

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Кафедра НЕОНАТОЛОГИИ

Лекция №2

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЖЕЛТУХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ташкент - 2004

План :

1. Общая характеристика желтух новорожденных.
2. Особенности патологических желтух.
3. Дифференциальная диагностика желтух при различных заболеваниях и патологических синдромах.
4. Данные используемые при дифференциальной диагностике желтух новорожденных.

1. Общая характеристика желтух новорожденных.

В настоящее время известно более 50 типов различных неонатальных желтух. Классификация желтух по патогенезу и по виду билирубина, определяемого в крови ребенка представлена в учебниках неонатологии Н.П.Шабалова (1997). Однако для дифференциальной диагностики удобно пользоваться разграничением желтух на 3 большие группы:

1. гемолитические
2. конъюгационные
3. холестатические

Последние в свою очередь подразделяют на паренхиматозные и механические.(А.И.Хазанов, 1987).

В основе патогенеза гемолитических желтух лежат процессы гемолиза. К этой группе желтух относятся эритро- и гемоглобинопатии, гемолитическая болезнь, лекарственный гемолиз, кровоизлияния в мозг, синдром заглоченной крови, полицитемия. Все сопровождаются повышенной продукцией непрямого билирубина, а в клинике характерна анемия и наличие неврологической симптоматики.

В основе конъюгационных желтух лежит нарушение процессов конъюгации. Они также сопровождаются ростом и преобладанием непрямого

билирубина. В клинике характерно отсутствие признаков анемии, наличие неврологической симптоматики. К этой группе относятся наследственные заболевания: болезнь Жильберта, синдром Криглера - Наджара, дефициты гормонов (гипотериоз), недоношенность и др., т.е. все те состояния, когда превращение непрямого билирубина в прямой под надзором глюкуронилтрансферазы становится невозможным, либо происходит в мизерных количествах.

К холестатическим желтухам относятся связанные с нарушениями в паренхиме печени (токсические, инфекционные гепатиты и др.) и с обструкцией желчевыводящих путей. Для них характерно: отсутствие анемии, холестатический синдром, преобладание прямого билирубина, возможна гепатоспленомегалия.

Среднее содержание уровня билирубина в пуповинной крови в первые сутки жизни по системе СИ 23,1 мкмоль/л (9-50 мкмоль/л) в возрасте от 1 мес до 14 лет- 3,4-13,7 мкмоль/л. После перевязки пуповины уровень билирубина в крови начинает нарастать. При повышении уровня билирубина у доношенных детей более 70-85 мкмоль/л, а у недоношенных более 120 мкмоль/л развивается видимая желтуха. Для объективной оценки наличия желтухи осмотр ребенка необходимо проводить при естественном освещении. Желтушную окраску кожи может давать не только билирубин, но и продукты его обмена (пирролы, биливердин) и желтушность может иметь самые различные оттенки. На первом этапе дифференциальной диагностики желтух новорожденных следует установить имеет ли место в каждом конкретном случае физиологическая желтуха, или же это патологическая желтуха. Диагноз физиологическая желтуха является исключением патологических желтух.

Для того чтобы сделать этот первый шаг в диагностике необходимо знать особенности патологических желтух.

2. Особенности патологических желтух.

Для патологических желтух характерно :

1. Имеются при рождении и появляются в первые сутки или на 2 неделе жизни;
2. Длятся более 7-10 дней у доношенных и 10 -14 дней у недоношенных;
3. Появление желтухи после 4 дня жизни и ее усиление;
4. Протекает волнообразно (желтизна кожных покровов и слизистых нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения) ;
5. Темп прироста билирубина непрямого более 5 мкмоль/л/час или 85 мкмоль/л/сут.
6. Уровень НБ в сыворотке пуповинной крови более 60 мкмоль/л или 85 мкмоль/л в первые 12 часов жизни, 17 мкмоль/л на 2 сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 205-222 мкмоль/л ;
7. Максимальный уровень билирубина прямого более 25 мкмоль/л.

Дифференциация желтух новорожденных

Основным дифференциально-диагностическим критерием является время появления желтухи:

1. Если желтуха появилась при рождении или в первые минуты жизни, то это может быть гемолитический процесс вследствие резус-конфликта или несовместимости по АВО или другим антигенным системам. О гемолизе свидетельствуют следующие признаки: почасовой прирост билирубина более 5 мкмоль/л/час преобладание непрямого билирубина на прямым, ретикулоцитоз

более 50%, Hb меньше 160 г/л, гепатоспленомегалия. Иногда причиной гемолиза могут быть: врожденный сфероцитоз, недостаточность δ -фосфатдегидрогеназы, некоторые ВУИ (цитомегалия краснуха, герпес, токсоплазмоз, др.), сепсис. Кроме этого к гемолизу может привести прием в больших количествах некоторых лекарственных препаратов во время беременности: витамин К, нитрофураны, салицилаты, сульфаниламиды и др. Следует не забывать также что развивающаяся анемия в первые минуты жизни ребенка может быть связана с потерей крови через плаценту.

2. У большинства новорожденных желтуха развивающаяся на 2-3 день жизни при общем удовлетворительном состоянии свидетельствует о физиологической. В эти же дни может проявиться и желтуха Криглера-Наджара.

3. Появление желтухи на 3 день жизни может быть связана:

1) с обширными кровоизлияниями (кефелогематома, внутричерепные кровоизлияния ; 2) с гормональными нарушениями (гипотериоз, диабетическая фетопатия); 3) с атрезиями и пороками развития желчевыводящих путей; 4) с нарушениями обмена (галактоземия, муковисцидоз); с врожденными и приобретенными инфекциями (внутриутробный гепатит, сепсис, пиелонефрит и др.); с приемом лекарственных препаратов, от материнского молока.

4. Появление желтухи через неделю после рождения может быть связано с сепсисом, пороками развития желчевыводящих путей, болезнью Минковского-Шоффара, с эритро- и гемоглобинопатиями, гипотериозом и при желтухе от материнского молока.

5. Сохранение желтухи в течение 3-4 недель и больше чаще бывает связано с повышением уровня прямого билирубина. Такая желтуха часто возникает при пороках развития желчевыводящих путей (атрезии), гепатитах и при синдроме сгущения желчи.

Дифференциальный диагноз желтух

с повышением в крови непрямого билирубина

У недоношенных желтуху, которая появляется на 2-3 день жизни и уровень билирубина в дни максимальной концентрации не превышает 196 мкмоль/л и длится не больше 3 недель, следует рассматривать как конъюгационную, обусловленную временной незрелостью ГТСП.

При быстром нарастании билирубина в первые дни жизни при гипербилирубинемии свыше 256 мкмоль/л и при затяжном течении желтухи исключаются гемолитические заболевания, а при отсутствии уточняется генез конъюгационной желтухи.

Диагноз ГБН по резус-фактору и системе АВО обычно не представляет особых затруднений, т.к. их легко подтвердить определением антител в крови матери.

Пример. Реб. В., возраст 12 дней от VI беременности закончилась самопроизвольным аборт, ребенок от II беременности, умер в возрасте 3 дней, реб. от III беременности родился желтушным и умер в возрасте 1 мес. от малокровия. Во время последней беременности при первом посещении женской консультации установлено, что у матери O(I) группа крови, резус отрицательная, содержание резус-антител в титре 1:32. Во время беременности получила два курса комплексного профилактического лечения гемолитической болезни. Однако титр антител перед родами повысился до 1:62. У отца B(III) группа крови резус положительная. Родился мальчик массой 3400 г., рост 52, резус положительный, группа крови A(II) Околоплодные воды были чистые, печень + 4 см, селезенка +3 см. Уровень непрямого билирубина 209 мг/%. Ребенок переведен в детскую клинику с диагнозом гемолитической болезни новорожденных, желтушная форма.

Сложнее обстоит дело с диагностикой эритроцитарных энзимопатий и наследственного микросфероцитоза. Во-первых, исследование энзимов в эритроцитах в роддоме как правило не проводится. Во-вторых, эти заболевания в периоде новорожденности чаще протекают стерто. В-третьих, все гемолитические желтухи у недоношенных в первые недели жизни развиваются на фоне конъюгационной желтухи, что так же смазывает их клинику. Поэтому неиммунные гемолитические заболевания в этот период нередко остаются нераспознанными и проходят под диагнозом пролонгированной желтухи новорожденных. Подозрение на эритроцитарные энзимопатии и наследственный микросфероцитоз должно возникнуть, когда у ребенка с гипербилирубинемией и пролонгированной желтухой совместимого с матерью по резус фактору и группы крови, рано развивается анемия в сочетании с высоким ретикулоцитозом. При этом важно уточнить, не наблюдались ли эти заболевания у ближайших родственников. Ошибки в диагностике могут наблюдаться при сочетании конъюгационной гипербилирубинемии с ранней анемией. В отличие от гемолитических желтух конъюгационные не сопровождаются анемизацией и прогрессирующим ретикулоцитозом. Если ребенок рождается с низким уровнем гемоглобина и уменьшенным количеством эритроцитов (фетоплацентарная кровопотеря, внутриутробная инфекция, анемия беременной), то в последующие дни при отсутствии ГБН обычно наблюдается стабилизация показателей красной крови и анемия прогрессирует.

Патологическая гипербилирубинемия при исключении гемолитической желтухи может быть обусловлена внутриутробной инфекцией, тяжелой гипоксией или приемом матерью в последние месяцы беременности токсических медикаментов.

При пролонгированной желтухе у детей находящиеся на грудном вскармливании, исключается прегнандиоловая и подобные ей желтухи: ребенок на несколько дней переводится на питание искусственными смесями. Снижение уровня билирубина в крови после отмены материнского молока и повторное повышение его концентрации после возврата к кормлению молоком матери будет свидетельствовать в пользу желтухи, вызванной непереносимостью материнского молока. При сохранении высокой гипербилирубинемии свыше 1-1,5 мес. и отсутствии эффекта от проводимой терапии дифференциальная диагностика проводится с синдромом Криглера - Наджара. Конъюгационные желтухи сопровождаются увеличением в крови только непрямого билирубина; появление в динамике прямой фракции свидетельствует о присоединении синдрома сгущения желчи, токсического поражения печени и гепатита.

3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

Дифференциальная диагностика внутриутробного гепатита и атрезии желчных путей.

Необходимость в дифференцировании между этими заболеваниями обычно возникает, когда у ребенка рано появляется обесцвеченный стул, содержание в крови трансфераз находится в пределах нормы, а желтуха нарастает.

Основными признаками в дифференцировании этих заболеваний являются динамика симптомов холестаза и тяжесть состояния.

1. При атрезии желчных путей синдром холестаза медленно, но постоянно прогрессирует. При гепатите симптомы холестаза могут носить

перемежающийся характер (чередование слабоокрашенного стула со слабоокрашенным и нормальным).

2. Уменьшение желтухи, снижение уровня билирубина в крови и появление окрашенного стула на фоне лечения (даже если они кратковременны) исключают диагноз атрезии желчных путей, т.к. это заболевание не дает ремиссии.

3. Если гепатит протекает в тяжелой форме и симптомы холестаза прогрессируют, то здесь главным критерием является тяжесть состояния. При атрезии желчных путей нарастающая желтуха не отражается на тяжести состояния в первые 3 нед.

Следует отметить, что если процесс облитерации желчных путей на почве перенесенного внутриутробного гепатита закончился к моменту рождения ребенка или на первой неделе жизни, то прижизненное разграничение этой стадии гепатита от атрезии желчных путей как порока развития практически невозможна.

Дифференциальная диагностика внутриутробного и постнатального бактериального гепатита

Клиническая картина этих заболеваний во многом идентична, поэтому основное внимание уделяется следующим признакам:

1. Сроки возникновения гепатита.
2. Наличие и длительности светлого промежутка (от исчезновения конъюгационной желтухи до начала развития гепатита).
3. Указанию в анамнезе на возможность внутриутробного инфицирования.
4. Фону на котором развился гепатит(сепсис, гнойный омфалит, сальмонеллез).

5. Длительность гепатита. Если симптомы гепатита исчезают на фоне заболевания, с которым предположительно связывают его возникновение, или спустя некоторое время (1,5-2 нед.) после выздоровления, то это свидетельствует в пользу постнатального гепатита.

Дифференциальная диагностика внутриутробного
гепатита и синдрома сгущения желчи при
нормальном уровне трансаминаз

В пользу синдрома сгущения желчи свидетельствуют:

1. Высокая гипербилирубинемия (свыше 290 мкмоль/л за счет повышения непрямого билирубина в первые дни жизни;
2. Сохранение синдрома холестаза не более 1 мес.
3. Положительный эффект от желчегонной и инфузионной терапии:
интрагастральное введение 25% раствора магния сульфата по 5 мл 3 раза в день в течение 4 дней, внутривенные капельные вливания 10% раствора глюкозы и гемолиза в первые 5 дней 10 дней и отсутствие рецидива после их отмены.

Тест с желчегонной терапией должен проводиться как можно раньше. У детей старше 1-1,5 мес его значение менее убедительно, т.к. к этому возрасту может наступить выздоровление от гепатита. Следует отметить, что отсутствие положительного эффекта от желчегонной и инфузионной терапии не исключают синдрома сгущения желчи.

Дифференциальная диагностика внутриутробного
гепатита и синдрома холестаза на почве ГБН

В пользу ГБН свидетельствует:

1. Наличие в крови матери специфических антител.

2. В периферической крови ребенка - анемия в сочетании с эритробластозом, нормобластозом и ретикулоцитозом.

3. Положительная(при резус-конflikте) на первой неделе реакция Кумбса. Добавим, что синдром холестаза как осложнение ГБН может быть обусловлен не только сгущением желчи, но и токсическим поражением печени с некрозом гепатоцитов в результате выраженного гемолиза. Этим детей следует рассматривать как больных с токсическим гепатитом.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Гомелла Г.П.(под ред.), М.Д.Каннигам. Неонатология. Москва, 1997.
2. Полачек К. Физиология и патология новорожденных детей. Прага, 1986.
3. Шабалов Н.П. Неонатология. 2 том. Санкт-Петербург. 1997.
4. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. Москва, 1998.