

Особенности клинико-метаболической адаптации и функциональное состояние печени у новорожденных детей с гипербилирубинемией различной этиологии

Г. В. Якорнова - к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

Е. В. Касаткина - врач-неонатолог отделения ранней реабилитации новорожденных и недоношенных детей ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

С. Ю. Захарова - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

О. А. Краева - к.м.н., руководитель научного отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

Л. А. Пестряева - к.б.н., руководитель научного отделения биохимических методов исследования ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

Г. Е. Стоцкая - к.м.н., научный сотрудник отделения биохимических методов исследования ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

Г. А. Черданцева - д.м.н., профессор, зам. директора ОДКБВЛ НПЦ «БОНУМ», г. Екатеринбург

Peculiarities of clinical-metabolic adaptation and functional status of liver of newborns with hyperbilirubinemia of various ethiology

G.V. Yakornova, E.V. Kasatkina, S.J. Zakharova, O.A. Kraeva, L.A. Pestryaeva, G.E. Stotskaya, G.A. Tcherdantseva

Резюме

Проведено клинико-лабораторное обследование 103 новорожденных с гипербилирубинемией различного генеза. Из их числа у 79 диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) по резус-фактору (57 детей) и по системе АВО (22 ребенка). У 24 детей наблюдалась гипербилирубинемия, не связанная с ГБН. Показано, что независимо от генеза гипербилирубинемии матери детей имеют худшие характеристики состояния здоровья, осложненное течение беременности и высокую частоту оперативного родоразрешения. Установлено, что независимо от генеза желтухи новорожденные дети имеют одинаковые «стартовые» показатели уровня билирубина, печеночные ферменты соответствуют возрастным нормам. При ультразвуковом исследовании у всех детей с гипербилирубинемией выявлены: гепатомегалия, признаки холестаза, повышение индекса резистентности в брюшной аорте.

Ключевые слова: новорожденный; гипербилирубинемия; гемолитическая болезнь новорожденного.

Resume

We have conducted clinical-metabolic examination of 103 newborns with hyperbilirubinemia of various genesis. Among them 79 babies had hemolytic disease of the newborns (HDN): associated with Rh factor – 57 babies and associated with ABO system – 22 babies. 24 babies have hyperbilirubinemia which is not associated with HDN. It has been found out that independently of hyperbilirubinemia genesis mothers of the babies have worse characteristics of their health state, complicated course of pregnancy and high frequency of operative delivery. It has also been ascertained that independently of jaundice genesis the newborns have similar initial indices of bilirubin level and normal levels of liver zymes. Ultrasonic examination in the compared groups of babies has showed hepatomegalia, signs of cholestasia, index rise of blood flow resistance in abdominal aorta.

Key words: newborn; hyperbilirubinemia; hemolytic disease of the newborn.

Введение

Оптимизация процессов адаптации является одним из наиболее важных резервов снижения детской заболеваемости и смертности.

На протяжении раннего неонатального периода имеются интервалы времени, когда процессы естественного становления функций и приспособление детского

организма к новым условиям существования находятся на грани между нормой и патологией [1,3]. Желтуха (гипербилирубинемия) является наиболее часто встречающимся состоянием в периоде новорожденности [2,4].

Следствием особенностей билирубинового обмена новорожденного является развитие ряда состояний, которые характерны для неонатального периода [2]:

- Развитие физиологической желтухи на 2-5 сутки жизни,
- У новорожденных с низкой массой тела при рождении желтуха может сохраняться до 2 недель и более.

Возможно кратковременное обесцвечивание кала, наличие прямого билирубина в моче за счет транзиторного холестаза.

Ответственный за ведение переписки -

Якорнова Галина Валерьевна

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1

Тел. +7 343 371-87-68

e-mail: omm@k66.ru

- Интенсивность желтухи у новорожденных увеличивается при гипоксии и гипогликемии, а также при значении водорастворимых аналогов витамина К.

- При высоком уровне свободного (конъюгированного, непрямого) билирубина в сыворотке крови возникает угроза развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), которая встречается исключительно в периоде новорожденности.

В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, является «пограничным состоянием» и не требует лечения. Тем не менее, необходимо помнить, что у детей младше 8 недель она может быть связана с бактериальной инфекцией, в том числе и инфекцией мочевой системы, особенно если желтуха появляется после 8-го дня жизни [7]. Выраженная гипербилирубинемия опасна развитием нейротоксического эффекта, прежде всего у недоношенных новорожденных и у детей первых трех суток жизни.

Среди множества причин, способствующих повышению уровня билирубина в крови, большое значение имеет гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), возникающая при групповой (ABO) или Rh-несовместимости матери и плода. В основе ГБН лежит транспорт материнских антител (иммуноглобулинов G3) к эритроцитам плода через плаценту. Как правило, ГБН вследствие Rh-несовместимости протекает тяжелее. ABO-несовместимость, являясь основной причиной ГБН, протекает легче. Тем не менее, описаны случаи атипичного тяжелого течения ГБН вследствие ABO-несовместимости [10], сопровождавшиеся дермальным гемопоэзом, гепатоспленомегалией, гемоглобинурией, тромбоцитопенией и развитием почечной недостаточности. Тромбоцитопения, с которой ассоциируется ренальный тромбоз, очень часто встречается у маловесных новорожденных. У подавляющего большинства новорожденных ГБН вследствие ABO-несовместимости протекает легко, ее выраженность зависит от принадлежности новорожденного к этнической группе. Лишь 0,33-2,2% новорожденных с ABO-несовместимостью имеют признаки манифестации болезни. Основным проявлением ABO-несовместимости является гипербилирубинемия, когда назначение фототерапии приводит к быстрому положительному эффекту. Выраженная гипербилирубинемия обычно ассоциируется с анемией. К большому сожалению, в последние годы ГБН по ABO-несовместимости в родильных домах своевременно не диагностируется. Так, согласно исследованиям сотрудников кафедры педиатрии РМАПО и отделения патологии новорожденных Тушинской детской городской больницы [2], в 1999-2003 гг. диагноз ГБН был поставлен только 25-30% детей с ABO-несовместимостью, поступивших из родильных домов г. Москвы. Наличие желтухи трактовалось или как физиологическая гипербилирубинемия, или как конъюгационная.

Тяжесть состояния новорожденного с ГБН, обусловленной Rh-несовместимостью, зависит от продолжительности внутриутробной сенсибилизации. Для возникно-

вения ГБН недостаточно только проникновения в материнский организм антигенов плода. Нормальная плацента выполняет защитную функцию, находящиеся в ней антитела (глобулиновые фракции) нейтрализуют поступающие антигены из организма плода. Повышение сенсибилизации организма матери происходит при нарушении целостности плацентарного барьера вследствие сосудистых или дистрофических изменений в плаценте. Большое значение при Rh-несовместимости имеет предварительная сенсибилизация матери в результате повторных аборт, проведенных после 10-14 недели беременности. Благодаря иммунопрофилактике, проводимой во время беременности, количество новорожденных с тяжелым течением ГБН по Rh-несовместимости значительно уменьшилось.

Однако, недооценка динамики развития патологического процесса при выраженной гипербилирубинемии, запоздалое терапевтическое вмешательство могут привести к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. С другой стороны, желтуха в период новорожденности является самой частой причиной необоснованного и длительного лечения с использованием инвазивных методов и большого количества лекарственных препаратов, небезразличных для организма новорожденного [5,6]. Именно поэтому научные исследования последних лет посвящены этому вопросу [8,9].

Материалы и методы исследования

Основную группу составили 103 новорожденных с гипербилирубинемией. Из их числа у 79 новорожденных (76,7%) диагностирована ГБН: по Rh-фактору (57 детей) и по системе ABO (22 ребенка). У 24 новорожденных детей (23,3%), включенных в исследование, гипербилирубинемия не была связана с ГБН. Группу сравнения составили 12 «условно» здоровых доношенных новорожденных детей. Всем детям проводилось исследование гемограммы, мониторинг уровня билирубина (Bi) в сыворотке крови, биохимическое исследование сыворотки крови (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтрансфераза (ГГТ)), ультразвуковые исследования гепатобилиарной системы.

Исследование гемограммы, общего билирубина и его фракций определялись в периферической крови в первые сутки жизни. Биохимические параметры в сыворотке крови исследовались в возрасте 3-5 суток жизни. Клинический анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе ABX Micros 600-OT 18, биохимические параметры определялись оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора „Sapphire 400” и тест-наборов фирмы „Cormey” (Польша).

Ультразвуковое сканирование печени и желчного пузыря, доплерометрия брюшной аорты оценивались в возрасте 7 суток жизни на аппарате „Imagicvk medical”.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Нами проанализированы состояние здоровья и особенности течения гестационного периода у матерей наблюдаемых детей (табл. 1).

Достоверных различий по возрасту матерей не получено. Во всех сравниваемых группах преобладали повторно беременные повторнородящие женщины. При анализе акушерского анамнеза установлено, что у матерей детей с ГБН по резус-фактору достоверно чаще регистрировались репродуктивные потери (выкидыши, регрессирующая беременность, мертворождение), а также искусственное прерывание беременности ($p < 0,05$). С высокой частотой, независимо от вида ГБН, у матерей выявлялась экстрагенитальная патология, преимущественно со стороны системы кровообращения и заболеваний пищеварительной системы.

Течение беременности у женщин основной группы, включенных в исследование, осложнялось гестозами, ХФПН, угрозой невынашивания. Однако в группе с гипербилирубинемиями без ГБН частота гестоза была достоверно выше, чем в сравниваемых группах. Формирование хронической фетоплацентарной недостаточности наиболее часто регистрировалось в группе с ГБН по системе АВО и при развитии гипербилирубинемий без ГБН. Обращала на себя внимание высокая частота

оперативного родоразрешения во всех группах матерей, у детей которых наблюдалась гипербилирубинемия.

Таким образом, в результате беременности, протекающей на фоне внутриутробного страдания плода, возможно нарушение темпов дифференцировки гепатоцитов и рождение детей с признаками морфологической и функциональной незрелости (Ballard, 1979).

Антропометрические параметры новорожденных с гипербилирубинемией, некоторые особенности течения раннего неонатального периода представлены в следующей таблице (табл. 2).

Большинство наблюдаемых детей были доношенными. Треть детей в группе с ГБН по Rh-фактору были недоношенными, акушерская тактика преждевременного родоразрешения диктовалась появлением у плода клиники гемолитической болезни, нарастанием титра антител. Как правило, у наблюдаемых больных при рождении регистрировались признаки перинатальной асфиксии умеренной степени, о чём свидетельствовала оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте. Самый высокий процент раннего прикладывания к груди наблюдался в группе сравнения, а самый низкий - у новорожденных с ГБН по Rh-фактору, что обуславливалось тяжестью их состояния. Учитывая, что дети из этой группы получают большие объемы инфузионной терапии в связи с риском раз-

Таблица 1. Особенности состояния здоровья и течения гестационного периода у матерей наблюдаемых больных.

Показатели	ГБН по Rh-фактору (n=57)	ГБН по системе АВО (n=22)	Гипербилирубинемия без ГБН (n=24)	Группа сравнения (n=12)
Возраст матерей	31,9±5,1	30,6±5,6	28,8±5,1	30,3±4,2
	%	%	%	%
Повторно беременные	97,5	72,7	75	66,6
Повторнородящие	86,7	59,1	54	75
Искусственное прерывание беременности (м/аборт)	72,2	33,3	33,0	41,7
Репродуктивные потери (выкидыши, регрессы, мертворождения)	38,6	19,0	16,6	16,7
Гестоз	55,3	54,5	63	33,3
Угроза невынашивания	39	36,3	37,5	50
ХФПН	41,5	54,5	58,3	16,7
Экстрагенитальные заболевания	85,6	84,2	54	66,7
Урогенитальные инфекции	45,3	54,5	45,8	50
ОРЗ во время беременности	26,1	42,9	45,8	41,7
Роды: спонтанные	60	54,5	54,2	75
оперативные	40	45,5	45,8	25

Таблица 2. Клиническая характеристика новорожденных с гипербилирубинемией ($M \pm m$)

Показатели	ГБН по Rh-фактору (n=57)	ГБН по системе ABO (n=22)	Гипербили-рубинемии без ГБН (n=24)	Группа сравнения (n=12)
Гестационный возраст (нед)	37,4±1,6	38,87± 1,7	38,7±1,4	39,4± 0,96
Доношенные (%)	63,0	77,4	100	95,3
Недоношенные (%)	37,0	22,6	0	4,7
Оценка по шкале Апгар (баллы):				
1 минута	6,1±1,1	6,6±0,5	6,7± 1,0	7,0±0,7
5 минута	7,4±0,6	7,5±0,6	7,8±0,5	7,9± 0,4
Антропометрические показатели:				
масса (г)	3014± 413	3154±533	3532±426	3470±376
длина (см)	49,0±2,3	49,8±2,8	51,6±1,6	51,1±1,8
Грудное вскармливание с рождения %	2,5	38,4	45,8	75,0
Грудное вскармливание со 2 суток %	57,5	11,1	1,2	25,0
Первоначальная убыль в массе %	3,1±3,0	6,0±0,6	7,1±1,3	5,2±1,8

Таблица 3. Показатели гемограммы в первые сутки жизни у детей с гипербилирубинемией ($M \pm m$).

Показатели	ГБН по Rh-фактору (n=57)	ГБН по системе ABO (n=22)	Гипербили-рубинемии без ГБН (n=24)	Группа сравнения (n=12)	P
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,29±0,74	4,84±0,52	4,88±0,42	4,88±0,47	
Гемоглобин (г/л)	158,8±26,7	179,5±19,9	187,7±16,8	180,0±20,9	
Лейкоциты (10^9)	17,3±6,5	19,0±5,5	19,9±4,9	18,2±5,35	
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	11,9±6,1	14,2±9,0	13,6±7,3	11,46±7,17	
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	44,2±11,7	46,4±12,1	47,9±10,8	48,2±11,1	
Лимфоциты (%)	33,8±11,8	28,5±12,2	29,5±11,3	29,5±9,0	
Моноциты (%)	3,7±0,1	7,1±3,2	7,3±3,1	7,7±2,6	p*, p**, p***
Тромбоциты (10^9)	277,7±83,5	306,0±73,1	275,7±49,2	243,1±75,0	
Гематокрит (%)	42,6±6,3	49,0±3,3	57,9±6,5	50,3±5,1	

Примечание:

P* - наличие достоверных различий между группами новорожденных с ГБН по Rh-фактору и системе ABO,

P** - между группой с ГБН по Rh-фактору и группой с гипербилирубинемией без ГБН,

P*** - между группой с ГБН по Rh-фактору и группой сравнения.

Таблица 4. Уровень билирубина в сыворотке крови у новорожденных в первые сутки жизни ($M \pm m$).

Показатели	ГБН по Rh-фактору (n=57)	ГБН по системе ABO (n=22)	Гипербили-рубинемия без ГБН (n=24)	Группа сравнения (n=12)	P
Общий Вi (мкмоль/л)	76,6±31,6	56,0±15,5	71,5±27,8	47,6±6,8	
Непрямой Вi (мкмоль/л)	69,2±30,4	51,8±14,5	63,5±24,9	44,3±7,0	
Прямой Вi (мкмоль/л)	7,4±1,2	4,2±1,1	8,0±1,5	3,3±1,1	p*, p***

Примечание:

P* - наличие достоверных различий между группами новорожденных с ГБН по Rh-фактору и системе ABO,

P*** - между группой с ГБН по Rh-фактору и группой с гипербилирубинемией без ГБН,

P*** - между группой с ГБН по Rh-фактору и группой сравнения.

Таблица 5. Биохимические показатели в возрасте 3-5 суток жизни ($M \pm m$).

Показатели	ГБН по Rh-фактору (n=57)	ГБН по системе ABO (n=22)	Гипербили-рубинемия без ГБН (n=24)	Группа сравнения (n=12)	P
АЛТ (ммоль/л)	15,3±6,8	21,2±8,4	31,4±3,5	19,8±6,7	p**
АСТ (ммоль/л)	32,2±11,2	39,5±11,4	54,3±7,0	46,8±15,3	p**
ЩФ (Ед/л)	225,0±83,1	201,2±98,2	216,5±71,7	147,4±32,8	
ГГТ (Ед/л)	124,1±81,6	97,7±74,5	139,9±54,1	130,3±96,9	

Примечание:

P* - наличие достоверных различий между группами новорожденных с ГБН по Rh-фактору и системе ABO,

P** - между группой с ГБН по Rh-фактору и группой с гипербилирубинемией без ГБН,

P*** - между группой с ГБН по Rh-фактору и группой сравнения.

вития гипербилирубиновой энцефалопатии, у них отмечен самый низкий процент убыли в массе тела. К концу раннего неонатального периода у всех детей, независимо от генеза гипербилирубинемии, сформировалась гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести.

При анализе гемограммы у детей с гипербилирубинемиями различного генеза достоверных отличий получено не было, кроме процентного содержания моноцитов (таблица 3). Некоторое снижение содержания моноцитов в периферической крови регистрировалось в группе детей с ГБН по Rh-фактору, что может свидетельствовать о снижении факторов неспецифической защиты.

Определение уровня билирубина проводилось в первые сутки жизни всем новорожденным, включенным в исследование. Показатели представлены в таблице 4.

При анализе полученных результатов нами установлено, что достоверных отличий по уровню общего билирубина в группах новорожденных с гипербилирубинемией в связи с ГБН по Rh-фактору и гипербилирубинемией без ГБН получено не было. Наиболее низкий уровень прямого билирубина регистрировался в группе детей с

ГБН по системе ABO и в группе сравнения.

Биохимические параметры, определялись в возрасте 3-5 суток жизни и представлены в таблице 5.

При анализе биохимических показателей достоверных отличий в сравнимых группах новорожденных получено не было. Но все же, на уровне тенденций уровень АЛТ и АСТ выше в группе новорожденных с гипербилирубинемией без ГБН, что может свидетельствовать о более выраженном страдании гепатоцита у детей данной группы.

Результаты ультразвукового сканирования печени и желчного пузыря, доплерометрия брюшной аорты в возрасте 7 суток жизни представлены в таблице 6.

По данным ультразвукового исследования в раннем неонатальном периоде гепатомегалия регистрировалась у всех новорожденных с гипербилирубинемией различного генеза. Более чем у половины новорожденных с желтухой отмечались ультразвуковые признаки холестаза: мутное, застойное содержимое в желчном пузыре.

При проведении доплерометрии в брюшной аорте в раннем неонатальном периоде было зафиксировано повышение индекса резистентности (IR) у всех детей с

Таблица 6. Результаты ультразвукового исследования печени и желчевыводящих путей в раннем неонатальном периоде ($M \pm m$).

Показатели	ГБН по Rh-фактору (n=57)	ГБН по системе ABO (n=22)	Гипербилирубинемия без ГБН (n=24)	Группа сравнения (n=12)
Печень: правая доля (см)	61,1±10,6	62,7±10,2	65,3±6,8	54,0±4,5
левая доля (см)	28,2±5,5	29,7±5,3	30,0±4,7	27,1±3,8
Желчный пузырь (мм)	28,2±5,8	30,4±6,6	33,2±5,2	27,0±4,9
Индекс резистентности в брюшной аорте	0,76±0,07	0,74±0,08	0,75±0,11	0,70±0,05
Признаки холестаза %	50,6	55	53	8

желтухой независимо от ее генеза, что может свидетельствовать о расстройстве кровообращения в печени, приводящем к гипоксическому повреждению гепатоцита с изменением его внутриклеточной биоэнергетики.

Выводы

Проведенные исследования показывают, что независимо от генеза, гипербилирубинемия развивается, как правило, у новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости на фоне гипоксически-ишемического повреждения ЦНС. Исходные уровни билирубина у новорожденных не зависят от генеза желтухи. У всех детей гипербилирубинемия протекает на фоне гепатомегалии с признаками холестаза, что обусловлено функциональной и морфологической незрелостью детей, нарушениями кровообращения в печени на фоне несостоятельности центральной регуляции моторики желчевыводящих путей. ■

нальной незрелости на фоне гипоксически-ишемического повреждения ЦНС. Исходные уровни билирубина у новорожденных не зависят от генеза желтухи. У всех детей гипербилирубинемия протекает на фоне гепатомегалии с признаками холестаза, что обусловлено функциональной и морфологической незрелостью детей, нарушениями кровообращения в печени на фоне несостоятельности центральной регуляции моторики желчевыводящих путей. ■

Литература:

1. Дементьева Г.М., Вельтишев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. Лекции для врачей. М.; 2003.
2. Неонатальные желтухи. Пособие для врачей. М.; 2004.
3. Справочник неонатолога. Под ред. проф. В.А. Таболина, проф. Н.П. Шабалова. Л., Медицина; 1984.
4. Alistair G. S. Philip. Neonatology. Second Edition. Garden City, New York; 1980.
5. Di Maio M., Langevin L. Management of hyperbilirubinemia of the term newborn in maternity wards. Arch Pediatr, 1998; 5:10, 1156-61.
6. Finegold MJ. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology. Clin Liver Dis. 2002 May; 6(2): 421-54.
7. Garcia F.J., Nager A.L. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. Pediatrics 2002 May; 109(5): 846-51.
8. Management of hyperbilirubinemia. Neonatology on the Web. <http://www.neonatology.org/ref/bilil/html.18.08.2004>.
9. Tiker F., Guracan B., Tarcan A. Serum bilirubin levels in 1-month-old, healthy, term infants from southern Turkey. Ann Trop Paediatr 2002 Sep; 22(3): 225-8.
10. Waldron P., de Alarcon P. ABO Hemolytic disease of the newborn: a unique constellation on findings in short bowel syndrome in children. Am J Surg. 2002 Dec; 184(6): 582-6.