

Обмен билирубина у здоровых новорожденных

Источники и механизм образования билирубина

Основным источником образования свободного билирубина в организме как взрослого человека, так и новорожденного является гемоглобин (Hb) эритроцитов, стареющих и разрушающихся в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы организма (преимущественно в печени и селезенке). Продолжительность жизни эритроцитов у взрослого человека составляет 110–120 дней, у доношенного новорожденного — 80–90 дней, а у недоношенного, в зависимости от гестационного возраста, колеблется в пределах 40–70 дней.

Гемоглобин входит в состав группы белков гемопротеинов, которые являются подвидом хромопротеинов и подразделяются на неферментативные белки (гемоглобин, миоглобин) и ферменты (цитохромы, каталазу, пероксидазу). Небелковой частью этих сложных молекул является гем — структура, включающая порфириновое кольцо (состоящее из четырех пиррольных колец) и ион Fe^{2+} (рис. 1). Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями.

Гемоглобин представляет собой белок, включающий четыре гемсодержащие белковые субъединицы.

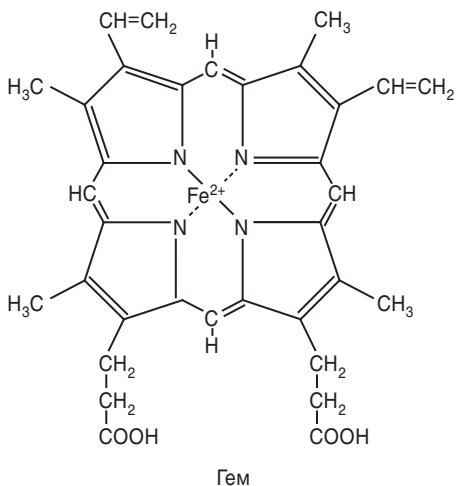


Рис. 1. Химическое строение гема

Между собой протомеры соединяются гидрофобными, ионными, водородными связями. При этом они взаимодействуют не произвольно, а определенным участком — контактной поверхностью. Контакт происходит одновременно в десятках точек по принципу комплементарности. Взаимодействие осуществляют разноименно заряженные группы, гидрофобные участки, неровности на поверхности белка (рис. 2 на цветной вклейке).

Белковые субъединицы в нормальном гемоглобине могут быть представлены различными типами полипептидных цепей: α , β , γ , δ , ϵ , ξ (соответственно альфа, бета, гамма, дельта, эpsilon, кси). В состав молекулы гемоглобина входят по две цепи двух разных типов.

Гем соединяется с белковой субъединицей, во-первых, через остаток гистидина координационной связью железа, во-вторых, через гидрофобные связи пиррольных колец и гидрофобных аминокислот.

Гем располагается как бы в кармане своей цепи, и формируется гемсодержащий протомер.

Существует несколько нормальных вариантов гемоглобина:

- HbP — примитивный гемоглобин, содержит 2 ξ - и 2 ϵ -цепи, встречается в эмбрионе между 7–12-й неделями;
- HbF — фетальный гемоглобин, содержит 2 α - и 2 γ -цепи, появляется через 12 нед внутриутробного развития и является основным после 3 мес;
- HbA — гемоглобин взрослых, доля составляет 98%, содержит 2 α - и 2 β -цепи, у плода появляется через 3 мес и к рождению составляет 80% всего гемоглобина;
- HbA₂ — гемоглобин взрослых, доля составляет 2%, содержит 2 α - и 2 δ -цепи;
- HbO₂ — оксигемоглобин, образуется при связывании гемоглобина с кислородом в легких, в легочных венах его 94–98% всего количества гемоглобина;
- HbCO₂ — карбогемоглобин, образуется при связывании гемоглобина с углекислым газом в тканях, в венозной крови составляет 15–20% всего количества гемоглобина.

Гемоглобин А содержит четыре полипептидные цепи (2 α и 2 β), каждая из них состоит из 146 аминокислотных остатков. Вся молекула белковой части гемоглобина включает 574 аминокислоты. Фетальный гемоглобин состоит также из четырех полипептидных цепей (2 α и 2 γ), но отличается от гемоглобина взрослого человека как составом аминокислот, так и физико-химическими свойствами. Важно отметить что гем одинаков не только у всех видов гемоглобина, но и является протетической группой миоглобина и железосодержащих ферментов.

Образование билирубина. За счет биохимической трансформации гемоглобина стареющих эритро-

цитов в организме образуется 75–80% свободного билирубина. Остальные 20–25% образуются в результате разрушения незрелых форм эритроцитов непосредственно в костном мозге, а также из гемовой части железосодержащих ферментов (цитохрома Р-450, каталазы, пероксидазы) и миоглобина.

В одном эритроците содержится примерно 340 млн молекул гемоглобина. В крови взрослого человека в среднем содержится около 750 г гемоглобина. В течение суток у взрослых из 1 г гемоглобина образуется 34 мг билирубина, еще 1 мг билирубина образуется из негемовых источников. Средняя скорость образования билирубина у взрослых составляет около 4–5 мг/кг в сутки. У новорожденных скорость образования билирубина значительно выше и составляет 8–10 мг/кг в сутки. Более высокая скорость у новорожденных связана с относительно большим количеством эритроцитов, циркулирующих в крови, и более короткой продолжительностью их жизни.

Процесс разрушения гема происходит преимущественно по месту α -метиновой связи при участии микросомального фермента — гемоксидазы. В результате последовательных окислительных реакций вначале образуется вердоглобин, а затем биливердин (рис. 3).

На стадии образования биливердина происходит отщепление глобина и атома железа (Fe^{2+}), которые используются для ресинтеза нового гема, а биливердин при участии фермента биливердинредуктазы и аденозинтрифосфата превращается в билирубин IX α (рис. 4).

Пространственная структура молекулы билирубина такова, что полярные группировки обращены внутрь и образуют стабилизирующие внутренние водородные связи. В результате билирубин плохо растворим в воде за счет отталкивания ее молекул гидрофобными группами молекулы билирубина.

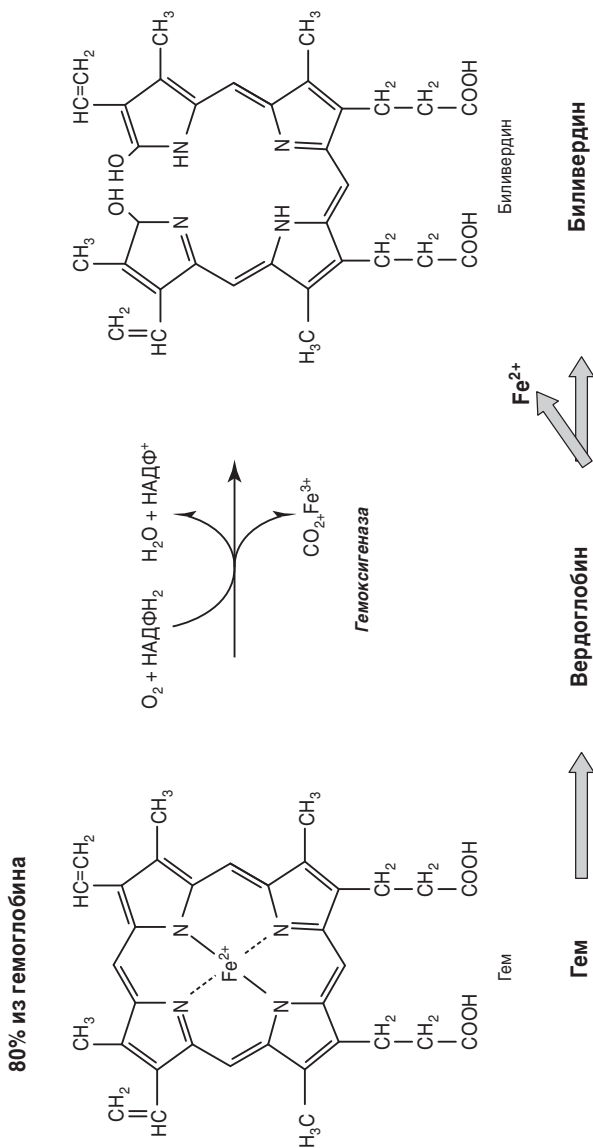


Рис. 3. Схема образования биливердина

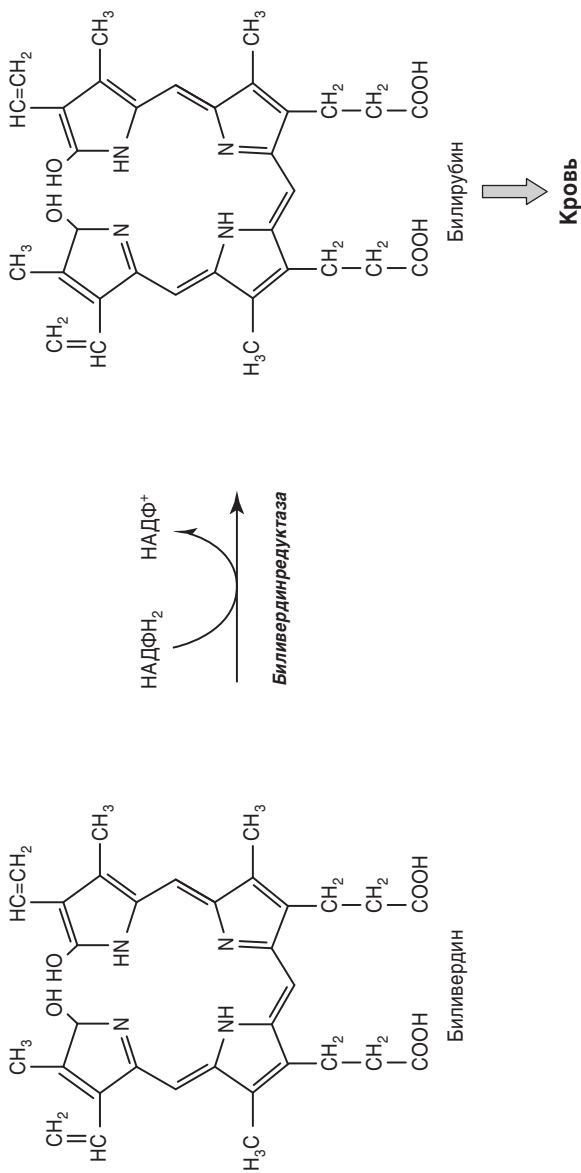


Рис. 4. Схема образования билирубина IXα

Из клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы свободный билирубин выделяется в виде дианиона и при физиологических значениях рН крови связывается с альбумином. Каждая молекула альбумина имеет два места связывания со свободным билирубином; 1 грамм альбумина может связать до 17 мг свободного билирубина, но только половина этого количества свободного билирубина связывается прочно (рис. 5).

У здорового новорожденного содержание альбумина в плазме крови составляет около 30–35 г/л. Этого количества, как правило, достаточно для того, чтобы связать весь свободный билирубин, образующийся в организме новорожденного. Циркулирующий в крови свободный билирубин, прочно связанный с альбумином, неспособен выходить за пределы сосудистого русла. Вместе с тем

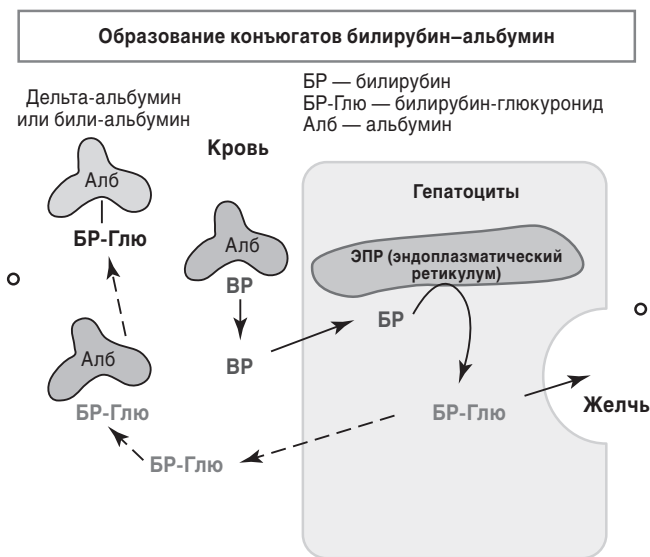


Рис. 5. Схема образования билирубин-альбуминовых комплексов

альбумин новорожденного связывает свободный билирубин не так эффективно, как альбумин взрослого человека. Билирубинсвязывающая способность альбумина постепенно увеличивается после рождения и к 5 месяцам достигает показателей взрослых.

Свободный билирубин может вытесняться из связи с альбумином химически более активными соединениями — лекарственными препаратами (рис. 6), неэтерифицированными жирными кислотами. Нарушение билирубинсвязывающей способности альбумина при неонатальной гипербилирубинемии является одним из основных факторов, способствующих проникновению билирубина в клетки головного мозга. Если количество образующегося в организме ребенка билирубина превышает билирубинсвязывающую способность альбумина плазмы крови, его поступление в ткани резко возрастает.

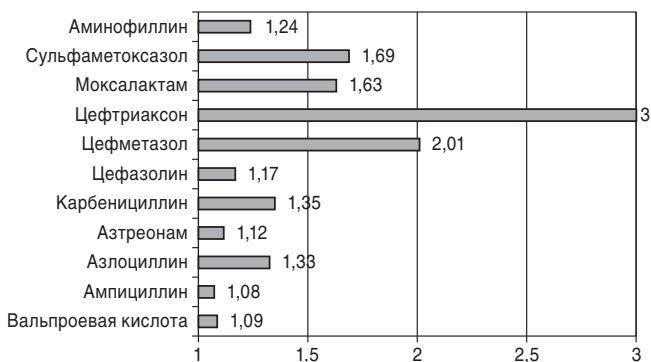


Рис. 6. Сопоставление коэффициентов уменьшения билирубинсвязывающей способности альбумина плазмы крови при использовании отдельных лекарственных препаратов в терапевтических дозах (по данным Robertson A., Karp W., Broderon R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology // Acta Paediatr Scand. 1991. Vol. 80. P. 1119–1127)

Прочность связывания билирубина с альбумином значительно снижается при гипоксемии, гиперкапнии, метаболическом ацидозе. Как было указано выше, при физиологическом рН крови свободный билирубин выделяется в кровь в виде дианиона. При развитии декомпенсированного ацидоза одна или обе валентности могут замещаться протонами водорода (H^+). В первом случае образуется моновалентный анион свободного билирубина, во втором — билирубиновая кислота. Оба являются высокотоксичными соединениями, которые в случае проникновения в клетки головного мозга блокируют процессы окислительного фосфорилирования и приводят к гибели нейронов.

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при декомпенсированном ацидозе облегчает поступление этих соединений в головной мозг и прежде всего в те его отделы, которые обладают высокой метаболической активностью. Повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера также способствуют гипоксемия, гиперкапния и гиперосмолярность плазмы крови. Наиболее часто поражаются подкорковые структуры головного мозга: базальные ядра, гипоталамус и нейроны ствола мозга. В результате развивается билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха).

Транспорт и конъюгация билирубина

В комплексе с альбумином билирубин поступает в кровеносную систему печени. Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляется белками-переносчиками системы глутатионтрансферазы, одним из которых является транспортный белок SLC21A6.

Активность специфических транспортных белков при рождении снижена и достигает активности взрослых только к 7–10-му дню. Низкая активность

транспортных белков в первые дни жизни, даже при отсутствии гемолиза и достаточной концентрации альбумина, может способствовать нарастанию свободного билирубина в сыворотке крови новорожденного. Мутации в промоторной части гена, кодирующего белок SLC21A6, могут приводить к затажной конъюгационной желтухе.

В печени молекулы билирубина связываются с глюкуроновой кислотой. Реакция связывания происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов в результате воздействия уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ). УДФГТ синтезируется в митохондриях печеночных клеток. Под ее действием поэтапно образуется сначала моноглюкуронид, а затем диглюкуронид билирубина (рис. 7 на цветной вклейке). В норме у взрослых прямой (связанный) билирубин состоит из диглюкуронида билирубина на 70% и на 30% — из моноглюкуронида. При снижении активности УДФГТ выявляют повышение уровня в сыворотке крови непрямого билирубина сыворотки крови в большей степени за счет моноглюкуронида билирубина.

Конъюгационная система печени созревает с 20-й по 40-ю неделю внутриутробного периода. Активность УДФГТ у детей при рождении резко снижена (примерно в 100 раз по сравнению со здоровым взрослым человеком), чем и объясняется низкая скорость конъюгации билирубина в первые дни. Пусковыми факторами для повышения активности данного фермента являются родовой стресс и увеличение концентрации свободного билирубина в плазме крови в первые дни. К 3–4-му дню активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы достигает 10% от уровня взрослых (при этом способность клеток печени новорожденного образовывать моноглюкуронид билирубина выше, чем диглюкуронид билирубина) и продолжает повышаться в течение

последующих 4–5 нед, достигая 100% активности взрослых к 1,5-месячному возрасту.

В результате связывания с глюкуроновой кислотой образуется нетоксичный, растворимый в воде, но нерастворимый в жирах и липоидах диглюкуронид билирубина. Затем прямой билирубин при участии определенных белков-переносчиков экскретируется в желчные капилляры в виде диглюкуронида билирубина. Белки-переносчики относят к системе транспортных белков органических анионов белков мультитекарственной резистентности (MRP), обладающих субстратной специфичностью.

Экскреция конъюгированного билирубина

У взрослого человека образовавшийся в печени диглюкуронид билирубина выводится вместе с желчью в просвет кишечника, где под воздействием микрофлоры и кишечных ферментов происходит образование уробилиногена. В небольшом количестве уробилиноген всасывается в тонкой кишке и поступает обратно в печень и затем в желчь в форме различных соединений. Основная часть уробилиногена поступает в толстую кишку, где при участии анаэробной микрофлоры он восстанавливается до стеркобилиногена. Образовавшийся стеркобилиноген окисляется до стеркобилина преимущественно в прямой кишке и выделяется с калом, придавая ему характерный цвет.

У новорожденных в желчь поступает не только диглюкуронид, но и моноглюкуронид билирубина. При этом до 15–20% конъюгированного билирубина может определяться в крови. Это объясняется как незрелостью экскреторных механизмов, так и повышенной проницаемостью межклеточных соединений, обуславливающих поступление компонентов желчи в кровь. Экскреторная функция гепатобили-

арной системы ребенка достигает таковой взрослого человека к 4–6-й неделе.

У взрослых в двенадцатиперстной кишке диглюкуронид билирубина подвергается деконъюгации при участии фермента β -глюкуронидазы и восстанавливается с последующим образованием мезобилирубина и мезобилиногена (уробилиногена). Около 10% билирубина восстанавливается до мезобилиногена во внепеченочных желчных ходах и желчном пузыре. Из тонкой кишки часть образовавшегося мезобилиногена (уробилиногена) резорбируется через кишечную стенку, попадает в воротную вену и током крови переносится в печень, где полностью расщепляется до ди- и трипирролов. Таким образом, в нормальных условиях у здоровых людей мезобилиноген в общий круг кровообращения и мочу не попадает. Основное количество мезобилиногена из тонкой кишки поступает в толстую, где восстанавливается до стеркобилиногена при участии анаэробной микрофлоры. Образовавшийся стеркобилиноген в нижних отделах толстой кишки (в основном в прямой) окисляется до стеркобилина и выделяется с калом. Только небольшая часть стеркобилиногена всасывается из геморроидальных вен, попадает в систему нижней полой вены и в дальнейшем выделяется с мочой (рис. 8 на цветной вклейке). В норме моча взрослого человека содержит следы стеркобилиногена (за сутки выводится около 4 мг).

Процесс экскреции билирубина в желчь у плода и новорожденного имеет особенности. У 16-недельного плода в желчи обнаруживаются только неконъюгированные β -изомеры билирубина. К 20–23-й неделе гестации в желчи преобладают изомеры свободного билирубина IX α в виде конъюгатов с глюкозой и ксилозой. К моменту рождения свободный билирубин экскретируется в желчь исключительно в виде моноглюкуронида. С током желчи билирубин в конечном счете попадает в двенадцатиперстную

кишку, где немедленно подвергается деконъюгации. В двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки свободный билирубин подвергается реабсорбции. Высокая скорость реабсорбции свободного билирубина у новорожденных обусловлена:

- замедленной перистальтикой кишечника;
- отсутствием в первые дни кишечной микрофлоры, превращающей свободный билирубин в мезобилиноген (уробилиноген);
- наличием свободного билирубина в меконии (1 грамм мекония содержит до 1 мг свободного билирубина).

Общая схема образования, конъюгации и экскреции билирубина представлена на рис. 9 на цветной вклейке.

Все перечисленные выше особенности обмена билирубина у детей в первые дни жизни способствуют транзиторному повышению концентрации свободного билирубина в крови новорожденных и возникновению физиологической желтухи.

Общепринятые термины и классификация желтух

Желтуха — визуальное проявление повышения концентрации билирубина в крови. У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л, у недоношенных — более 120 мкмоль/л. В зависимости от причин повышения концентрации билирубина и, соответственно, сроков появления, клинических особенностей и характера течения в клинической практике принято выделять физиологическую и патологические желтухи новорожденных.

Физиологическая желтуха новорожденных является отражением нормального процесса перестройки обмена билирубина в организме ребенка в первые

дни жизни. Желтуха на первой неделе регистрируется у 60–80% здоровых доношенных новорожденных и не требует лечения.

Для физиологической желтухи характерно следующее.

- Удовлетворительное состояние ребенка.
- Нормальные пальпаторные размеры печени, отсутствие признаков увеличения селезенки.
- Отсутствие клинико-лабораторных признаков анемии или полицитемии.
- Появление желтой окраски кожи не ранее 2-х суток (при этом почасовой прирост билирубина в 1-е сутки составляет менее 3,4 мкмоль/л, суммарно за 1-е сутки — менее 85,5 мкмоль/л).
- Максимальная выраженность желтой окраски лица, туловища и конечностей отмечается на 3–4-е сутки; желтуха не распространяется на ладони и стопы.
- Не наблюдается патологических оттенков желтой окраски кожи (серого, зеленоватого, лимонного).
- Нормальная, соответственно возрасту, окраска стула.
- Максимальная концентрация общего билирубина — не более 255 мкмоль/л, концентрация прямого билирубина — не более 34 мкмоль/л.
- Быстрое уменьшение интенсивности и распространенности желтухи после 4-х суток, угасание желтухи к 8–10-м суткам.

Следует помнить, что понятие «физиологическая желтуха» применимо только по отношению к доношенным и поздним недоношенным [гестационный возраст (ГВ) — 37 нед] новорожденным. Любые отклонения от физиологического течения желтухи (ранние сроки появления, высокая скорость нарастания, большая степень выраженности, патологического оттенка кожи и др.) необходимо рассматривать как признаки потенциально опасного заболевания,

требующие углубленного клинико-лабораторного обследования новорожденного.

Гипербилирубинемия. В клинической лабораторной практике термином «гипербилирубинемия» обозначают любое увеличение общей концентрации билирубина в сыворотке или плазме крови сверх нормативных значений. В зависимости от преобладания той или иной фракции билирубина выделяют непрямую гипербилирубинемия, прямую и смешанную. Термин «*непрямая гипербилирубинемия*» используется в тех случаях, когда повышение концентрации билирубина обусловлено преимущественно (более чем на 80%) непрямой фракцией билирубина. Термин «*прямая гипербилирубинемия*» используется в тех случаях, когда повышение концентрации билирубина обусловлено преимущественно (более чем на 50%) прямой фракцией билирубина. В остальных случаях (когда прямая фракция билирубина составляет от 20 до 50% общей концентрации билирубина) правомочно использование термина «*смешанная гипербилирубинемия*».

Термином «*гипербилирубинемия новорожденных*» обозначают клинические состояния, при которых у доношенных и поздних недоношенных (ГВ — 37 нед) отмечается повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови более 256 мкмоль/л. У недоношенных детей, родившихся ранее 35-й недели беременности, этим термином чаще всего обозначают повышение концентрации общего билирубина более 171 мкмоль/л. В клинической практике в качестве синонима термина «*гипербилирубинемия новорожденного*» нередко используется термин «*патологическая желтуха новорожденного*». Однако оба этих термина не являются клиническим диагнозом, и их использование правомочно только до момента выявления конкретной причины патологического повышения концентрации билирубина в крови.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) патологические желтухи новорожденных (Класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде) учитываются в зависимости от основной причины гипербилирубинемии.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (подкласс P55).

- P55.0. Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.
- P55.1. АВ0-изоиммунизация плода и новорожденного.
- P55.8. Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного.
- P55.9. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.

Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом (подкласс P58), не связанным с изоиммунизацией.

- P58.0. Неонатальная желтуха, обусловленная кровоподтеками.
- P58.1. Неонатальная желтуха, обусловленная кровотечением.
- P58.2. Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией.
- P58.3. Неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией.
- P58.4. Неонатальная желтуха, обусловленная лекарственными средствами или токсинами, перешедшими из организма матери или введенными новорожденному.
- P58.5. Неонатальная желтуха, обусловленная заглатыванием материнской крови.
- P58.8. Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными формами чрезмерного гемолиза.
- P58.9. Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная.

Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами (подкласс P59).

- P59.0. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением.
- P59.1. Синдром сгущения желчи.
- P59.2. Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени.
- P59.3. Неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию.
- P59.8. Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами.
- P59.9. Неонатальная желтуха неуточненная.

Желтухи, обусловленные врожденными нарушениями обмена веществ, имеют самостоятельные коды по МКБ-10 (Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ) — рубрики E70—E90, соответствующие названию первичного метаболического нарушения, сопровождающегося гипербилирубинемией.

Специфическое нарушение структуры и функции головного мозга, являющееся осложнением непрямой гипербилирубинемии, носит название *билирубиновой энцефалопатии*, или *ядерной желтухи*. Это осложнение имеет следующие коды по МКБ-10.

- P57.0. Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.
- P57.8. Другие уточненные формы ядерной желтухи.
- P57.9. Ядерная желтуха неуточненная.

Патогенетическая классификация желтух. Исходя из знания ведущих патогенетических механизмов нарушения обмена билирубина все случаи непрямой гипербилирубинемии у новорожденных можно разделить на три основные группы:

- 1) обусловленные повышенной продукцией билирубина;
- 2) обусловленные снижением клиренса;
- 3) обструктивные (механические) желтухи.

В свою очередь в каждой из этих групп можно выделить наследственные и приобретенные желтухи (Шабалов Н.П., 2004–2016; Малич Т.С., 2013).

Раннее распознавание конкретной причины нарушения обмена билирубина позволяет не только прогнозировать течение желтухи, но и эффективно предупреждать осложнения, ассоциированные с гипербилирубинемией.

Методы раннего выявления и прогнозирования развития патологических желтух у новорожденных

Большое значение для прогнозирования развития патологических желтух у новорожденных имеет тщательный *анализ клинико-анамнестических данных*.

В группу высокого риска по развитию непрямой гипербилирубинемии сразу после рождения должны быть выделены новорожденные с:

- клиническими и/или лабораторными признаками гемолитической болезни;
- выраженными признаками морфофункциональной незрелости, в том числе глубоконедоношенные дети;
- множественными подкожными кровоизлияниями и обширными кефалогематомами;
- нуждающиеся в реанимационной и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде, включая детей с врожденными инфекциями и неонатальным сепсисом;
- высоким риском раннего проявления болезней обмена или наследственных гемолитических анемий (отягощенный семейный анамнез или наличие соответствующих лабораторных признаков);

- имеющие в семье других детей с выраженной гипербилирубинемией, требующей лечения в неонатальном периоде.

Клинически важную информацию можно почерпнуть *на основании визуального наблюдения* за временем появления, распространенностью и интенсивностью нарастания желтухи. Раннее появление желтухи (до 24 ч), нарастание после 4-х суток и сохранение более 2 нед свидетельствуют о наличии патологических причин для развития гипербилирубинемии. При этом практически всегда появление желтухи в первые 24 ч свидетельствует о гиперпродукции билирубина, вызванной патологическим гемолизом эритроцитов, а нарастание желтухи после 4-х суток с высокой вероятностью указывает на нарушение конъюгации билирубина в печени и/или его недостаточной экскреции. Дополнительную информацию о патологической природе желтухи может иметь появление лимонного (типично для гемолитической болезни новорожденных), зеленоватого (типично для холестаза) или сероватого (типично для сепсиса) оттенка кожи.

Первоначально желтый цвет приобретает кожа лица и туловища ребенка. Дальнейшее нарастание концентрации билирубина, независимо от причины, приводит к распространению желтухи и окрашиванию кожи конечностей. Увеличение концентрации билирубина более 255–306 мкмоль/л сопровождается окрашиванием ладоней и стоп. Основываясь на этой закономерности, Л.И. Крамер (Kramer L.I.) в 1969 г. предложил выделять пять степеней выраженности желтухи новорожденных, каждой из них соответствует свой диапазон концентрации билирубина в сыворотке крови (рис. 10 на цветной вклейке). Учитывая широкий диапазон концентрации билирубина, при котором желтуха распространяется на 3–5-ю зоны кожи, клиническая оценка степени выраженности желтухи на основе шкалы Крамера

достаточно субъективна и требует подтверждения гипербилирубинемии инструментальными и лабораторными методами. В настоящее время шкала Крамера используется для определения необходимости забора крови на биохимический анализ билирубина у доношенных новорожденных только в тех медицинских организациях, в которых отсутствуют аппараты для чрескожного определения билирубина.

При использовании шкалы Крамера в целях определения показаний к биохимическому исследованию крови на билирубин у доношенных новорожденных следует помнить, что однократная оценка по Крамеру в большинстве случаев не позволяет дифференцировать физиологическую и патологическую желтуху. С этой точки зрения описание во врачебных дневниках желтухи с указанием кожных зон по Крамеру помогает более точно определить показания к биохимическому исследованию крови. Вместе с тем в случае раннего появления и быстрого нарастания желтухи (табл. 1) анализ крови на билирубин берут независимо от оценки распространенности желтого окрашивания кожи по Крамеру. В этих случаях безотлагательно, еще до получения результатов биохимического исследования крови, должна быть начата фототерапия.

Таблица 1. Критерии потенциально опасной желтухи

| Время жизни, ч | Локализация |
|----------------|-----------------|
| 24 | Любая |
| 24–48 | Конечности |
| >48 | Стопы, запястья |

Наличие желтого окрашивания только лица и туловища на 3–4-е сутки, как правило, свидетельствует о невысокой концентрации билирубина в крови. Распространение желтухи на 4-ю и 5-ю кожные зоны позволяет с высокой вероятностью предполагать на-

личие гипербилирубинемии. Однако при ранней выписке новорожденных из акушерского стационара оценка желтухи по Крамеру не позволяет прогнозировать возможность ее дальнейшего нарастания. Кроме того, шкалу Крамера нельзя применять у недоношенных и новорожденных с дефицитом массы тела.

Чрескожное измерение уровня билирубина у новорожденных

Более объективным методом оценки скорости и степени накопления билирубина в коже ребенка, чем визуальная оценка, является чрескожное измерение отраженного от кожи и подкожных тканей света с помощью специальных приборов.

В настоящее время для чрескожного измерения билирубина у новорожденных в РФ используются приборы как отечественного, так и зарубежного производства («Билитест», производство «Техномедика», Россия; билирубинометры JM-103, JM-105, производство Draeger Medical Systems, США; BiliCheck, производство Philips, Нидерланды, и др.). Использование каждого из вышеперечисленных приборов имеет свои особенности, поэтому чрескожное измерение билирубина должно выполняться в строгом соответствии с инструкцией по эксплуатации (рис. 11, а-г на цветной вклейке).

Общим для всех приборов является то, что в диапазоне концентраций общего билирубина от 100 до 270 мкмоль/л отмечается прямая линейная зависимость между показателями содержания билирубина в коже и сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных ГВ >35 нед. При определении чрескожными анализаторами концентраций билирубина более 255 мкмоль/л линейная зависимость между содержанием билирубина в коже и сыворотке крови уменьшается, что требует перепроверки уровня билирубинемии стандартными лабораторными методами.

Особенности и ограничения чрескожного измерения уровня билирубина, не зависящие от конструкции прибора, следующие.

- Исследование уровня билирубина чрескожным методом показано всем доношенным новорожденным с желтухой независимо от степени ее выраженности.
- Измерение уровня билирубина должно проводиться только в области лба и/или грудины. Для определения показаний к повторному измерению или срочному определению концентрации билирубина в крови стандартными лабораторными методами могут быть использованы процентильные кривые V.K. Bhutani. и соавт.

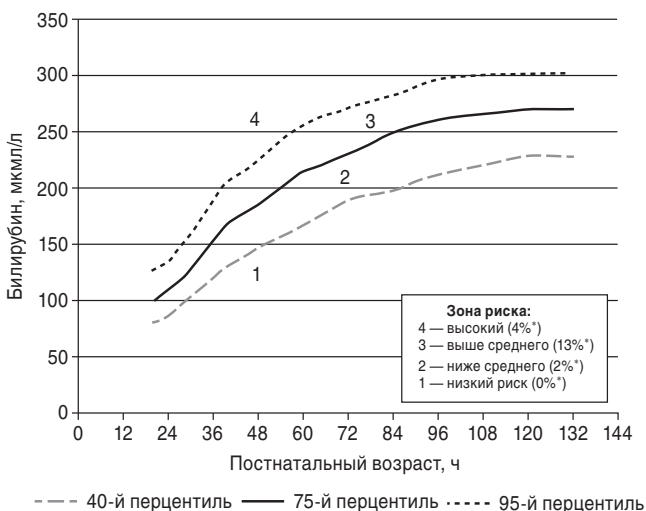
Следует помнить, что данный метод измерения билирубина не может быть использован после начала фототерапии.

Процентильные кривые уровня билирубина в крови, измеренного чрескожным методом у доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ — 35–37 нед), предназначенные для определения степени риска развития патологической гипербилирубинемии, представлены на рис. 12.

При ранней выписке новорожденного из акушерского стационара целесообразно воспользоваться алгоритмом, представленным на рис. 13.

Рациональное использование приборов для чрескожного измерения билирубина у новорожденных в условиях акушерского стационара позволяет:

- 1) уменьшить неоправданно широкое использование забора крови на билирубин у доношенных новорожденных;
- 2) более объективно выделять среди клинически здоровых новорожденных группу риска по развитию непрямой патологической гипербилирубинемии и целенаправленно проводить лабораторное исследование крови на билирубин;



* Вероятность отсроченного развития клинически значимой гипербилирубинемии (Bhutani // Pediatrics. 1999).

Рис. 12. Процентильные кривые уровня билирубина в крови, измеренного чрескожным методом у доношенных и поздних недоношенных детей (ГВ — 35–37 нед) (Bhutani V.K. et al., 1999)

- 3) предотвращать раннюю выписку домой новорожденных, у которых имеется потенциальный риск отсроченного развития билирубиновой энцефалопатии.

Особенности использования приборов для чрескожного измерения билирубина у недоношенных детей

Несмотря на то что в последнее десятилетие опубликован ряд научно-исследовательских работ, продемонстрировавших перспективность использования метода у недоношенных детей (ГВ — 28–34 нед) (уровень доказательности C), к настоящему времени не накоплено достаточного количества клиниче-

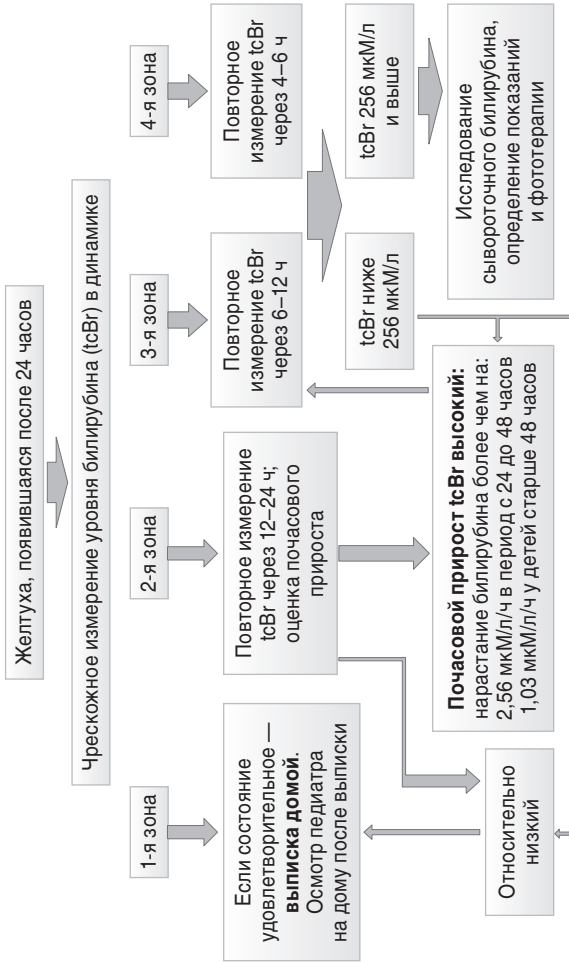


Рис. 13. Алгоритм использования чрескожного измерения билирубина при ранней выписке новорожденного из акушерского стационара

ских данных, позволяющих рекомендовать рутинное чрескожное измерение билирубина у недоношенных детей, за исключением группы поздних недоношенных (ГВ — >35 нед). При этом подходы к использованию метода практически ничем не отличаются от описанных выше для доношенных новорожденных.

Роль лабораторных методов измерения концентрации билирубина в крови у новорожденных

Своевременное измерение концентрации билирубина в крови у новорожденных имеет ключевое значение для определения медицинской тактики ведения при подозрении на патологическую желтуху. Несмотря на то что нейротоксическим действием обладает в основном непрямая фракция билирубина, лечебная стратегия на первой неделе, независимо от причины и характера развития желтухи, строится исходя из абсолютных значений общего билирубина в крови, а не его отдельных фракций.

Стандартное лабораторное исследование концентрации билирубина в крови показано:

- всем недоношенным детям (ГВ — <35 нед) с желтухой;
- всем новорожденным, у которых желтуха появилась в первые 24 ч;
- новорожденным с признаками гемолитической болезни или другими известными факторами риска развития патологической желтухи;
- доношенным и поздним недоношенным детям, если уровень билирубина, определенный транскутанным методом, составил:
 - более 140 мкмоль/л в возрасте 24–48 ч;
 - более 200 мкмоль/л в возрасте 48–72 ч;
 - более 250 мкмоль/л в возрасте старше 72 ч;
- всем детям, получающим фототерапию (с интервалом 12–24 ч).

Особенности лабораторного определения билирубина в крови

В настоящее время для определения уровня общего билирубина в плазме или сыворотке крови применяются разнообразные лабораторные методы. В большинстве случаев измерение концентрации билирубина в крови выполняют либо биохимическими методами (в основном с диазокрасителями), либо методами прямого фотометрирования плазмы (с разведением или без разведения).

В целях уменьшения объема исследуемой крови внедрено измерение оптической плотности плазмы капиллярной крови (так называемый микрометод), забор крови проводится в стеклянный капилляр без дозирования, внутренний объем которого составляет примерно 30 мкл. Плазма для фотометрирования получается непосредственно в капилляре на любой гематокритной центрифуге. Недостатком метода является невозможность определения фракции билирубина, а также существенное снижение точности измерения при выраженном гемолизе. Данный метод может использоваться для скрининга детей группы риска в случаях, когда невозможно использовать приборы для чрескожного определения, в целях снижения частоты забора большего объема крови на стандартное биохимическое исследование. Однако он не может заменять стандартный биохимический метод при выборе и обосновании методов интенсивной терапии непрямой (патологической) гипербилирубинемии. Его можно рассматривать в качестве вспомогательного метода лабораторного контроля за эффективностью фототерапии у детей (преимущественно недоношенных) с концентрацией билирубина в крови менее 280 мкмоль/л. Однако в случаях, когда определяются более высокие концентрации и при любых формах гемолитической болезни новорожденного, лабораторный контроль

за эффективностью лечения должен осуществляться стандартными биохимическими методами определения билирубина в сыворотке крови.

Сопоставление точности измерения общего билирубина в плазме капиллярной крови портативными анализаторами и автоматическими биохимическими анализаторами, в которых используется биохимический метод Йендрашика, свидетельствует о сопоставимости результатов до достижения максимальной концентрации билирубина в крови 280 мкмоль/л. Для точного определения более высоких концентраций или проверки спорных результатов исследования (например, при явном несоответствии между клинической картиной и концентрацией билирубина в крови, измеренной путем прямой фотометрии) должно проводиться стандартное биохимическое исследование с диазокрасителями.

Клинико-лабораторная характеристика патологических желтух новорожденных с преобладанием непрямой гипербилирубинемии

По ведущим патогенетическим механизмам все случаи патологических желтух с преобладанием непрямой гипербилирубинемии у новорожденных можно разделить на четыре группы:

- 1) обусловленные увеличением скорости продукции билирубина;
- 2) обусловленные замедлением конъюгации билирубина в печени;
- 3) обусловленные повышением реабсорбции билирубина из кишечника;
- 4) обусловленные комбинированным действием вышеперечисленных факторов. Наиболее вероятные причины таких желтух перечислены в табл. 2.

Таблица 2. Основные причины не прямой патологической гипербилирубинемии у новорожденных

| Гиперпродукция билирубина |
|--|
| <p>1. Гемолиз эритроцитов.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гемолитическая болезнь новорожденных (по Rh-фактору, системе ABO, редким факторам). • Структурные нарушения эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Эритроцитарные ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, пируваткиназы, гексокиназы). • Гемоглобинопатии: дефекты структуры (серповидноклеточная анемия и др.) и синтеза глобина (талассемия) или гема (порфиринаemia). • Лекарственный гемолиз (передозировка витамина К и др.). |
| <p>2. Обширные кровоизлияния (кефалогематомы, субдуральные гематомы и внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния во внутренние органы, кожу)</p> |
| <p>3. Полицитемия</p> |
| Нарушение конъюгации билирубина |
| <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Жильбера. • Синдром Криглера–Найяра I и II типа. • Желтуха, обусловленная составом женского молока (синдром Люцея–Дрискола). • Диабетическая фетопатия. • Желтуха, вызванная исключительно грудным вскармливанием. • Желтуха, связанная с составом грудного молока. • Гипотиреоз |
| Повышение кишечной реабсорбции |
| <p>Обструкция желудочно-кишечного тракта или кишечная непроходимость (при пилоростенозе, атрезиях кишечника, болезни Гиршпрунга, меконииальном илеусе или меконииальной пробке), парез кишечника</p> |
| Непрямая гипербилирубинемия смешанного генеза |
| <p>Ранний и поздний неонатальный сепсис. Врожденные инфекции различной этиологии (листериоз, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, гепатит В, герпес, сифилис и др.). Глубокая степень недоношенности (выраженная морфофункциональная незрелость организма) ребенка</p> |