

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАТЯЖНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕМ

Фармонкулова Ё.Р., Джураева Х.З.

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Гипербилирубинемия новорожденных является частой клинической проблемой, возникающей в неонатальном периоде, особенно в первую неделю жизни. Почти у 27% новорожденных развиваются гипербилирубинемия. По данным Национальной Неонатально-Перинатальной базы данных (NNPD) заболеваемость гипербилирубинемией новорожденных в родильных домах составляет 33%, что является поводом беспокойства врачей-неонатологов и родителей заболевших детей. Гипербилирубинемия новорожденных опасна развитием ядерной желтухи (гипербилирубиновая энцефалопатия), в следствии того, что неконъюгированный билирубин свободно проходит через гемато-энцефалический барьер приводя к разрушению нервных клеток, что ведет к развитию неврологических нарушений у новорожденного ребенка и формируя необратимые осложнения в виде детского- церебрального паралича. Поэтому своевременное выявление и лечение гипербилирубинемии новорожденных, является очень важным, и требует тщательного наблюдения и соответствующей подготовки.

Ключевые слова: гипербилирубинемия, новорожденный, детский возраст, неонатальной период.

СУРУНКАЛИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЭМИЯГА ЧАЛИНГАН ЧАҚАЛОҚЛАРНИ ПАРВАРИШЛАШ УСУЛЛАРИ

Фармонкулова Ё.Р., Джураева Х.З.

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Янги туғилган чақалоқнинг гипербилирубинемияси неонатал даврда, айниқса ҳаётнинг биринчи ҳафтасида юзага келадиган кенг тарқалган клиник муаммодир. Янги туғилган чақалоқларнинг қарийб 27 фоизиди гипербилирубинемия ривожланиди. Миллий неонатал-перинатал маълумотлар базасига (МНПБ) кўра, туғруқхоналарда янги туғилган чақалоқларда гипербилирубинемия даражаси 33% ни ташкил этади, бу неонатологлар ва касал болаларнинг ота-оналари учун ташвишланиш учун сабабдир. Янги туғилган чақалоқларнинг гипербилирубинемияси ядроли сариқликнинг ривожланиши учун хавфлидир (гипербилирубин энцефалопатияси), чунки ташхисланмаган билирубин гемато-энцефалик тўсиқдан бемалол ўтиб, асаб ҳужайраларининг парчаланишига олиб келади, бу эса янги туғилган чақалоқларда неврологик касалликларнинг ривожланишига олиб келади ва чақалоқ параличи қайтарилмас асоратлар ҳосил қилади. Шунинг учун неонатал гипербилирубинемияни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш жуда муҳимдир ва эҳтиёткорлик билан мониторинг ва тегишли тайёргарликни талаб қилади.

Калит сўзлар: гипербилирубинемия, янги туғилган чақалоқ, болалик, неонатал давр.

OPTIMIZATION OF THE TACTICS OF MANAGEMENT OF NEWBORN CHILDREN WITH LASTING HYPERBILIRUBINEMIA

Farmonkulova Y., Juraeva Kh.

Andijan State Medical Institute.

✓ Resume,

Hyperbilirubinemia of the newborn is a common clinical problem that occurs in the neonatal period, especially in the first week of life. Nearly 27% of newborns develop hyperbilirubinemia. According to the National Neonatal-Perinatal Database (NNPD), the incidence of hyperbilirubinemia in newborns in maternity hospitals is 33%, which is a cause for concern for neonatologists and parents of sick children. Hyperbilirubinemia of newborns is dangerous for the development of nuclear jaundice (hyperbilirubin encephalopathy), due to the fact that unconjugated bilirubin freely passes through the blood-brain barrier, leading to the destruction of nerve cells, which leads to the development of neurological disorders in the newborn and form irreversible complications in the form of infantile paralysis. Therefore, the timely detection and treatment of neonatal hyperbilirubinemia is very important, and requires careful monitoring and appropriate preparation.

Key words: hyperbilirubinemia, newborn, childhood, neonatal period.

Актуальность

Гипербилирубинемия — наиболее частая причина, по которой новорожденные нуждаются в медицинской помощи.

Ежегодно у 62-80% новорожденных в России по-является клиника желтухи. Несмотря на множество

исследований, проведенных в разные годы для изучения причин этого состояния периода новорожденности, актуальность данной проблемы не уменьшается [2,4,8]. В структуре желтушного синдрома ведущее место принадлежит физиологической гипербилирубинемии (ФГ), относящейся к пограничным состояниям периода новорожденности, на долю которой

приходится, до 6070% всех желтух, далее следуют неонатальная гипербилирубинемия (НГ), внутриутробные инфекции (ВУИ), гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), желтухи недоношенных новорожденных, желтухи при пороках развития гепатобилиарной системы и наследственных заболеваниях. В связи с тем, что у части детей при физиологической гипербилирубинемии уровень билирубина нередко достигает более 200 мкмоль/л, это пограничное состояние периода новорожденности постоянно привлекает внимание исследователей в плане изучения его причин и влияния на дальнейшее развитие и, здоровье ребенка. В последние годы гипербилирубинемия у новорожденных все чаще протекает с высоким уровнем билирубина в сыворотке крови и принимает затяжное течение. Причинами этого называют: ухудшение здоровья женщин, увеличение частоты патологических родов, инфицирование плода во время беременности, низкий уровень здоровья новорожденного, влияние прививок и другие [3,4,10]. Но в то же время ряд авторов указывает, что несмотря на многочисленные исследования и общепринятые механизмы развития физиологической гипербилирубинемии, желтушное окрашивание кожных покровов бывает не у всех новорожденных [1,5,7].

Неоднозначны данные и по уровню билирубина в сыворотке крови при физиологической гипербилирубинемии у доношенных новорожденных; согласно Н.П. Шабалову (1981), уровень билирубина при этом состоянии неонатального периода составляет 120 - 150 мкмоль/л, в более поздних публикациях Н.П. Шабалов (2003) указывает уровень билирубина 205,0 - 230,0 мкмоль/л.

Ряд авторов приводят цифры общего билирубина сыворотки крови при ФГ до 256,0 мкмоль/л [1,3,6]. При этом при отсутствии других причин повышения уровня билирубина желтухи даже с таким высоким уровнем билирубина эти авторы по-прежнему относят к пограничным состояниям периода новорожденности. В то же время, в МКБ X пересмотра введен термин "неонатальная гипербилирубинемия", объединивший в себе все патологические желтухи периода новорожденности за исключением ГБН, ВУИ и врожденной патологии. В последние годы работ по анализу причин и клинических проявлений гипербилирубинемии с высоким уровнем билирубина у доношенных новорожденных в нашей стране практически нет. Достаточно велик интерес американских и европейских ученых к этой проблеме [6,8,9]. Все же большинство неонатологов считают максимальный уровень при ФГ 230,0 мкмоль/л и продолжительность желтушного синдрома до 21 дня жизни.

Цель исследования. На основании клинико-лабораторных показателей обосновать тактику ведения новорожденных и детей раннего возраста с затяжной гипербилирубинемией с учетом степени тяжести и характера течения указанных нарушений.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе кафедры факультативной педиатрии и неонатологии АОДБ г. Анджана.

Исследование состояло из трех этапов: на первом этапе формировалась группа пациентов на основании критериев включения/исключения, проводилось кли-

ническое, клинико-биохимическое обследование, ультразвуковое обследование органов брюшной полости и головного мозга, назначалась необходимая терапия. На втором этапе проводился анализ факторов риска затяжной конъюгационной гипербилирубинемии, при динамическом наблюдении контролировались клинико-биохимические показатели, определялась эффективность терапии.

На третьем этапе, при достижении пациентами клинико-лабораторной ремиссии, проводилось дальнейшее наблюдение за их нервно-психическим и физическим развитием в течение года, в эпикризные сроки 3, 6, 9, 12 месяцев, с целью установления отдаленного влияния затяжной конъюгационной гипербилирубинемии на нервно-психическое и физическое развитие детей.

Результат и обсуждения

Анализ распространенности и факторов риска формирования затяжной конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста

Нами была проанализирована распространенность желтух у новорожденных, родившихся в условиях крупного промышленного центра, за период с 2004 по 2010 годы. Согласно полученным нами данным, показатель распространенности неонатальной гипербилирубинемии колебался в пределах 24 - 30 на 1000 детей до года за период с 2004 года по 2008 года, а затем имел тенденцию к возрастанию до 37,4 на 1000 детей до года в 2010 году на фоне общей динамики роста данного показателя за последние 7 лет.

Среди всех гипербилирубинемий новорожденных показатель распространенности транзиторной (физиологической) неонатальной желтухи за анализируемый период составил 18 [14,2; 22,5] на 1000 детей до года. За период с 2004 по 2010 показатель колебался в интервале от 14,2 до 22,5 на 1000 детей до года с общей тенденцией к увеличению числа новорожденных с данным состоянием к 2010 году.

Уровень распространенности затяжной гипербилирубинемии (сохранение желтухи свыше двух недель жизни) в период с 2004 по 2010 годы регистрировался в разные годы с различной частотой. Так в период с 2004 по 2007 годы показатель распространенности затяжной гипербилирубинемии колебался от 8,6 до 10,7 на 1000 детей до года, а с 2007 по 2010 годы отмечается стабильная тенденция к увеличению данного показателя до 14,1 на 1000 детей до года.

Согласно полученным нами данным, в структуре нарушений, сопровождающихся гипербилирубинемией, преобладали дети с конъюгационными желтухами (52,7%), которые в 20% случаев принимали затяжное течение.

Согласно проведенному нами исследованию, к факторам риска, ассоциированным с развитием у новорожденных затяжной конъюгационной гипербилирубинемии, следует отнести такие факторы, как угроза прерывания беременности ($\chi^2=8,108$; $p=0,004$), ОПГ-гестоз ($\%2=5,049$; $p=0,025$), анемия у матери во время беременности ($\chi^2=4,302$; $p=0,038$), что в итоге приводит к формированию хронической гипоксии плода ($\chi^2=4,068$; $p=0,044$) и осложнениям в течение родов в виде преждевременного излития околоплодных вод ($\chi^2=4,795$; $p=0,029$), медикаментозной сти-

муляции родовой деятельности ($\chi^2=8,529$; $p=0,003$). Наличие асфиксии при рождении ($\chi^2=3,932$; $p=0,047$), требующей проведения реанимационных мероприятий и последующей терапии ($\chi^2=4,036$; $p=0,045$), в связи с этим позднее прикладывание ребенка к груди ($\chi^2=4,921$; $p=0,027$) и смешанное вскармливание в раннем неонатальном периоде ($\chi^2=4,973$; $p=0,026$), выявление в раннем неонатальном периоде гипоксического перинатального поражения головного мозга ($\chi^2=3,909$; $p=0,048$) также ассоциировано с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией. Кроме того, нами выявлено достоверное отягощение анамнеза у матерей основной группы по такому фактору, как перенесенные острые инфекции во время беременности ($\chi^2=9,068$; $p=0,003$), что не исключает течения герпетических инфекций под маской острых респираторных заболеваний.

Характеристика соматических проявлений у детей основной группы. Соматические проявления у детей основной группы характеризовались появлением желтухи с 3-4 суток жизни в виде истеричности кожных покровов и склер глаз различной интенсивности, сохранением гипербилирубинемии свыше 2 недель жизни, у 89% наблюдаемых отмечалось увеличение размеров печени (максимально до 2,5 см из-под края реберной дуги). Общее состояние детей при этом нарушено не было.

Исследование динамики уровня общего билирубина и его фракций показало повышение данных показателей у всех пациентов. Желтушный синдром формировался за счет повышения уровня непрямого билирубина. Максимальные значения общего билирубина (123,1 [75,8; 177,09] мкмоль/л) и его фракций отмечались с 3 по 30 дни жизни. В период с 36 по 60 дни жизни уровень общего билирубина (53,31 [34,5; 63,86] мкмоль/л) и его фракций имели тенденцию к снижению. Нормализация показателей уровня общего билирубина и его фракций отмечалась на третьем месяце жизни и старше.

Исследование активности АлАт в динамике не показало наличия выраженных цитолитических процессов у обследованной группы детей: активность АлАт составила 0,41 [0,31; 0,58] мккат/л на 3-4 день жизни, 0,40 [0,31; 0,55] мккат/л на 22-30 день жизни, 0,32 [0,16; 0,35] мккат/л на 36-60 дни жизни. Повышение уровня АлАт выше 1,1-1,5 мккат/л отмечалось в 15% случаев (у 15 из 100 обследованных) на 27 - 29 сутки жизни с постепенным возвращением показателей к норме.

Исследование уровня АсАт также не выявило значимых отклонений. Показатели АсАт были в пределах нормы на первой недели жизни, затем наблюдалось некоторое увеличение показателя до 1,5 раз выше нормы к 22-30 дню жизни с последующим снижением показателя к 1,5-2 месяцам жизни. Повышение уровня АсАт зарегистрировано лишь в 12% случаев (у 12 из 100 обследованных) до 1,4 мккат/л - к 29 суткам жизни с постепенным возвращением показателей к норме.

Таким образом, цитолитический синдром с повышением активности ферментов в 1,5-2 раза обнаружен у 15% детей, что может быть следствием гипоксического повреждения мембран гепатодитов. Незначительное повышение уровня АсАт может быть также обусловлено тем, что данный показатель присутствует не только в печени, но и в сердечной мыш-

це, скелетных мышцах, почках, головном мозге, поджелудочной железе, легких, лейкоцитах, эритроцитах и является отражением общегипоксического воздействия на органы и системы организма ребенка в целом.

Повышение уровня ЩФ зарегистрировано в 100% случаев. Так на 3-4 сутки жизни уровень ЩФ составил 773 [641; 987] Ед/л с последующим увеличением показателя до 750 [631; 1001] Ед/л к месяцу жизни и постепенным снижением к 1,5-2 месяцам.

Динамика показателя ГГТ отражает наличие синдрома холестаза у детей в первые 4 недели жизни - 94,4 [71,5; 112,6] Ед/л с последующим постепенным снижением показателя.

Изучение динамики уровня билирубинового коэффициента (БК) выявило достоверное увеличение данного показателя в динамике. Так в возрасте 3-4 дней БК составил 14,7 [12; 18,9], к концу месяца жизни БК увеличился до 21,4 [16,8; 26,4], а к 1,5- 2 месяцам до 26,4 [19,7; 34,6].

Исследование в динамике уровня глюкозы крови, креатинина крови, общего белка, холестерина не выявило отклонений от нормы.

Таким образом, согласно биохимическим показателям, пациенты основной группы не имели тяжелого гипоксического поражения печени с выраженными явлениями цитолиза мембран гепатоцитов в раннем неонатальном периоде. При этом оптимальным показателем для диагностики цитолиза, согласно нашим данным и данным литературы, является использование такого маркера, как АлАт. Однако у всех пациентов диагностировался холестатический синдром, нарастающий на протяжении позднего неонатального периода и постепенно купирующийся на фоне терапии в последующем. Оптимальным для диагностики холестатического синдрома у детей на 1-2 месяце жизни является исследование уровня ГГТ сыворотки крови в сочетании с расчетом билирубинового коэффициента.

Характеристика данных ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости было проведено всем пациентам основной и контрольной групп. В основной группе в 100% случаев были выявлены различные отклонения в гепато-билиарной системе.

В контрольной группе пациентов были выявлены изменения лишь у 8,8% детей в виде признаков холестаза. Другие изменения в состоянии гепато-билиарной системы не регистрировались.

Таким образом, у подавляющего большинства обследованных, по данным биохимического и УЗИ органов брюшной полости, диагностированы признаки холестаза, что, вероятно, способствует формированию затяжной конъюгационной гипербилирубинемии и определяет тактику ведения данных пациентов.

Вывод

Установлены факторы высокого риска формирования затяжной гипербилирубинемии, к которым относятся факторы перинатальной гипоксии/асфиксии (угроза прерывания беременности, ОПГ-гестоз, анемия у матери во время беременности, хроническая гипоксия плода, асфиксия при рождении, использование реанимационных и последующих реабилитацион-

ных мероприятий), приводящие к формированию гипоксического поражения печени и головного мозга.

При затяжной гипербилирубинемии среднетяжелой и тяжелой степени с волнообразным или резистентным вариантами течения выявлена высокая частота острой ЦМВ-инфекции (в 25% наблюдений). При этом активный период инфекции проявлялся легкой манифестной формой в виде затяжной гипербилирубинемии.

Обоснована тактика ведения новорожденных с затяжной гипербилирубинемией включающая в себя дифференцированный подход с учетом степени тяжести варианта течения: при легкой степени и доброкачественном варианте течения целесообразно использовать гепатопротектор УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки, при среднетяжелой и тяжелой степени с волнообразным или резистентным течением целесообразно применять комбинацию УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки и препарата Ь-карнитина (Элькар) в дозировке 100 мг/кг/сутки. При выявлении активной герпетической инфекции (ЦМВИ, ВПГИ-1, 2 типов) целесообразно использовать комбинацию УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки, Ь-карнитина (Элькар) в дозировке 100 мг/кг/сутки и интерферонотерапии (Генферон лайт 125000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУР:

1. Абдуллаева М.Э., Тимбаев О.С. Оценка степени зрелости доношенных новорожденных // Педиатрия. 2002; 5: 106-108.
2. Аверьянова Н.Н., Морозова Я.С., Никитина И.Л., Швабский О.Р. Характеристика периода адаптации при раннем прикладывании новорожденного к груди // Материалы Вторых Пичугинских чтений. г. Пермь, 2002; 165-168.
3. Васильева О.А., Картелишев А.В., Румянцев А.П., Месхи Н.Т. Фармаколазерная профилактика перинатальных осложнений хронической: фетоплацентарной недостаточностью // Педиатрия: - 2007.-т.86.-№1.-С.119-126.
4. Воронкова И.Ф., Маковицкая Г.А. Функциональное состояние печени у новорожденных с конъюгационной гипербилирубинемией // Педиатрия: -2002. №1.- С.30-32.
5. Дулягина Н.П., Олехнович В.М., Бовина Т.В., Мамаев Н.Н., Панинская Н.А. Неблагоприятные события в виде геморрагического синдрома. у детей; вакцинированных против гепатита В // Материалы IV конгресса педиатров России: 2007; 223.
6. Казакова; Л.М.у Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Корзунина В.В. Диагностика, внутриутробных инфекций у новорожденных // Педиатрия. 1999; 5: 26-31.
7. Goldberg D.M., Martin J.V. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease / / Digestion. 1975; 1(12): 232-246.
8. Yetman R.J., Parks D.K., Huseby V., Mistry K., Garcia J. Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. // Pediatr. 1998; 133: 705-717.
9. Yeung C.Y., Tarn L.S., Chan A. Phenobarbitone prophylaxis for neonatal hyperbilirubinemia // Pediatrics. 1971; 48(3): 372-376.
10. Halamek L.P., Stevenson D.K. Neonatal jaundice and liver disease. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant / / St. Louis: Mosby-Year Book. 1997; 2: 1345-1389.

Поступила 09.09. 2019