при рождении отмечаются: выраженная желтуха (билирубин пуповинной крови более 85 мкмоль/л), тяжелая анемия (гемоглобин менее 100 г/л). Течение болезни характеризуется наличием признаков билирубиновой интоксикации. Требуется 2 и более заменных переливаний крови.

ДИАГНОСТИКА ГБН

Пренатальная диагностика:

1) тщательный сбор акушерского анамнеза, выявление женщин из групп риска по ГБН (оценить количество беременностей и интервал между ними, имели ли место переливания крови, пересадка органов, наличие ГБН у предыдущих детей, осложнения настоящей беременности);

2) определение титра антител. Во время беременности проводится не менее 3-х раз: при постановке беременной на учет, в 18–20 недель гестации и далее по показаниям в зависимости от наличия и титра антител (при росте титра — еженедельный контроль);

3) амниоцентез (исследование околоплодных вод). Если титр антител 1:16 – 1:32, то в 26–28 недель гестации исследуют оптическую плотность околоплодных вод (повышается), содержание глюкозы, белка (повышены) эстрогенов (снижены).

4) УЗИ плода и плаценты в сроке 20–22, 24–26, 30–32, 34–36 недель. Можно выявить отечную форму ГБН (асцит, поза Будды), утолщение плаценты, гепатоспленомегалию.

Постнатальная диагностика:

1) выделение новорожденных группы риска развития ГБН;

2) оценка возможных клинических проявлений: (желтуха и/или бледность кожных покровов, отеки, гепатоспленомегалия, неврологическая симптоматика);

3) лабораторная диагностика:

- определение группы крови и резус-фактора у новорожденных, родившихся от матерей с O (I) группой и Rh-отрицательной принадлежностью крови;

- биохимический анализ крови: определение уровня билирубина в пуповинной крови (более 51–61 мкмоль/л), динамика уровня билирубина по его фракциям, определение почасового прироста билирубина (более 6–8 мкмоль/л), определение уровня гликемии;

- общий анализ крови: отмечается снижение гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, содержание ретикулоцитов более 7%, нормобластов более 50%, умеренный лейкоцитоз;

- иммунологические исследования: **прямая реакция Кумбса**, выявляет наличие комплексов антиген–антитело. Исследуемым материалом являются эритроциты новорожденного, к которым добавляется антиглобулиновая сыворотка, способствующая агглютинации имеющихся комплексов. При групповой несовместимости данная реакция положительная в первые 2–3 дня, Rh-конф-

ликте — положительная с рождения; **непрямая реакция Кумбса**, свидетельствует о наличии свободных блокирующих антител — IgG, для этого используют сыворотку матери или больного ребенка, куда добавляют эритроциты известной антигенной структуры (групповой и резус принадлежности), затем через определенный промежуток времени производят отмывание эритроцитов с последующим добавлением антиглобулиновой сыворотки. Реакция положительная на 1–2 сутки.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

I. Оперативное.

II. Консервативное.

Оперативное:

а) заменное переливание крови; б) плазмоферез; в) гемосорбция.

Показания к оперативному лечению:

Лабораторные:

1. Уровень билирубина: в пуповинной крови более 68–70 мкмоль/л; на 1-е сутки — более 170 мкмоль/л; на 2-е — более 256 мкмоль/л; на 3-тй — более 340 мкмоль/л.

2. Почасовой прирост билирубина более 7–8 мкмоль/л.

3. Уровень гемоглобина менее 110 г/л.

Клинические:

1. Наличие признаков ГБН тяжелой степени при рождении у детей, родившихся от матерей с доказанной сенсбилизацией (положительная реакция Кумбса, тяжелое течение ГБН с проведением ОЗПК у предыдущих детей).

2. Появление признаков билирубиновой интоксикации у новорожденного.

Подбор крови для ОЗПК:

1. Операция ЗПК проводится в 2-х или 3-х кратном объеме циркулирующей крови (ОЦК), который у новорожденных равен 85–90 мл и соответственно составляет 170–250 мл/кг.

2. Для операции используют «свежую» кровь, сроком заготовки не более 3-х суток.

Компоненты переливаемой крови зависят от вида конфликта:

- при Rh-несовместимости — переливается цельная резус-отрицательная кровь одногруппная с кровью ребенка;

- при АВО-несовместимости — эритроцитарная масса О (I) группы (отмытые эритроциты) крови, резус принадлежности ребенка и плазма АВ (IV) группы крови в соотношении 2:1;

- при двойном конфликте — переливается эритроцитарная масса О (I) группы, резус-отрицательная и плазма АВ (IV) в соотношении 2:1.

Техника ОЗПК:

Операция проводится в стерильных условиях. Катетеризируется пупочная вена, проводятся пробы на групповую (холодовая и тепловая) и биологическую

(3-х кратное введение переливаемой крови по 3 мл через 3 мин.) совместимости, после чего проводится попеременное выведение и введение крови по 10–20 мл со скоростью 3–4 мл в мин. Длительность операции зависит от объема переливаемой крови и в среднем составляет от 2 до 2,5 часов. После каждых 100 мл перелитой крови в вену пуповины вводят 1 мл 10%-ного раствора глюконата кальция. За время операции объем выведенной крови должен соответствовать объему введенной.

После окончания ОЗПК, первые 3 часа ежедневно проводят термометрию, следят за диурезом, показателями красной крови, глюкозой, электролитами, билирубином.

Возможные осложнения ОЗПК:

- сердечная недостаточность (при быстром введении большого количества крови вследствие гиперволемии, перегрузки объемом);
- сердечные аритмии и остановка сердца из-за гиперкалиемии, гипокальциемии или избытка цитратов;
- инфицирование;
- воздушная эмболия (при малом диаметре катетера из-за отрицательного давления в пупочной вене);
- перфорация пупочной вены и кишечника катетером;
- тромбозы воротной вены (из-за травмы катетером и повышенной вязкости крови);
- портальная гипертензия;
- анафилактический шок;
- гипотермия;
- ДВС-синдром.

Консервативное:

I. *Инфузионная терапия.* Проводится с целью дезинтоксикации, улучшения процессов конъюгации и выведения билирубина.

1. Используемые растворы:

- кристаллоиды — 5–7,5–10%-ные растворы глюкозы;
- коллоиды — 5–10%-ный раствор альбумина (10–15 мл/кг). Противопоказан при критических цифрах билирубина.

2. Объем жидкости для инфузионной терапии составляет обычно от 30 до 70 мл/кг массы тела ребенка.

3. Скорость внутривенного капельного введения жидкости — 3–5 капель в минуту (10 мл/час).

II. *Фототерапия* — самый эффективный и безопасный метод консервативного лечения желтух.

1. Суть фототерапии: под действием света с длиной волны 460 нм происходит превращение в коже токсического изомера билирубина Z-Z в нетоксичский изомер Y-Y, который является водорастворимым и выводится почками.

2. Используются лампы голубого (дневного) света, а также синего и зеленого.

3. Расстояние от лампы до ребенка — 45–50 см.

4. Показания к началу фототерапии: уровень билирубина у доношенных новорожденных — более 205 мкмоль/л; у недоношенных — 170 мкмоль/л.

5. Лечение проводится непрерывным (24 часа в сутки) и прерывистым методами (по 2 часа через 2 часа, по 4 часа через 2 часа). Фототерапия длительностью менее 12 часов в сутки считается неэффективной.

6. На время сеанса ребенок обнаженным помещается в кювет. Глаза и го-нады закрываются.

7. Курсовая доза 72–90 часов.

8. Фототерапию отменяют, когда уровень билирубина стабильно снижается и достигает цифр, при которых фототерапия не показана.

Побочные эффекты фототерапии:

1) потеря воды. Для ее предотвращения дети должны дополнительно по-лучать жидкость в объеме 20–25 мл/кг в сутки;

2) зеленый стул (выводятся фотодериваты билирубина);

3) синдром «бронзового ребенка». Наблюдается у детей с высокими циф-рами прямого билирубина;

4) транзиторная сыпь на коже;

5) транзиторный дефицит витамина В₂;

6) перегревание;

7) тенденция к тромбоцитопении, гемолизу.

Противопоказания к фототерапии:

1) анемия тяжелой степени;

2) сепсис;

3) механическая желтуха;

4) геморрагический синдром.

III. Медикаментозное лечение.

1. Активация конъюгационной системы печени (фенобарбитал, зиксорин по 5–10–15 мг/кг/сут.).

2. Препараты, адсорбирующие билирубин в кишечнике (холестирамин 1,5 г/кг/сут.; агар-агар 0,3 г/кг/сут.; карболон 0,15–0,25 г/кг/сут.).

3. Желчегонные препараты (аллохол, 12,5%-ный раствор серноокислой магнезии внутрь; 2%-ный и 6%-ный в виде электрофареза на область печени).

4. Стабилизаторы клеточных мембран (витамины Е, А; АТФ).

5. Гепатопротекторы (эссенциале, рибоксин).

ПРОФИЛАКТИКА ГБН

1. Планирование семьи.

2. Введение первобеременным и первородящим (не сенсibilизирован-ным) женщинам, родившим резус-положительных детей, анти-резус-глобулин в первые 3-е суток после родов.

3. Подсадка «кожного лоскута» мужа беременной женщине.

4. Введение лимфовзвеси мужа беременной женщине.

5. УЗИ-мониторинг плода и определение титра антител у женщин, состоящих в группе риска по развитию ГБН плода и новорожденных для своевременного родоразрешения (в сроке 36–37 недель). Нельзя допускать перенашивания беременности.

РЕАБИЛИТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГБН

1. Диспансерное наблюдение 6 месяцев.
2. Консультация невропатолога и иммунолога.
3. Вакцинация БЦЖ через 6 месяцев.
4. Медикаментозная реабилитация анемии, энцефалопатии, поражения печени.

Учебное издание

Устинович Алла Анатольевна
Грак Людмила Вацлавовна

ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А.А. Устинович
Редактор Н.А. Лебедко
Компьютерная верстка Н.М. Федорцовой

Подписано в печать 25.06.03. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 163. Уч.-изд. л. 201. Тираж 130 экз. Заказ 513.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛВ № 410 от 08.11.99; ЛП № 51 от 17.11.02.

220050, г. Минск, Ленинградская, 6.