

Т.В. Калугина, Я.Б. Бейкин,  
М.М. Фадеева, М.Н. Сбитнева  
*Уральская государственная  
медицинская академия,  
Центр лабораторной диагностики*

## **ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

У детей в периоде новорожденности принято различать физиологическую и патологическую гипербилирубинемию (желтуху). Физиологическая гипербилирубинемия регистрируется у 60 % доношенных и 80 % недоношенных новорожденных как следствие повышенного распада фетального гемоглобина и транзиторной недостаточности глюкуронилтрансферазы, обеспечивающей конъюгацию непрямого билирубина, а также повышенным поступлением непрямого билирубина (НБ) из кишечника за счет высокой активности  $\beta$ -глюкуронидазы в стенке кишечника и сброса крови в нижнюю полую вену, минуя печень [1]. Физиологическая желтуха появляется, как правило, в конце 2-х – начале 3-х суток жизни, достигает своего пика (140–160 ммоль/л) у доношенных детей на 5-е, у недоношенных (180 ммоль/л) – на 7-е сутки жизни. Средняя продолжительность физиологической желтухи составляет 7–10 дней у доношенных и 10–14 дней – у недоношенных новорожденных [2].

О патологической гипербилирубинемии (ПГБ) говорят, если она регистрируется: а) в сроки, не соответствующие ее появлению; б) если уровень билирубина превышает допустимые значения независимо от сроков развития; в) если длительность желтухи не укладывается в декретированные сроки [3].

В последнее время наблюдается рост числа новорожденных с ПГБ. Только за 2004 год уровень детей с патологической гипербилирубинемией по г. Екатеринбург составил 122 ‰.

Опасность длительного сохранения высокого уровня непрямого билирубина связана с его отрицательным действием на клетки головного мозга, что может привести как в ближайшие, так и в отдаленные сроки к тяжелым нарушениям функций ЦНС.

**Целью проведенного исследования** явилось определение основных причин, способствующих развитию ПГБ у новорожденных, оценка методов ее терапии и возможности ее профилактики.

#### **Материалы и методы**

Под наблюдением находилось 187 детей, поступивших в клинику с симптомом желтухи. С учетом возраста на момент поступления больные были разделены на четыре группы. Первая группа включала в себя 91 новорожденного, которые были госпитализированы в стационар на 1–2-й неделях жизни. Гипербилирубинемия у них диагностирована как патологическая, т. к. уровень билирубина превышал предельно допустимые показатели. Вторую группу составили 46 детей, которые поступили на 3-й неделе, третью группу – 25 больных, поступивших на 4-й неделе и четвертую группу – 25 человек, поступивших на 5–6-й неделях жизни. Гипербилирубинемия признана у детей II–IV групп патологической, т. к. ее длительность превышала допустимые сроки, несмотря на проводимую симптоматическую терапию на догоспитальном этапе. Доношенных новорожденных в I гр. было 57,0 %, во II гр. – 73,9 %, в III гр. – 72,0 %, в IV гр. – 76,0 %. Процент детей с СЗВУРП по группам существенно не отличался и составил 28,6, 23,9, 24,0 и 24,0 % соответственно. Новорожденные с различной степенью недоношенности преобладали в I группе больных (14,3 %), значительно реже регистрировались во II (2,2 %) и III (4,0 %) группах. В IV гр. недоношенных детей не зарегистрировано. Преимущественно дети находились на грудном вскармливании. Искусственное вскармливание получали 24,6 % больных. Лабораторные исследования включали определение основных биохимических показателей (общий билирубин и его фракции, общий белок, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы) на момент поступления в стационар и после проведенного лечения. ПЦР- и ИФА-диагностика TORCH-ассоциированных инфекций была проведена у 49 и 72 новорожденных соответственно. Ультразвуковое исследование печени выполнено у 75 детей. Новорожденным с гнойно-воспалительными заболеваниями проведено бактериологическое исследование очагов инфекции. Эффективность проводимой терапии оценивали по длительности основных клинико-лабораторных показателей.

Анализируя предшествующий социально-биологический, соматический, акушерско-гинекологический анамнез матерей, а также течение настоящей беременности, мы, с учетом балльной оценки [4], выделили группы «низкого» (от 0 до 5), «среднего» (от 6 до 10) и «высокого» (11 и выше) риска по неблагоприятному воздействию на плод и формированию фонового состояния для развития различных патологических процессов, в том числе ПГБ. В первой группе дети, рожденные от матерей с «низким риском», составили 7,1 %, во второй – 13,3, в третьей – 4,0, в четвертой – 8,3 %. Детей от матерей со «средним риском» насчитывалось в первой группе – 30,6 %, во второй группе – 51,1, в третьей группе – 52,0, в четвертой – 50,0 %; от матерей с «высоким риском» – 62,3, 35,6, 44,0 и 41,7 % соответственно. Среди факторов риска во всех группах чаще всего регистрировались гестоз, кольпит или бактериальный вагиноз во время беременности, наличие маркеров TORCH-ассоциированных инфекций и ИППП (табл. 1).

Таблица 1

Анамнез матерей новорожденных с ПГБ

Группы больных	I гр. (n = 91)	II гр. (n = 46)	III гр. (n = 25)	IV гр. (n = 25)
Социально-биологические факторы	12,9 %	13,3 %	36,0 %	25,0 %
Анемия	47,1 %	48,9 %	24,0 %	45,8 %
Заболевания почек	20,0 %	8,9 %	8,0 %	33,3 %
Многоводие	11,7 %	4,4 %	–	–
Гестоз	51,8 %	55,6 %	56,0 %	62,5 %
Угроза прерывания	31,7 %	51,1 %	48,0 %	33,3 %
ФГН	29,4 %	–	–	12,5 %
Кольпит или бак. вагиноз во время беременности	44,7 %	24,4 %	37,5 %	66,7 %
Маркеры TORCH-инфекций и ИППП	62,3 %	37,8 %	48,0 %	54,2 %

### Полученные результаты и их обсуждение

Желтуха у всех больных появлялась на 2-е или 3-е сутки жизни в виде окрашивания кожного покрова от бледно-желтого до лимонно-желтого цвета, что зависело от уровня общего (непрямого) билирубина. Окраска кала и мочи за время всего

периода наблюдения не изменялась. В I группе ИВЗ (конъюнктивит, омфалит, везикулопустулез, энтероколит) имели место у 38,5 % новорожденных. Среди возбудителей наиболее часто выделялись золотистый и эпидермальный стафилококки с гемолитическими свойствами (37,1 %). Грамотрицательная условно-патогенная флора была обнаружена у 14,3 % больных. У 48,6 % детей возбудитель не идентифицирован. У 7 новорожденных диагностирована врожденная CMV-инфекция по результатам обнаружения вируса в моче методом ПЦР-диагностики. Определение высоких титров специфических IgG особого значения не имело, т. к. отражало уровень материнских антител. IgM не выявлены ни у одного больного. У 12,1 % детей диагностирован поверхностный или системный кандидоз, у 41,7 % пациентов очагов инфекции не выявлено, но отмечался перинатальный контакт по сифилису или по В20.

Средний показатель общего билирубина, представленного только непрямой фракцией, составил  $256,8 \pm 18,4$  ммоль/л. Показатели билирубина имели достаточно широкий разброс. Уровень билирубина от 170 до 200 наблюдался у 12,1 %, от 201 до 300 – у 69,2 %, свыше 300 ммоль/л – у 18,7 % детей. Параллельно с высоким уровнем билирубина у 49,4 % больных имела место гипопротейнемия (уровень общего белка ниже 55 г/л), у 17,6 % – повышение активности аланинтрансферазы (АлТ), у 13,2 % – повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ). ПГБ сопровождалась развитием гепатомегалии у 27,8 % и появлением диффузных изменений в паренхиме печени по данным УЗИ – у 5,6 % детей.

Среди новорожденных с уровнем билирубина выше 300 ммоль/л (19 человек) недоношенные дети и дети с СЗВУР составили чуть меньше половины (47,4 %), матери из группы «высокого риска» – 77,8 %, причем преобладали факторы, создающие угрозу ante- и интранатального инфицирования плода и новорожденного (кольпит у 83,2 %, маркеры TORCH- комплекса и ИППП у 47,4 %).

На фоне проводимой терапии купирование желтухи клинически отмечено у 69,2 %, снижение уровня билирубина до нормальных показателей – у 11,8 %, снижение показателей в 2–4 раза от исходного уровня – у 88,2 % детей. Средние показатели билирубина при выписке составили  $87,4 \pm 6,2$  ммоль/л.

У новорожденных во II группе CMV-инфекция выявлена у 3 детей, ОРВИ – у 23,9 %, инфекционный энтероколит – у

69,5 % больных. Среди возбудителей присутствовала как грамотрицательная (46,7 %), так и грамположительная (37,5 %) условно-патогенная флора. Этиология энтероколита осталась не расшифрованной у 25 % пациентов.

Средний показатель билирубина при поступлении составил  $158 \pm 12,7$  ммоль/л. Показатели билирубина от 80 до 100 наблюдались у 26,1 %, от 101 до 200 – у 43,5 %, от 201 до 300 ммоль/л – у 30,4 % новорожденных. Показатели билирубина выше 300 ммоль/л среди новорожденных этой группы и во всех последующих не зарегистрированы. Нарушение пигментного обмена сочеталось с развитием гипопроteinемии у 43,5 %, увеличением активности АлТ – у 26,1 %, ЩФ – у 39,1 %, появлением гепатомегалии – у 33,3 %, сопровождалось диффузными изменениями паренхимы печени по данным УЗИ у 26,7 % детей.

После курса терапии желтуха не определялась у 89,1 % новорожденных. Снижение уровня билирубина до нормы имело место у 13,5 %, снижение уровня билирубина в 2–4 раза – у 75,7 % детей. И только у 3 пациентов показатели билирубина в динамике практически не изменились. Средний уровень билирубина при выписке составил  $59,9 \pm 6,1$  ммоль/л.

Среди детей в III группе СМV-инфекция была диагностирована у 3 новорожденных, инфекционный энтероколит – у 88 % детей. Спектр возбудителей характеризовался преобладанием грамотрицательной условно-патогенной флоры (54,5 %), кокковая флора составила только 13,6 %, более чем у 1/3 больных возбудитель не выделен (36,4 %). Средний уровень билирубина при поступлении в стационар составил  $123,6 \pm 12,6$  ммоль/л. Уровень билирубина от 80 до 100 отмечался у 44,0 %, от 101 до 200 – у 48,0 %, от 202 до 300 ммоль/л – у 8,0 %. ПГБ сопровождалась развитием гипопроteinемии у 72,0 %, повышением активности АлТ – у 24,0 %, активности ЩФ – у 32,0 %, увеличением печени – у 38,5 %, диффузными изменениями паренхимы печени по УЗИ – у 7,7 % больных.

После лечения желтуха клинически не определялась у 88,0 % новорожденных. Снижение билирубина до нормы произошло у 47,6 %, снижение показателей в 2–4 раза – у 52,4 % детей. Средний уровень билирубина к моменту выписки составил  $45,9 \pm 4,3$  ммоль/л.

В четвертой группе у всех больных диагностирован инфекционный энтероколит, возбудителями которого у 12,0 % детей явился золотистый стафилококк, у 16,0 % – клебсиелла пневмония, у 12,0 % – кишечная палочка с гемолитическими свойствами, у 24,0 % больных – другие представители условнопатогенной грамотрицательной флоры. У 36,0 % детей этиологию энтероколита уточнить не удалось.

Средний показатель билирубина при первичном исследовании составил  $145,3 \pm 17,1$  ммоль/л, процент детей с уровнем билирубина от 80 до 100 – 24 %, от 101 до 200 – 64,0 %, от 201 до 300 – 12,0 %. Дополнительно в данной группе отмечалось снижение общего белка у 48,0 % больных, повышение активности АлТ – у 16,0 %, активности ЩФ – у 32,0 %, увеличение размеров печени и диффузное изменение ее паренхимы – у 46,2 и у 23,1 % детей соответственно. Положительный эффект от лечения в виде исчезновения желтухи клинически отмечен у 64,0 % пациентов, у 20,0 % больных показатели билирубина пришли к норме. У остальных детей (80,0 %) наблюдалось снижение данного показателя в 2–4 раза, а средний уровень билирубина не превышал  $51,4 \pm 4,4$  ммоль/л.

При сопоставлении клинико-лабораторных показателей в изучаемых группах больных отмечено, что уровень билирубина выше 200 ммоль/л достоверно чаще регистрировался среди недоношенных детей и новорожденных с СЗВУР, число которых было наибольшим среди больных, поступивших в стационар на 1–2-й неделях жизни. Следует отметить, что уровень гипербилирубинемии не коррелировал с развитием других патологических синдромов со стороны печени: мезинхимально-воспалительным, синдромом цитолиза и холестаза. В то же время, чем длительнее сохранялась гипербилирубинемия, тем у большего числа больных отмечалось снижение белка, увеличение активности ЩФ, увеличение печени.

Терапия ПГБ направлена на улучшение дезинтоксикационной, конъюгационной и экскреторной функции печени. К числу наиболее часто и давно применяемых методов относятся инфузионная терапия, фототерапия и назначение фенобарбитала [5]. В последние годы для лечения ПГБ стали использовать гепатопротекторы, энтеросорбенты и холеретики.

Учитывая, что практически у всех больных имел место инфекционный процесс, базисная терапия включала обязательное назначение этиотропных препаратов и инфузионной терапии, в которой в качестве основного раствора использовалась 10%-я глюкоза. На фоне базисной терапии было использовано несколько схем коррекции ПГБ.

Шести новорожденным параллельно с базисной терапией была проведена фототерапия. Купирование желтухи в сроке от 7 до 10 дней получено клинически только у 2 больных. Уровень билирубина снизился в среднем в 2 раза, но нормализации показателей не достигнуто ни у одного ребенка.

В группе детей (31 человек), получивших наряду с фототерапией фенобарбитал клинический эффект получен у 58,1 %, при этом уровень билирубина в динамике снизился в 2,4 раза, а у 16,1 % больных показатели билирубина соответствовали нормативным.

В группе детей (24 человека), которым совместно с фототерапией и фенобарбиталом назначали гепатопротекторы, клинический эффект отмечен у 75,0 % новорожденных, показатели билирубина снизились в 2,7 раза, а у 8,3 % детей они достигли нормального уровня. Следует подчеркнуть, что фототерапию изолировано или в сочетании с другими препаратами преимущественно получали дети первых 2 недель жизни (90,2 %).

Детям старше 2-недельного возраста на фоне базисной терапии назначали люминал в комбинации с энтеросорбентами (39 человек) или с гепатопротекторами (44 человека). В случае использования энтеросорбентов клинический эффект получен у 84,6 % детей, уровень билирубина снижался в среднем в 2 раза, больше чем у четверти больных показатели билирубина приходили к норме (25,6 %). При сочетании с гепатопротекторами купирование желтухи отмечалось у 79,5 %, снижение уровня билирубина до нормы – у 29,8 % больных. У остальных пациентов уровень билирубина снижался в среднем в 2,4 раза.

Таким образом, основным фактором, определяющим длительность гипербилирубинемии у детей старше двухнедельного возраста, можно считать наличие инфекционного процесса. Косвенным доказательством служит отсутствие клинико-лабораторного эффекта от проводимой терапии на догоспиталь-

ном этапе с использованием тех же препаратов, что и в стационаре (гепатопротекторы, энтеросорбенты, фенобарбитал), но без лечения основного заболевания – бактериальной или вирусной инфекции (антибактериальная, противовирусная, дезинтоксикационная терапия). У детей первых двух недель жизни в развитии ПГБ имеют значение факторы, действующие на плод внутриутробно и негативно влияющие на основные функции печени, в частности перинатальный контакт по сифилису и по В20.

Новорожденным, родившимся от матерей из группы «высокого риска» (11 баллов и выше), особенно с недоношенностью и СЗВУРП, целесообразно с первых дней появления физиологической желтухи профилактически проводить фототерапию.

#### Список литературы

1. *Шабалин Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалин. – СПб., 1996. – Т. 1. – 113 с.
2. *Болезни плода и новорожденного: руководство по педиатрии* / Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. – М.: Медицина, 1987. – С. 225.
3. *Неонатология: руководство для врачей* / Под редакцией В.В. Гаврюшина, К.А. Сотниковой. – Л.: Медицина, 1985. – С. 228–230.
4. *Таболин В.А.* Справочник неонатолога / Под ред. В.А. Таболина, Н.П. Шабалина. – Л.: Медицина, 1984. – С. 12–14.
5. *Алажилль Д.* Заболевания печени и желчных путей / Под ред. Д. Алажилль, М. Одьер. – М.: Медицина, 1982. – С. 51–55.

А.Н. Харитонов, Н.М. Башкова,  
Ю.В. Шешукова, Н.Е. Ганебная,  
В.А. Смирнова  
МУ «Городской центр  
медицинской профилактики»

#### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В ЛПУ г. ЕКАТЕРИНБУРГА

Ежегодно в РФ возникает 2–2,5 млн случаев внутрибольничных инфекций (ВБИ), официально регистрируется 30–40