

УДК 616.36-008.5-053.31-079.4-08

СТАРЕЦ Е.А., МАЛИНОВСКАЯ Н.А., МОВЛЯНОВА Н.В.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики педиатрии

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Резюме.** В работе проведен анализ основных спорных вопросов дифференциальной диагностики и тактики ведения неонатальных желтух с позиций доказательной медицины.

**Ключевые слова:** неонатальная желтуха, дети.

Согласно современным представлениям, неонатальная желтуха (НЖ) (желтуха новорожденных) — это появление видимой желтой окраски кожи, склер и/или слизистых оболочек ребенка в результате повышения уровня билирубина в крови новорожденного.

Частота встречаемости очень высока и имеет некоторые расовые различия. В европейской популяции неонатальная желтуха встречается у 60 % доношенных и 80 % недоношенных детей на 1-й неделе жизни. Чаще всего отмечается физиологическая желтуха, на долю которой приходится до 60–70 % всех желтух. При грудном вскармливании 10 % детей остаются желтушными до месячного возраста [2, 8].

За последние десятилетия существенным образом менялись взгляды на тактику ведения детей с НЖ, поэтому часто можно встретить расхождения во взглядах на эту проблему у практических врачей-неонатологов. Целью нашей работы стал анализ основных спорных вопросов дифференциальной диагностики и тактики ведения с позиций доказательной медицины.

В Украине тактика ведения неонатальных желтух закреплена в Приказе МЗ Украины от 27.04.2006 № 255 «Об утверждении клинического протокола предоставления неонатологической помощи детям «Желтуха новорожденных».

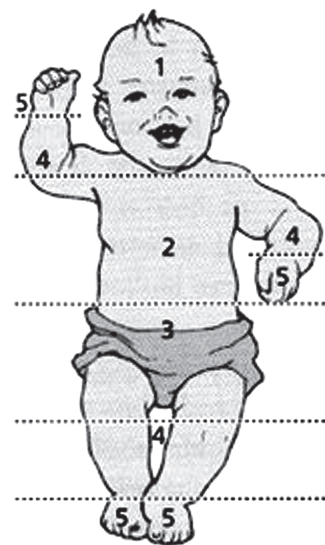
Для визуальной оценки степени желтушности кожных покровов Приказом МЗ Украины рекомендуется использовать модифицированную шкалу Крамера (рис. 1).

Альтернативой использованию шкалы Крамера может быть определение уровня билирубина кожи методом транскутанной билирубинометрии (ТКБ). В большинстве западных стран шкала Крамера не используется ввиду доступности ТКБ и широкого расового разнообразия [17]. Применение ТКБ показано при сроке гестации более 35 недель, возникновении желтухи после первых 24 ч жизни.

При выявлении окраски кожи ребенка в зонах 3–5 по шкале Крамера рекомендуется обязательное определение общего билирубина сыворотки (ОБС) или ТКБ. ОБС определяется в случае отсутствия возможности определения ТКБ, при уровне билирубина более 250 мкмоль/л при ТКБ, при сроке гестации менее 35 недель, постнатальном возрасте менее 24 ч, для оценки проводимой терапии.

Иктерометр для оценки степени желтушности кожных покровов не используют ввиду недостаточной точности.

При наличии желтухи лишь до уровня пупочной линии (зона 1–2 по шкале Крамера) и при хорошем



Зона	1	2	3	4	5
ОБС (мкмоль/л)	100	150	200	250	Больше 250

Рисунок 1

клиническом состоянии не следует госпитализировать ребенка и проводить лабораторное обследование. Также следует определять уровень билирубина у детей без видимой желтухи.

По времени появления различают раннюю (возникает в первые 36 часов жизни ребенка), физиологическую, пролонгированную (затяжную) и позднюю желтуху.

Важными признаками физиологической желтухи является то, что она появляется с конца вторых суток, не переходит ниже пупочной линии (зоны 1–2 по шкале Крамера), общий билирубин сыворотки крови (ОБС)  $\leq 205$  мкмоль/л, сохраняется до 14-го дня жизни. Ребенок активен, рефлексы физиологичны, активный сосательный рефлекс, температура тела в норме. Печень и селезенка не увеличены. Моча светлая, количество мочеиспусканий отвечает возрасту, испражнения окрашены. Таким детям по возможности рекомендуется провести транскутанную билирубинометрию. Необходимо обеспечить адекватное грудное вскармливание, последующее наблюдение и уход.

Осложненная физиологическая желтуха появляется с конца вторых суток и распространяется на участки ниже пупочной линии и на конечности (зоны 3–4 по шкале Крамера). Состояние может нарушаться в виде появления вялости, заторможенности, нарушения рефлексов (в том числе и сосательного рефлекса). Печень и селезенка могут быть увеличены. Моча светлая, количество мочеиспусканий отвечает возрасту, испражнения окрашены. При ненарушенном состоянии ребенка необходимо определить ОБС, решить вопрос о начале фототерапии, обеспечить адекватное грудное вскармливание, наблюдение и уход. При нарушенном состоянии ребенка следует немедленно начать фототерапию, определить ОБС, обеспечить адекватное грудное вскармливание, наблюдение и уход, выявление и лечение сопутствующих заболеваний.

Пролонгированная (затяжная) желтуха сохраняется дольше 14-го дня жизни у доношенных и 21-го — у недоношенных без четкой тенденции к снижению. Поздняя желтуха появляется после 7-го дня жизни. Состояние ребенка может быть удовлетворительным или нарушенным. Печень и селезенка могут быть увеличены. Возможно изменение цвета мочи и испражнений. При ведении таких желтух необходимо определить ОБС и его фракции, при увеличении печени — активность ферментов АЛТ и АСТ, провести контроль веса, оценить адекватность грудного вскармливания, обеспечить последующее обследование для выявления причин неонатальной желтухи. Немедленная госпитализация новорожденного показана в случае ухудшения состояния ребенка, повышения ОБС свыше 200 мкмоль/л, при фракции прямого билирубина (ПБ) больше 34 мкмоль/л (более 20 % от уровня ОБС), увеличения печени или селезенки, наличия темной мочи и/или обесцвеченного стула.

Опасной желтухой новорожденного считают любую желтуху, возникшую в первые 24 ч жизни ребенка, любую желтуху, окрашивающую стопы и кисти, а также желтуху, возникшую в возрасте 24–48 ч и рас-

пространяющуюся на конечности. При появлении симптомов опасной желтухи необходимо немедленно начать проведение фототерапии, не дожидаясь получения результата ОБС.

К факторам, повышающим уровень ОБС, относят недоношенность, кровоизлияния (кефалогематома, геморрагии кожи), недостаточное питание, частые срыгивания, резкое снижение массы тела, наличие генерализованной инфекции, несовместимость крови матери и ребенка по группе и резус-фактору, наследственную гемолитическую анемию или гемолитическую болезнь [11]. Доказано, что факторами, значительно повышающими уровень ОБС, являются гестационный возраст до 38 недель, наличие сиблингов с неонатальной желтухой, требующей применения фототерапии, неадекватное исключительно грудное вскармливание, видимая желтуха в первые 24 часа жизни [12, 14].

За последние годы взгляды на этиологию желтухи грудного вскармливания существенно изменились. В 60–80-е гг. XX века основным механизмом считали снижение конъюгации билирубина в печени в связи с предположительным воздействием неких веществ, находящихся в молоке матери (прегнандиол, липаза, некоторые виды жирных кислот и др.). Уже в конце XX века эти теории были опровергнуты. На сегодняшний день доказано, что недостаточное грудное вскармливание приводит к относительному голоданию, что вызывает усиленную реабсорбцию непрямого билирубина (НБ). Кроме того, голодание в первые дни жизни приводит к задержке отхождения мекония, в котором содержится большое количество НБ, поступающего обратно в кровь ребенка. Проведены исследования, показывающие, что при адекватном грудном вскармливании в первые 5 дней ребенка степень проявления желтухи не отличается от таковой при искусственном вскармливании. В эксперименте показано, что 2/3 образцов человеческого молока снижают интестинальную абсорбцию НБ у крыс (субстанция неизвестна) [9]. Достоверным является тот факт, что при желтухе грудного вскармливания НБ всегда понижается до нормы [8].

Интересно, что в русскоязычной версии МКБ-10 невозможно найти соответствующий шифр для желтухи грудного вскармливания. В то же самое время обращает на себя внимание патологическое состояние под шифром P59.3 — «неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию». В оригинальной версии МКБ-10 шифру P59.3 соответствует «neonatal jaundice from breast milk inhibitor», что правильнее было бы перевести как «неонатальная желтуха, обусловленная ингибиторами грудного молока», и подразумевается та самая желтуха грудного вскармливания (учитывая, что МКБ-10 создавалась в 1989 г., механизм ингибирования конъюгации считался основным патогенетическим механизмом).

Физиологическую желтуху новорожденных, в том числе и затяжную, дифференцируют следующим образом [1]:

I. Повышенное образование билирубина (неконъюгированная гипербилирубинемия).

## А. Гемолитические причины:

1. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного вследствие изоиммунизации:

- по резус-фактору;
- системе АВО;
- другими антигенами.

2. Повышенный гемолиз, вызванный приемом медикаментов.

3. Наследственные гемолитические анемии.

## В. Негемолитические причины:

1. Кровоизлияние.
2. Полицитемия.
3. Усиленная энтерогепатическая циркуляция билирубина (атрезия тонкой кишки, пилоростеноз, болезнь Гиршпрунга, желтуха, связанная с грудным вскармливанием).

II. Сниженная конъюгация билирубина (преимущественно с повышением НБ).

1. Болезнь Криглера — Найяра, типы 1 и 2.
2. Синдром Жильбера.
3. Гипотиреозидизм.
4. Желтуха новорожденных, находящихся на грудном вскармливании (вопрос правомочности нахождения данной патологии в этой рубрике рассматривался выше).

III. Сниженная экскреция билирубина (преимущественно с повышенным ПБ).

1. Гепатоцеллюлярные заболевания:
  - токсические;
  - инфекционные;
  - метаболические.
2. Синдром сгущения желчи.
3. Обструкция оттока желчи (билиарная атрезия):
  - внепеченочная;
  - внутрипеченочная.

Необходимые лабораторные исследования для первичной диагностики неонатальной желтухи, согласно клиническому протоколу Великобритании: ОБС, гематокрит, группа крови матери и ребенка, реакция Кумбса. Для уточнения диагноза выполняют ОАК и исследование мазка крови, определение уровня ГбФД в крови, посев крови, мочи и/или спинномозговой жидкости [4].

Детям с неонатальными желтухами необходимо по возможности обеспечить частоту кормления грудью по крайней мере 8–12 раз в сутки без ночного перерыва, что позволяет снизить риск развития дефицита калорий и/или дегидратации ребенка и, таким образом, уменьшить гипербилирубинемия. Оральное назначение воды или глюкозы не предотвращает развитие гипербилирубинемии и не уменьшает уровень билирубина сыворотки. При невозможности обеспечения адекватного грудного вскармливания целесообразно докармливать ребенка сцеженным грудным молоком [8, 15].

Инфузионная терапия показана только в случае, если количество полученного грудного молока не может обеспечить необходимый суточный объем жидкости.

Следует особо подчеркнуть, что на сегодняшний день единственными методами лечения неонатальных желтух, рекомендованными украинскими и зарубеж-

ными протоколами, являются фототерапия и заменное переливание крови (ЗПК). Приказ МЗ Украины от 27.04.2006 № 255 рекомендует начинать фототерапию у доношенного новорожденного без признаков гемолитической болезни при уровне ОБС более 370 мкмоль/л, а ЗПК — при ОБС более 510 мкмоль/л. В разных странах эти цифры несколько варьируют. Так, согласно клиническим рекомендациям Великобритании, фототерапию у новорожденного в сроке гестации 38 недель и более следует начинать при уровне ОБС более 350 мкмоль/л, а ЗПК — при ОБС более 450 мкмоль/л [14, 16]. По рекомендациям США фототерапию у новорожденного без факторов риска в сроке гестации 38 недель и более следует начинать при уровне ОБС, превышающем 359 мкмоль/л [10].

У недоношенных детей и детей с признаками гемолитической болезни уровень ОБС, необходимый для начала терапии, существенно снижается. Так, согласно украинским рекомендациям, ЗПК таким новорожденным надо проводить при ОБС более 350 мкмоль/л [1].

На сегодняшний день наиболее эффективной является классическая фототерапия с помощью батареи синих светодиодных ламп. Волоконно-оптическая фототерапия с помощью матрасика или пеленки в качестве моноисточника используется только для недоношенных детей в связи с недостаточной площадью излучения из-за небольших размеров матрасика [6, 18]. Интенсивная фототерапия предусматривает использование по крайней мере 2 источников света: лампы фототерапии и/или фотоматрасика. Можно закрыть боковые стенки кровати или инкубатора фольгой или белой тканью [7]. «Пятнистая» фототерапия с использованием галогеновых источников света по эффективности не уступает классической и достоверно уменьшает потерю жидкости.

Для получения эффекта от фототерапии ее следует проводить непрерывно, кроме периодов кормления ребенка (до 30 минут). Другие режимы неэффективны [11, 14].

Лампа для проведения фототерапии устанавливается как можно ближе к ребенку согласно инструкции производителя. Ребенок должен быть полностью раздет. Нет необходимости прикрывать мальчику мошонку светонепроницаемой повязкой. Во время проведения фототерапии глаза защищают очками или светонепроницаемой повязкой. При использовании одного источника света целесообразно менять положение тела ребенка (желательно после каждого кормления) для того, чтобы облучалась максимальная поверхность тела. Если во время проведения фототерапии ребенок получает инфузионную терапию или кормится сцеженным грудным молоком, целесообразно повысить объем вводимой жидкости и/или молока на 10 % от объема суточной потребности, или на 0,5–1,0 мл/кг/час.

Во время фототерапии происходит быстрое исчезновение билирубина из кожи ребенка, поэтому цвет кожи не воспроизводит имеющийся уровень гипербилирубинемии во время фототерапии и в течение 24 часов после ее прекращения.

Осложнениями фототерапии являются диарея, ожоги, дегидратация, сыпь на коже [5]. Необходимо внимательно следить за фракциями билирубина: фракция прямого билирубина не должна превышать 34 мкмоль/л (более 20 % от уровня ОБС) [13].

Не следует использовать фототерапию, если уровень ОБС не достиг соответствующего уровня.

Интенсивная фототерапия применяется, если скорость прироста ОБС превышает 8,5 мкмоль/л в час, ОБС не более чем на 50 мкмоль/л ниже границы для ЗПК, нет ответа от одиночной фототерапии (ОБС продолжает расти или не снижается через 6 часов после начала терапии). В этом случае перерывы для кормления не делаются (используют инъекционное/энтеральное питание).

Когда уровень ОБС становится более чем на 50 мкмоль/л ниже границы для ЗПК, следует перейти на одиночную фототерапию [10].

Фототерапию прекращают при изменении уровня ОБС более чем на 50 мкмоль/л ниже границы для назначения фототерапии. Рекомендуется проверить ОБС через 12–18 часов после прекращения фототерапии, при этом мать с ребенком не обязательно должны ожидать это время в стационаре.

При обнаружении ранней и/или «опасной» желтухи необходимо немедленно начать фототерапию. Если при повторном определении ОБС через 4–6 часов этот показатель снизился на 20–35 мкмоль/л и произошло снижение интенсивности его прироста (ниже уровня, который требует ЗПК), то фототерапия продолжается. В противном случае начинают интенсивную фототерапию или ЗПК [11].

Самым тяжелым исходом неонатальной желтухи является билирубиновая энцефалопатия. На ранних стадиях этого состояния развиваются заторможенность, сонливость, вялость и угнетение сосательного рефлекса. В более позднем периоде появляются повышенная раздражительность, мышечная гипертония, крик высокой тональности, возможно повышение температуры. На необратимых стадиях отмечаются опистотонус, судороги, апноэ, монотонный пронзительный крик, глубокий ступор или кома [11, 12].

К факторам риска развития билирубиновой энцефалопатии относят неонатальную асфиксию, ацидоз, недоношенность, острый гемолиз, неадекватную терапию неонатальной желтухи или ее отсутствие, гипобуминемия [14]. Однако на сегодняшний день достоверно доказано влияние только следующих факторов: уровень ОБС более 340 мкмоль/л (при сроке гестации 37 и более недель), почасовой прирост ОБС превышает 8,5 мкмоль/л, клинические признаки билирубиновой энцефалопатии.

ЗПК показано при появлении первых симптомов билирубиновой энцефалопатии, неэффективности фототерапии и интенсивной фототерапии. Применяется в основном у новорожденных с гемолитической болезнью с тяжелым течением [12].

На сегодня нет научной доказательной базы для рутинного применения медикаментозных препаратов в лечении неонатальной желтухи [14]. В частности, не

рекомендуется применять агар, альбумин, барбитураты, древесный уголь, холестирамин, клофибрат [19], D-пеницилламин, глицерин, вытяжки из растений, металлопорфирины, рибофлавин, средства традиционной китайской медицины, акупунктуру, гомеопатию.

По зарубежным данным, рекомендуется введение внутривенного иммуноглобулина (IVIg) 500 мг/кг каждые 4 часа в дополнение к интенсивной фототерапии в случаях гемолитической болезни (резус- и АВО-конфликт) при приросте ОБС свыше 8,5 мкмоль/л/час [3].

У новорожденных, которые находятся исключительно на грудном вскармливании, желтуха может иметь два пика повышения билирубина (между 4–5-м и 14–15-м днями) [2, 15]. В таких случаях наблюдается замедленное уменьшение интенсивности желтушной окраски кожи и желтуха может оставаться до 12-й недели жизни ребенка. Данная желтуха диагностируется методом исключения у здоровых доношенных детей при отсутствии нарушений общего состояния. Такая желтуха не нуждается в проведении медикаментозной терапии и прекращении грудного вскармливания [15].

В качестве профилактики желтухи грудного вскармливания Медицинская академия грудного вскармливания (США) рекомендует начинать грудное вскармливание не позже 1-го часа жизни, использовать исключительно грудное вскармливание, обеспечить правильную технику прикладывания ребенка к груди, кормить по первому требованию. Первым требованием является прикладывание губами, нахождение рук возле рта, проявления беспокойства, различные звуки. Крик — это уже поздний сигнал, дожидаться которого нельзя [15].

Согласно тем же американским рекомендациям, фототерапию следует проводить при соответствующем уровне ОБС без прерывания грудного вскармливания. В возрасте ребенка более 2–3 недель фототерапия может проводиться на дому при отсутствии факторов риска. При уровне ОБС на 34–51 мкмоль/л ниже уровня для терапии (около 300 мкмоль/л) рекомендуется частичная или полная замена грудного вскармливания. Полная замена грудного вскармливания на 24–48 часа более эффективна, однако незначительное добавление смеси также снижает интестинальное всасывание НБ. При этом смеси с гидролизатами белков более эффективны. Кормить следует из чашки или с помощью системы для докорма [15].

## Список литературы

1. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий // *Клиническая медицина*. — 2004. — № 3. — С. 8–13.
2. Шеплягина Л.А., Дейнеко О.Я., Легонькова Т.И., Вахлова И.В. Рациональное вскармливание детей первого года жизни // *Педиатрия*. — 2006. — № 6. — С. 46–52.
3. Anderson D., Ali K., Blanchette V. et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions // *Transfusion Medicine Reviews*. — 2007. — 21 (2 suppl. 1). — S9–56.
4. Atay E., Bozaykut A., Ipek I.O. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia // *Journal of Tropical Pediatrics*. — 2006. — 52 (1). — 56–8.
5. Aycicek A., Kocyigit A., Erel O. et al. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants // *Jornal de Pediatria*. — 2008. — 84 (2). — 141–6.

6. Bertini G., Perugi S., Elia S. et al. Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy // *European Journal of Pediatrics*. — 2008. — 167 (1). — 37-42.
7. Djokomuljanto S., Quah B.S., Surini Y. et al. Efficacy of phototherapy for neonatal jaundice is increased by the use of low-cost white reflecting curtains // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. — 2006. — 91 (6). — F439-F442.
8. Gartner L. Hyperbilirubinemia and breastfeeding // *Textbook on Lactation / Hale T.W., Hartmann P.E., eds.* — Pharmasoft Publishing, Amarillo, TX, 2007.
9. Gartner L.M., Lee K.S., Moscioni A.D. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat // *J. Pediatr.* — 1983. — 103. — 464-471.
10. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). [French, English] // *Paediatrics and Child Health*. — 2007. — 12 (SUPPL. B). — 1b-24b.
11. Ip S., Chung M., Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia // *Pediatrics*. — 2004. — 114. — e130-e153.
12. Kaplan M., Merlob P. and Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus // *Journal of Perinatology*. — 2008. — 28 (6). — 389-97.
13. Mamtani M., Patel A., Renge R. et al. Prognostic value of direct bilirubin in neonatal hyperbilirubinemia // *Indian Journal of Pediatrics*. — 2007. — 74 (9). — 819-22.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The guidelines manual*. — London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
15. Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant Equal to or Greater Than 35 Weeks' Gestation. *Academy of Breastfeeding Medicine // Breastfeeding medicine*. — 2010. — 5.
16. Rennie J.M., Seghal A., De A. et al. Range of UK practice regarding thresholds for phototherapy and exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. — 2009. — 94. — F323-F327.
17. Riskin A., Tamir A., Kugelman A. et al. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? // *Journal of Pediatrics*. — 2008 Jun. — 152 (6). — 782-7.
18. Romagnoli C., Zecca E., Papacci P. et al. Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2006. — 21 (2). — 204-9.
19. Zahedpasha Y., hmadpour-Kacho M., Hajiahmadi M. et al. Effect of clofibrate in jaundiced full-term infants: a randomized clinical trial // *Archives of Iranian Medicine*. — 2007. — 10 (3). — 349-53.

Получено 25.01.12 □

Старець Є.А., Малиновська Н.А., Мовлянова Н.В.  
Одеський національний медичний університет, кафедра  
пропедевтики педіатрії

#### ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА І ВЕДЕННЯ НЕОНАТАЛЬНИХ ЖОВТЯНИЦЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

**Резюме.** У роботі проведено аналіз основних спірних питань диференційної діагностики і тактики ведення неонатальних жовтяниць із позицій доказової медицини.

**Ключові слова:** неонатальна жовтяниця, діти.

Starets Ye.A., Malinovskaya N.A., Movlyanova N.V.  
Odessa National Medical University, Department of  
Propaedeutics of Pediatrics, Odessa, Ukraine

#### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NEONATAL JAUNDICES: CURRENTS STATE OF THE PROBLEM

**Summary.** The analysis of main controversial questions of differential diagnosis and management of neonatal jaundices from a perspective of evidence-based medicine was carried out.

**Key words:** neonatal jaundice, children.