

УДК 616.36-008.5-036.17-053.31

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

С.Дж. Боконбаева, Е.Г. Ким

Статья посвящена одной из актуальных проблем современной неонатологии – желтухам неонатального периода, а именно: оптимизации их дифференциально-диагностического процесса. Обследовано 660 новорожденных с синдромом гипербилирубинемии, находящихся в специализированной клинике. Определена этиологическая структура желтух различного генеза, изучены их анамнестические, клинико-лабораторные особенности, разработана таблица дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: желтуха; билирубин; новорожденный; билирубиновая энцефалопатия.

НЕОНАТАЛДЫК САРЫКТЫН АЗЫРКЫ МЕЗГИЛДЕГИ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫК ДИАГНОСТИКАСЫ

Макала заманбап неонатологиянын актуалдуу маселелеринин бири – неонаталдык мезгилдеги сарыкка, тактап айтканда: анын дифференциалдык-диагностикалык процессин оптималдаштырууга арналган. Гипербилирубинемия синдрому менен адистештирилген клиникада жаткан 660 жаңы төрөлгөн ымыркай изилдөөгө алынган. Ар түрдүү генездеги сарыктын этиологиялык түзүмү аныкталды, алардын анамнестикалык, клинико-лабораториялык өзгөчөлүктөрү изилденди, дифференциалдык диагностикалык таблицасы иштелип чыкты.

Түйүндүү сөздөр: сарык; билирубин; жаңы төрөлгөн ымыркай; билирубиндик энцефалопатия.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF NEONATAL JAUNDICES AT THE PRESENT STAGE

S.Dj. Bokonbaeva, E.G. Kim

The article is devoted to one of the actual problems of modern neonatology - jaundices of the neonatal period, namely, optimization of their differential diagnostic process. 660 newborns with the syndrome of hyperbilirubinemia, who are in a specialized clinic, were examined. The etiological structure of jaundice of various genesis has been determined, their anamnestic, clinical and laboratory features have been studied, and a differential diagnostic table has been developed.

Keywords: jaundice; bilirubin; newborn; bilirubin encephalopathy.

В структуре причин перинатальной смертности в Кыргызской Республике более 60 % приходится на состояния, возникающие в перинатальном периоде [1]. Желтухи в периоде новорожденности являются одной из наиболее распространенных патологий неонатального периода [2–7]. По различным литературным данным, в последнее время увеличилось число так называемых затяжных желтух, длительность которых зачастую превышает 4 недели [2–5]. Своевременная дифференциальная диагностика этой патологии на различных уровнях оказания медицинской помощи новорожденным детям позволит улучшить исходы заболевания, снизить число осложнений и летальных исходов.

Цель исследования – определить особенности этиоструктуры и клиники патологических неонатальных желтух с разработкой дифференциально-

диагностических критериев для применения на различных уровнях медицинской помощи новорожденным.

Материалы и методы. Нами обследовано 660 новорожденных, находящихся на госпитализации в неонатологических отделениях Городской детской клинической больницы Скорой медицинской помощи и городского родильного дома № 1 г. Бишкек, с ведущим синдромом – гипербилирубинемия в 2010–2014 гг. При исследовании был использован комплекс анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. В общем контингенте обследуемых детей преобладали городские (80,76 %; $p < 0,001$), доношенные новорожденные (63,03 %; $p < 0,01$),

Таблица 1 – Контингент больных группы исследования

По месту жительства	Количество больных		По сроку гестации	Количество больных	
	абс. ч.	%		абс. ч.	%
Городские	533	80,76***	Доношенные	416	63,03**
Сельские	127	19,24	Недоношенные	244	36,97
Всего	660	100	Всего	660	100

Примечание. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2 – Время появления и темпы нарастания желтухи

Время появления желтухи	Количество больных, n		Темпы нарастания желтухи	Количество больных, n	
	абс. ч.	%		абс. ч.	%
Сразу после рождения	-	-	В первые сутки	32	7,92
На 2–3-и сутки	43	10,64	В течение 48–72-х ч	102	25,25
Позже	361	89,36***	Постепенное	270	66,83**
Всего	404	100	Всего	404	100

Примечание: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

что связано со спецификой работы вышеуказанных учреждений (таблица 1).

Дети были госпитализированы в подавляющем большинстве (63,03 %; $p < 0,01$) по направлению врачей родильных домов и участковых педиатров. Однако следует отметить, что у 24,09 % больных детей гипербилирубинемия участковыми врачами не была выявлена, и матери с детьми сами пришли в стационар (20,00 %) или были госпитализированы по Скорой медицинской помощи (4,09 %) в состоянии крайней тяжести.

Согласно патогенетической классификации неонатальных желтух (Шабалов Н.Н., 2004) все дети были распределены на 4 группы (рисунок 1).

Анализ этиоструктуры неонатальных желтух показал, что основной контингент составляют дети с патологическими желтухами смешанного генеза

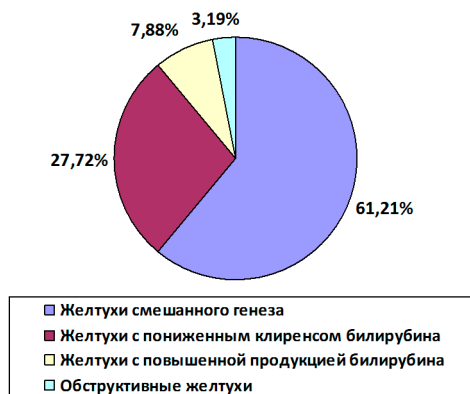


Рисунок 1 – Распределение больных в соответствии с патогенетической классификацией неонатальных желтух

($p < 0,001$), далее следовали желтухи с пониженным клиренсом билирубина ($p < 0,01$), реже – с его повышенной продукцией и обструктивные желтухи.

Желтухи смешанного генеза (61,21 %) преимущественно были обусловлены течением внутриутробной инфекции (98,76 %) и сепсиса (1,22 %). В этой группе достоверно чаще встречались новорожденные мужского пола (83,66 %; $p < 0,001$).

Дебют в основном (89,35 %; $p < 0,001$) наблюдался в поздние сроки после рождения (после 7–10 и более дней жизни) с постепенным темпом (66,83 %; $p < 0,01$) нарастания заболевания (таблица 2). Большинство детей поступало в 3–4-недельном возрасте жизни (66,83 %; $p < 0,01$). В 48,03 % случаев дети поступали в состоянии средней тяжести, в 30,20 % – в тяжелом, в 21,53 % случаев – в крайне тяжелом состоянии. Билирубиновая энцефалопатия отмечена у большинства (88,86 %) детей исследуемой группы.

Со стороны красной крови отмечено снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина с ростом тяжести заболевания, более выраженные при крайне тяжелой степени ($p < 0,01$), что доказывает связь с гемолизом эритроцитов как проявление токсического действия вирусно-бактериальных продуктов на мембрану эритроцитов [2]. Уровень общего билирубина (ОБ), обеих его фракций, и показатели транскутанно-билирубинового индекса (ТБИ) достоверно нарастали с тяжестью заболевания ($p < 0,01$). С нарастанием тяжести заболевания повышался и уровень трансаминаз, свидетельствующих о воспалительном процессе в печени – гепатите ($p < 0,05$).

Диагноз ВУИ был подтвержден у 98,76 % обследованных детей данной группы. Этиоструктура

Таблица 3 – Инфицирование ВУИ в группе желтух смешанного генеза

Тип инфицирования	Количество больных, n		Вид инфицирования	Количество больных, n	
	абс. ч.	%		абс. ч.	%
Моноинфекция	117	29,33	Вирусно-вирусное	119	42,20
Микст-инфекция	282	70,67	Вирусно-микробное	163	57,80
Всего	399	100	Всего	282	100

Таблица 4 – Показатели ОБС и его фракций (мкмоль/л) и ТБИ при желтухах с пониженным клиренсом билирубина

Степень тяжести	Уровень ОБС и его фракций (мкмоль/л)	Показатель ТБИ на лбу	Показатель ТБИ на груди
Средняя	ОБ: 215,34 ± 4,22 НБ: 197,4 ± 42,41 ПБ: 17,83 ± 0,37	23,87 ± 0,50	18,52 ± 0,38
Тяжелая	ОБ: 344,24 ± 7,14* НБ: 320,09 ± 12,6* ПБ: 26,33 ± 0,21	35,02 ± 0,16*	31,17 ± 0,42*
Крайне тяжелая	ОБ: 478,22 ± 12,01*** НБ: 426,12 ± 5,27*** ПБ: 49,16 ± 4,18***	49,24 ± 3,13***	45,12 ± 1,28***

Примечание/ * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$. Сравнение с показателями у здоровых детей.

ВУИ при неонатальных желтухах смешанного генеза полиморфна и представлена инфекцией, излюбленной локализацией которой являются родовые пути матери. В 70,67 % случаев этиологией ВУИ была смешанная инфекция ($p < 0,001$): вирусно-вирусная (42,20 %) и вирусно-микробная (57,80 %). В общей этиоструктуре ВУИ отмечено преобладание ЦМВ ($p < 0,001$), герпетической инфекции ($p < 0,01$) как в виде моно-, так и микст-инфицирования (таблица 3).

В группу желтух с пониженным клиренсом билирубина (27,72 %) были включены желтухи с непрямым гипербилирубинемией у доношенных (46,94 %), у недоношенных (48,14 %) и у детей с врожденным гипотиреозом (4,92 %). Преимущественно дети поступали в состоянии средней тяжести (78,14 %; $p < 0,01$).

Клиническая картина характеризуется полиорганным поражением, степень которого зависит от заболевания и нарастает параллельно достоверному ($p < 0,001$) повышению ОБ и с преобладанием его непрямой фракции ($p < 0,001$) (таблица 4).

Проявления билирубиновой энцефалопатии отмечены у 68,30 % детей. Незрелость ферментативной функции печени, по результатам УЗИ, сочетается с незрелостью мозговых структур (59,61 %), что позволяет сделать вывод об их едином генезе при воздействии одних и тех же факторов риска. Диагноз Врожденный гипотиреоз был подтвержден путем исследования гормонального профиля (пониженный уровень тироксина в среднем в 1,8 раза и повышенная концентрация тиротропного гормона в среднем в 2,3 раза).

В структуре желтух с повышенной продукцией билирубина (7,88 %) в 61,53 % случаев составили дети с внутречерепными кровоизлияниями и кровоизлияниями в мягкие ткани, в 36,47 % – с гемолитической болезнью новорожденных. Достоверно чаще в этой группе встречались новорожденные мужского пола – 69,23 % ($p < 0,01$). Токсическое поражение ЦНС в виде острой билирубиновой энцефалопатии выявлено в 86,53 % случаев.

Кардинальными дифференциальными симптомами заболевания являлись нарастающая анемия, ретикулоцитоз, непрямая гипербилирубинемия. При чем уровень ретикулоцитов же с нарастанием степени тяжести желтухи снижался, что можно объяснить токсическим действием билирубина на эритропоэз (таблица 5). Диагноз ГБН был подтвержден также положительной пробой Кумбса.

Группа обструктивных желтух (3,19 %) представлена в основном (80,95 %) частично вторичной атрезией желчных протоков на фоне фетального гепатита как осложнение течения ВУИ, а в 19,05 % – как врожденный порок развития с гипо- и аплазией желчных протоков.

Особенностями клинического течения обструктивных желтух является поздняя манифестация с медленным темпом развития заболевания, поздние диагностика и госпитализация. Поэтому все дети поступали в тяжелом (52,38 %) и крайне тяжелом состоянии (47,62 %) с госпитализацией в ОРН, длительным пребыванием в стационаре и в 23,81 % случаев – с летальным исходом. В клинической картине отмечалась выраженная полиорганная патология со значительной гепатоспленомегалией и ахолическим стулом.

Таблица 5 – Показатели крови при гемолитических желтухах

Степень тяжести	Эритроциты (10 ¹² /л)	Гемоглобин (г/л)	Ретикулоциты (‰)	АСТ (мккат/л)	АЛТ (мккат/л)	Общий белок (г/л)
Средняя	3,1 ± 0,16	112,26 ± 3,07	10,11 ± 0,12	0,06 ± 0,005	0,05 ± 0,006	63,16 ± 3,51
Тяжелая	2,4 ± 0,11*	87,14 ± 2,24**	8,24 ± 0,04*	0,07 ± 0,003	0,06 ± 0,008	56,57 ± 4,19
Крайне-тяжелая	2,0 ± 0,03**	66,05 ± 2,01***	7,41 ± 0,22**	0,08 ± 0,004	0,09 ± 0,006	54,82 ± 5,10

Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001. Сравнение с показателями у здоровых детей.

Таблица 6 – Показатели ОБС и его фракций (мкмоль/л) и ТБИ у детей с обструктивной желтухой

Степень	Уровень ОБС и его фракций (мкмоль/л)	Показатель ТБИ на лбу	Показатель ТБИ на груди
Тяжелая	ОБ: 148,2 ± 26,05 НБ: 64,3 ± 10,16 ПБ: 82,12 ± 4,01	16,25 ± 2,16	13,08 ± 0,21
Крайне тяжелая	ОБ: 233,15 ± 2,16** НБ: 95,11 ± 0,51 ПБ: 136,23 ± 5,04**	23,18 ± 0,33*	18,02 ± 0,18*

Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,01. Сравнение с показателями у здоровых детей.

Кардинальными симптомами обструктивных желтух явилось повышение общего билирубина за счет прямой фракции при отсутствии признаков гемолиза эритроцитов и нарушения конъюгационной функции печени, гепатоспленомегалии, нали-

чия желчных пигментов в моче и отрицательной реакции на стеркобилин в кале (таблица 6).

Инфицирование ВУИ было выявлено в 80,95 % случаев обструктивных желтух и было представлено микст-инфицированием. Сочетания инфекций были следующими: ЦМВ + герпес (64,70 %), ЦМВ + герпес + микоплазма (17,65 %), микоплазма + хламидии + уреоплазма (17,65 %).

Таким образом, имелись достоверно значимые различия лабораторных показателей при желтухах различного генеза. Сравнительные данные лабораторных методов исследования при желтухах всех четырех групп приведены в таблице 7.

В ходе научно-исследовательской работы нами была разработана таблица дифференциальной диагностики патологических неонатальных желтух, в которой были учтены все изученные клинические и лабораторные параметры проявления заболевания (таблица 8).

Таким образом, можно заключить, что клиническая картина и исход патологических гипербилирубинемий зависят от этиологии, степени

Таблица 7 – Сравнительные данные лабораторных методов исследования

Вид Показатель	Гемолитические	Конъюгационные	Обструктивные	Смешанные
Эритроциты (10 ¹² /л)	2,5 ± 0,93**	3,5 ± 0,56	3,05 ± 0,72	3,98 ± 0,25
Гемоглобин (г/л)	80,48 ± 2,44**	97,22 ± 4,63	85,15 ± 2,17	115,95 ± 1,60
Ретикулоциты (γ)	8,58 ± 0,13**	6,84 ± 0,44	5,75 ± 0,21	5,15 ± 0,01
ОБС (мкмоль/л)	413 ± 25,16***	345,93 ± 23,37***	190,68 ± 4,10*	298,54 ± 24,77**
НБ (мкмоль/л)	321,62 ± 24,50***	314,55 ± 6,76***	79,71 ± 0,33*	252,62 ± 17,24**
ПБ (мкмоль/л)	25,61 ± 0,73*	31,10 ± 1,58*	109,17 ± 4,5***	48,28 ± 4,66**
АСТ (мккат/л)	0,07 ± 0,004	0,08 ± 0,009	0,40 ± 0,04***	0,22 ± 0,08**
АЛТ (мккат/л)	0,06 ± 0,006	0,08 ± 0,004	0,49 ± 0,12***	0,23 ± 0,08**
Общий белок (г/л)	норма	↓	↓	↓
Желч. пигменты	-	-	+++	+ – ++
Стеркобилин	+	+	- или слабо+	слабо+

Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001. Сравнение с показателями у здоровых детей.

Таблица 8 – Таблица дифференциальной диагностики патологических неонатальных желтух

№ п/п	Признак	Гемолитические	Коньюгационные	Обструктивные	Смешанные
1.	Мужской пол	++	-	-	++
2.	Ранний дебют	+++	-	-	-
3.	Поздний дебют	-	++	+++	+++
4.	Быстрый темп нарастания	+++	-	-	-
5.	Постепенный темп	+	++	+++	+++
6.	Средняя степень тяжести	+	+	-	+
7.	Тяжелая степень	+	+	+++	++
8.	Крайне тяжелая степень	+	+	+++	++
9.	Летальный исход	++	+	+++	++
10.	Субфебрильная t	+	++	+++	++
11.	Фебрильная t	-	-	++	-
12.	Резко выраженная желтушность кожи и склер	+++	++	+++	++
13.	Гепатоспленомегалия	++	+	+++	++
14.	Анемия	+++	+	++	+
15.	Ретикулоцитоз	+++	-	-	+
16.	Повышение ОБС	+++	+++	+	++
17.	Повышение НБ	+++	+++	+	++
18.	Повышение ПБ	+	+	+++	++
19.	Рост АЛТ, АСТ	-	-	++	++
20.	Гипопротеинемия	-	+	+	+
21.	Желчные пигменты в моче ↑	+	+	+++	+
22.	Отсутствие стеркобилина в кале	+	+	+++	+

Примечание. Например, при наличии признаков 1, 2, 4, 12, 14–17 – вероятен гемолитический генез желтухи; 3, 5, 10, 16, 17 – коньюгационный; 7–13, 18, 21, 22 – обструктивный; наличие большинства из вышеуказанных признаков может говорить о смешанном генезе заболевания.

тяжести процесса, времени выявления и госпитализации ребенка. Разработанная таблица дифференциальной диагностики способствует повышению эффективности и качества ведения новорожденных детей с патологическими неонатальными гипербилирубинемиями на всех этапах оказания медицинской помощи.

Литература

1. Боконбаева С.Дж. Экопатология детей Кыргызстана / С.Дж. Боконбаева. Бишкек, 2008. 130 с.
2. Дегтярев Д.Н. Современные протоколы диагностики и лечения вирусных инфекций у новорожденных (итоги применения и перспективы) / Д.Н. Дегтярев // Материалы V Росс. науч. форума “Охрана здоровья матери и ребенка”. М., 2003. С. 372–376.
3. Успанова Т.Т. Варианты отдаленных последствий неврологических нарушений у детей, перенесших желтуху в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т.Т. Успанова. Алматы, 2007. 25 с.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. / Н.П. Шабалов. 5-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2009. Т. II. С. 111–165.
5. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [Text] / American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia // Pediatrics. 2004. Vol. 114. № 1. P. 297–316.
6. Johnson L.H. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus / L.H. Johnson, V.K. Bhutani, A.K. Brown // J. Pediatr. 2002. Vol. 140. № 4. P. 396–403.
7. Trotman H. Factors associated with extreme hyperbilirubinaemia in neonates at the University Hospital of the West Indies / H. Trotman, C. Henny-Harry // Paediatr. Int. Child Health. 2012. Vol. 32. № 2. P. 97–101.