

Н.В.ВАСИЛЬЧЕНКО, С.Г. САФИНА, С.А. МАЖИТОВА
РГКП «Республиканская детская клиническая больница «Аксай»
г. Алматы

ЗАТЯНУВШАЯСЯ КОНЬЮГАЦИОННАЯ ЖЕЛТУХА

В последнее время отмечается тенденция к более длительному, затяжному течению (более 1 месяца) конъюгационной желтухи у практически здоровых детей. Также обращает на себя внимание не только увеличение уровня непрямого билирубина, но и умеренное повышение концентрации прямого билирубина и печеночных ферментов в крови, что указывает на вовлечение в патологический процесс паренхимы печени. 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. Своевременное наблюдение детей с затянувшейся конъюгационной желтухой позволит избежать в дальнейшем патологии как педиатрической, так и со стороны ЦНС.

Ключевые слова: неонатальная желтуха, конъюгационная желтуха, гипербилирубинемия, билирубиновая энцефалопатия.

Введение. Желтуха (гипербилирубинемия) является наиболее часто встречающимся состоянием в периоде новорожденности [2]. В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, является «пограничным состоянием» и не требует лечения. Тем не менее, необходимо помнить, что гипербилирубинемия может быть связана с развитием печеночной недостаточности, а у детей младше 8 недель – с бактериальной инфекцией, в том числе и инфекцией мочевой системы, особенно, если желтуха появляется после 8-го дня жизни [5]. Выраженная гипербилирубинемия опасна развитием нейротоксического эффекта, прежде всего, у недоношенных новорожденных и детей первых 3-х суток жизни. Степень токсического влияния билирубина, в основном, зависит от его концентрации в ткани мозга и продолжительности гипербилирубинемии.

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. Во всем мире дискутируются вопросы безопасного уровня билирубина в раннем неонатальном периоде у доношенных и недоношенных новорожденных, влияние гипербилирубинемии на последующее развитие ребенка, необходимость лечения и меры профилактики. Научные исследования последних лет позволяют по-новому рассматривать проблему желтухи у новорожденных [3, 4, 9, 11].

Согласно современным представлениям, неонатальная желтуха (желтуха новорожденных) – это появление видимой желтой окраски кожи, склер и/или слизистых оболочек ребенка в результате повышения уровня билирубина в крови новорожденного.

По различным данным, на первой неделе жизни желтуха встречается у 25 – 50% доношенных и у 70–90% недоношенных новорожденных. Чаще всего отмечается физиологическая желтуха, на долю которой приходится до 60 – 70% всех желтух. При грудном вскармливании 10% детей остаются желтушными до месячного возраста [1, 6].

Билирубин является конечным продуктом катаболизма гема и образуется преимущественно вследствие распада гемоглобина (около 75%) с участием гемоксигеназы, биливердинредуктазы, а также неферментных восстанавливающих веществ в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Другими источниками билирубина являются миоглобин и гемсодержащие ферменты печени (около 25%).

Естественный изомер билирубина – непрямой свободный билирубин – хорошо растворим в липидах, но плохо растворим в воде. В крови он легко вступает в химическую связь с альбумином, образуя билирубин-альбуминовый комплекс, благодаря чему в ткани поступает только менее 1% образующегося билирубина. Теоретически одна молекула альбумина может связать две молекулы билирубина. В комплексе с альбумином билирубин попадает в печень, где он путем активного транспорта проникает в цитоплазму, связывается с Y- и Z-протеинами и транспортируется в эндоплазматический ретикулум. Там под влиянием уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (УДФГТ) происходит соединение молекул билирубина с глюкуроновой кислотой и образуется моноглюкуронидбилирубин (МГБ). При транспортировке МГБ через цитоплазматическую мембрану в желчные капилляры происходит присоединение второй молекулы билирубина и образуется диглюкуронидбилирубин (ДГБ). Конъюгированный билирубин является водорастворимым, нетоксичным и выводится из организма с желчью и мочой. Далее билирубин в виде ДГБ экскретируется в желчные капилляры и выводится вместе с желчью в просвет кишечника. В кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры происходит дальнейшая трансформация молекул билирубина, в результате которой образуется стеркобилин, выводящийся с калом.

Практически все этапы билирубинового обмена у новорожденных характеризуются рядом особенностей: относительно большее количество гемоглобина на единицу массы тела, умеренный гемолиз эритроцитов даже в нормальных условиях, даже у здорового доношенного новорожденного ребенка содержание Y- и Z-протеинов, а также активность УДФГТ резко снижены в первые сутки жизни и составляют 5% от активности таковых систем у взрослых. Повышение концентрации билирубина приводит к повышению активности ферментных систем печени в течение 3–4 дней жизни. Полное становление ферментных систем печени происходит к 1,5–3,5 мес жизни. Морфофункциональная незрелость, эндокринные расстройства (гипотиреоз, повышение в женском молоке прогестерона), нарушения углеводного обмена (гипогликемия),

наличие сопутствующей инфекционной патологии существенно удлиняют сроки становления ферментных систем печени. Процессы выведения билирубина из организма также несовершенны, с чем связана повышенная кишечная реабсорбция билирубина. Заселение кишечника новорожденного нормальной кишечной микрофлорой резко сокращает количество билирубина, всасываемого из кишечника, и способствует нормализации процессов его выведения из организма.

На патологический характер желтухи всегда указывают следующие признаки: появление желтухи в первые сутки жизни, уровень билирубина более 220 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина более 5 мкмоль/л в час (более 85 мкмоль/л в сутки), длительность ее более 14 дней, волнообразное течение заболевания, появление желтухи после 14-го дня жизни.

Наиболее частой причиной конъюгационных гипербилирубинемий у новорожденных является несоответствие между нормальной продукцией билирубина и несовершенной системой его выведения из организма вследствие незрелости ферментных систем печени. Для конъюгационной желтухи характерно появление ее на 3-и сутки жизни, отсутствие увеличения печени и селезенки, изменений в окраске стула и мочи, анемического симптомокомплекса.

В последнее время отмечается тенденция к более длительному, затяжному течению (более 1 месяца) конъюгационной желтухи у практически здоровых детей. Также обращает на себя внимание не только увеличение уровня непрямого билирубина, но и умеренное повышение концентрации прямого билирубина и печеночных ферментов в крови, что указывает на вовлечение в патологический процесс паренхимы печени.

К причинам, которые вызывают подобные состояния, в настоящее время относят ухудшение состояния здоровья беременных женщин, тяжелую экстрагенитальную или перинатальную патологию (асфиксия в родах, внутриутробные инфекции, недоношенность, задержка внутриутробного развития), наличие у ребенка диабетической фетопатии. У таких детей, кроме незрелости ферментативной системы печени, отмечается анатомическая незрелость экскреторной системы печени, что способствует развитию холестаза. Дети с перинатальным поражением центральной нервной системы более чувствительны к нейротоксическому действию непрямого билирубина. В некоторых случаях даже после нормализации уровня билирубина при конъюгационной желтухе длительное время сохраняются нарушения выделения билирубина и повышен риск развития гепатобилиарной патологии у детей старшего возраста.

Самым тяжелым исходом неонатальной желтухи является билирубиновая энцефалопатия. На ранних стадиях этого состояния развиваются заторможенность, сонливость, вялость и угнетение сосательного рефлекса. В более позднем периоде появляются повышенная раздражительность, мышечная гипертония, крик высокой тональности, возможно повышение температуры. На необратимых стадиях отмечаются опистотонус, судороги, апноэ, монотонный пронзительный крик, глубокий ступор или кома [7, 8].

К факторам риска развития билирубиновой энцефалопатии относят неонатальную асфиксию, ацидоз, недоношенность, острый гемолиз, неадекватную терапию неонатальной желтухи или ее отсутствие, гипоальбуминемию [10].

Нами наблюдались на базе РГКП РДКБ «Аксай» 20 детей с диагнозом «Затянувшаяся конъюгационная желтуха» это были дети, обратившиеся на приём к невропатологу и зачастую это груднички старше 1 месяца прибывшие для разрешения проведения (календарных) профилактических прививок. Жалобы, которые они предъявляли – это срыгивания, тремор подбородка и конечностей, беспокойство, метеоризм, запоры. При сборе данных анамнеза всегда выявлялось перинатальная патология: позднерождаящие мамы, УБП, токсикозы, соматические заболевания, недоношенные дети и с патологией в родах. Во время осмотра, кроме неврологической клиники, у них отмечалась желтушность кожных покровов. С предварительным диагнозом конъюгационная желтуха они направлялись в лабораторию для проведения биохимического анализа крови: на билирубин, АЛТ, АСТ и тимоловой пробы, при повышении значений которых они направлялись к педиатру. При неинвазивном методе исследования наблюдалось увеличение размеров печени, диффузное (реже неравномерное) повышение эхогенности паренхимы печени, также обеднение сосудистого рисунка печени. Контрольные осмотры были у педиатра через 10 дней и через 1 месяц у невропатолога. Лечение включало назначение неврологических препаратов соответственно неврологической симптоматики и лечение желтухи. При лечении желтухи новорожденных материнское молоко заменялось на адаптированные смеси, внутривенно капались 5 - 10% раствор глюкозы, назначали аскорбиновую кислоту, фототерапия, желчегонные (галстена, хепель, урсофальк). При резко выраженной гипербилирубинемии, сопровождающейся накоплением непрямого билирубина, дети госпитализировались в 1 ДИБ, в ОДБ для предупреждения билирубиновой энцефалопатии.

Основными принципами лечения конъюгационных желтух являются отказ от применения или коррекция дозы потенциально гепатотоксических препаратов, адекватная гидратация (преимущественно пероральная) и питание (грудное вскармливание), фототерапия, назначение энтеросорбентов, препаратов, стимулирующих конъюгацию билирубина, инфузионной терапии, гепатопротекторов.

Выводы: 1) Своевременное наблюдение детей с затянувшейся конъюгационной желтухой позволит избежать в дальнейшем патологии как педиатрической (ДЖВП по гипомоторному типу). 2) Так и серьёзных осложнений в неврологии таких, как – гиперкинезы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шеплягина Л.А., Дейнеко О.Я., Легонькова Т.И., Вахлова И.В. Рациональное вскармливание детей первого года жизни // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 46-52.
- 2 Alistair G.S. Philip. Neonatology. Second Edition. // Garden City, New York, –1980. – 563.
- 3 Di Maio M., Langevin L. Management of hyperbilirubinemia of the term newborn in maternity wards //Arch Pediatr. – 1998. – 5:10. – 1156-61.
- 4 Finegold MJ. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology. // Clin Liver Dis. – 2002 May. – 6(2). – 421-54
- 5 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.
- 6 Gartner L. Hyperbilirubinemia and breastfeeding // Textbook on Lactation / Hale T.W., Hartmann P.E., eds. – Pharmasoft Publishing, Amarillo, TX, 2007.

- 7 Ip S., Chung M., Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia // Pediatrics. – 2004. – 114. – e130-e153.
- 8 Kaplan M., Merlob P. and Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus // Journal of Perinatology. – 2008. – 28 (6). – 389-97.
- 9 Management of hyperbilirubinemia. Neonatology on the Web. <http://www.neonatology.org/ref/bili1/html.18.08.2004>
- 10 National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. – London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
- 11 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.

Н.В. ВАСИЛЬЧЕНКО , С.Г. САФИНА, С.А. МАЖИТОВА
СОЗЫЛМАЛЫ КОНЪЮГАЦИЯЛЫҚ САРЫ АУРУ

Түйін: соңғы уақытта дерлік дендері сау балаларда конъюгациялық сары аурудың анағұрлым созылмалы (1 айдан ұзақ) даму үрдісі байқалады. Жанама билирубин деңгейінің көтерілуі ғана емес, қандағы тұра билирубин мен бауыр ферменттері концентрациясының баяу артуы да назар аудартады. Айқын гипербилирубинемия жағдайында дертті үдерістің даму серпінін жете бағаламау, кешіктіріп емдеу қазаға немесе ауыр мүгедектікке ұшыратуы мүмкін. Екінші жағынан, нәрестелік кезеңдегі сарғаю нәресте ағзасына әсер етпей қоймайтын инвазивті әдістер мен дәрі-дәрмектерді көптеп пайдаланып, негізсіз және ұзақ емдеудің ең жиі кездесетін себебі болып табылады. Конъюгациялық сары ауру ұзаққа созылып кеткен балаларды дер кезінде бақылау педиатрия тұрғысынан да, ОЖЖ тұрғысынан алғанда да кейінгі кемістікті болдырмауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: неонаталды сары ауру, конъюгациялық сары ауру, гипербилирубинемия, билирубиндік энцефалопатия.

N.V. VASILCHENKO, S.G. SAFINA, S.A. MAZHITOVA
THE PROTRACTED PHASE OF CONJUGATED JAUNDICE

Resume: there has been a trend toward a longer, protracted course (over 1 month) conjugation jaundice in otherwise healthy children. Also noteworthy is not only an increase in indirect bilirubin levels, but also a moderate increase in the concentration of direct bilirubin and liver enzymes in the blood, which indicates the involvement in the pathological process of liver parenchyma. The underestimation of the dynamics of the pathological process in severe hyperbilirubinemia, delayed therapeutic intervention may result in death or severe disability. On the other hand, jaundice in the newborn period is the most common cause unnecessary and prolonged treatment with the use of invasive techniques and a large number of drugs, who care for the newborn organism. Timely monitoring of children with prolonged jaundice conjugation to avoid in the future as a pediatric disease, as well as the CNS.

Keywords: neonatal jaundice, conjugated jaundice, hyperbilirubinemia, bilirubin encephalopathy.

Статья опубликована при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон.

CIS/ANB/0004/12