

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО - ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ЭТИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ**Н. Т. Бобоева**

Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: пролонгированная гипербилирубинемия, новорожденные, билирубин, глюкуронилтрансфераза, гомеостаз.

Таянч сўзлар: чўзилган гипербилирубинемия, чакалоқлар, билирубин, глюкуронилтрансфераза, гомеостаз.

Keywords: prolonged neonatal jaundice, newborns, bilirubin, glucuronyltransferase, homeostasis.

Анализ данных литературы показывает актуальность и значимость пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии и в настоящее время. Избыточное накопление билирубина в сыворотке крови новорожденного может стать негативным в росте и развитии всего индивида в целом. Особенно токсичное влияние билирубина приводит к таким негативным последствиям как поражение центральной нервной системы, впоследствии чего могут наблюдаться парезы, параличи и даже летальный исход в неонатальном периоде. Первостепенным условием в решении данной проблемы является дифференциально - диагностический подход этиологии и клинической симптоматики пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии.

ЧАҚАЛОҚЛАР ЧЎЗИЛГАН ГИПРЕБИЛИРУБИНЕМИЯСИ ЭТИОЛОГИЯСИ, КЛИНИК МАНЗАРАСИДА ЎЗИГИ ХОС ҚИЁСИЙ ТАШҲИСОТ**Н. Т. Бобоева**

Самарканд давлат тиббиёт институти, Самарканд, Ўзбекистон

Берилган адабиётлар таҳлили чўзилган сарикликларни ҳозирга қадар ҳам долзарблигини ва аҳамиятини кўрсатади. Чакалоқ қон зардобиди билирубиннинг ҳаддан зиёд кўп тўпланиши унинг ўсиш ва ривожланишида қатор салбий оқибатларга олиб келади. Билирубиннинг токсик таъсири натижасида марказий асаб тизимининг зарарланиши ва бунинг оқибатида парез, параличлар ва ҳаттоки неонатал даврда ўлим кузатилиши ҳам қайд қилинганлиги мазкур ҳолатга этиологик, клиник манзарасини ўзи хос қиёсий ёндашувини таққозо этади.

DIFFERENTIAL - DIAGNOSTIC APPROACH OF THE ETIOLOGY AND CLINICAL SYMPTOMS OF PROLONGED NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA**N.T. Boboyeva**

Samarkand state medical institute, Samarkand, Uzbekistan

Analysis of the literature data shows the relevance and significance of prolonged neonatal hyperbilirubinemia in the present.

Excessive accumulation of bilirubin in the serum of a newborn can become negative in the growth and development of the individual as a whole.

The particularly toxic effect of bilirubin leads to such negative consequences as damage to the central nervous system, after which paresis, paralysis and even death in the neonatal period can occur.

The primary condition for solving this problem is a differential diagnostic approach of the etiology and clinical symptoms of prolonged neonatal hyperbilirubinemia.

Неонатальные желтухи являются одним из наиболее частых метаболических расстройств, затрудняющих течение постнатальной адаптации [1, 2, 3, 4, 7]. Избыточное накопление билирубина в крови новорожденного вследствие несовершенства системы очищения от пигмента может стать опасным для ребенка, вызвав поражение центральной нервной системы и другие, не менее опасные осложнения и последствия [3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 39, 40, 41].

В настоящее время прослеживается тенденция к значительному росту неонатальных желтух в структуре заболеваний периода новорожденности [11, 12, 29, 36, 37, 43, 45, 46]. В период ранней адаптации неонатальная желтуха выявляется у 60-80% доношенных детей. 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, инфу-

цирование плода во время беременности, низкий уровень здоровья новорожденного, влияние прививок и другие [11, 12, 13, 14, 17, 22, 24, 30, 31, 33, 34, 41, 50]. Новорожденные с тяжелой желтухой являются группой риска развития дискинезии желчевыводящих путей и камнеобразования в более позднем возрасте [32, 34, 35]. Также установлено, что высокий уровень билирубина оказывает угнетающее действие на иммунные реакции [27, 28, 33, 38, 39].

В литературе периодически поднимается вопрос о связи ПНГ со вскармливанием ребенка [16, 23, 25, 31, 38, 42, 45].

По данным различных авторов уровень общего билирубина сыворотки при физиологической желтухе снижается у доношенного ребенка к 14-му дню жизни, у недоношенного – к 21-му дню жизни [11, 12, 14, 36, 37, 39]. Исходя из этого необходимо четко определить, после какого срока желтуху следует считать затяжной. Мнения исследователей на этот счет варьируют. По данным большинства исследователей желтуха без тенденции к убыванию после 14-го дня жизни у доношенного новорожденного называется «затяжной или пролонгированной желтухой» [5, 6, 11, 12, 13, 40, 41, 43, 44, 46, 48].

В зависимости от наличияотягощающих факторов пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия имеет ряд этиологических факторов.

В зависимости от этиологических факторов пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия имеет свою особенность в патогенезе, клиническом течении, лечении и исходах. В развитии пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии различают ряд факторов.

Выделяют следующие этиологические факторы, приводящие к пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии: незрелость развития новорожденного, гормональные факторы, пролонгированная неонатальная желтуха на грудном вскармливании, угнетение глюкуронилтрансферазы, вещества и заболевания, нарушающие связывание билирубина с альбумином, генетические факторы, экологические факторы, обменные факторы, факторы риска предшествующие беременности, медицинские факторы риска в ходе настоящей беременности, повышение активности ферментов – глутамилтранспептидазы (ГГТП) и 5- нуклеотидазы (5-НТ), осложнения перинатального периода. [7, 9, 10, 13, 17, 18, 22, 24, 31, 32, 41, 43].

В настоящее время установлено, что именно степень зрелости ребенка, определяет уровень билирубинемии. Этим и объясняется тот факт, что у доношенных детей с пренатальной дистрофией крайне редко наблюдаются тяжелые желтухи по сравнению с детьми той же массы, но меньше к сроку гестации новорожденных (МГВ) [10, 13, 25, 39, 43, 45]. У МГВ новорожденных незрелость сосудистой и мембранной проницаемости ведет к повышенной диффузии скопившегося в крови свободного билирубина во все ткани, особенно в нервную, с последующим развитием ядерной желтухи при содержании билирубина 8-12 мг%. Проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у МГВ детей выше, чем у доношенных новорожденных соответствующей массой тела к сроку гестации, а при наличии хронической гипоксии, травматических повреждений в родах, метаболических нарушений и особенно ацидоза проницаемость ГЭБ еще более возрастает [10, 13, 14, 22]. Билирубинсвязывающая способность плода увеличивается в связи с приближающимися родами, и развитие экскреции билирубина после рождения зависит, от массы тела ко сроку гестации новорожденного, т.е. чем менее зрелым он рождается, тем более длительной является фаза нарастания желтухи и тем большей интенсивности она достигает. Такая зависимость установлена на основе статистических данных, а в индивидуальных случаях разброс величин значителен [22, 23, 24].

Рост и развитие здорового ребенка, формирование интеллекта, становление центральной нервной системы (ЦНС), иммунитета, репродуктивного здоровья во многом определяется состоянием эндокринной системы, в частности щитовидной железы (ЩЖ). Гипофизарно-тироидная система (ГТС) играет важнейшую роль в регуляции гомеостаза в период новорожденности. Характер и эффективность адаптационных возможностей организма ново-

рожденного ребенка в значительной степени зависят от резервных возможностей ГТС, гормоны которой многосторонне влияют на процессы метаболизма [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43].

Потребность в йоде в период беременности значительно возрастает, на 30-50%, из-за увеличения секреции гормонов щитовидной железы. Исключительная роль в эндокринном обеспечении растущего организма принадлежит тиреоидным гормонам (ТГ). ТГ обладают широким спектром действия: стимулируют кишечную резорбцию углеводов, способствуют глюконеогенезу, регулируют синтез гликогена и гликогенолиз, способствуют распаду жиров [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43].

В регионах с йодным дефицитом период беременности может протекать с относительной функциональной гестационной гипотироксинемией и приводить к осложнениям течения беременности, родов, а также изменениям со стороны органов и систем у плодов и новорожденных [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43], так как активность фетальной железы целиком зависит от поступления йода из материнского организма [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43].

Нарастание йодного дефицита во время беременности обусловлено дополнительными потерями йода за счет увеличения его почечного клиренса, связано с формированием фетоплацентарного комплекса [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43, 48].

Дейодирование тиреоидных гормонов матери за счет возрастания активности дейодиназ плаценты в условиях дефицита йода является еще одним механизмом, играющим значительную роль в обеспечении плода этим микроэлементом. При йодной недостаточности нарушаются процессы дифференцировки ЩЖ и гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения плода, что повышает вероятность прогрессирования гипотироксинемии во внутриутробном и постнатальном периодах. Тиреоидные нарушения у плода способствуют возрастанию частоты дезадаптации младенца в раннем неонатальном периоде, формированию неонатального зоба, транзиторного либо врожденного гипотиреоза [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43, 48].

Согласно литературным данным, в условиях йодного дефицита подобные нарушения адаптации у новорожденных зафиксированы почти в 90% случаев [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43].

Обращает на себя внимание течение раннего неонатального периода у новорожденных с гипотироксинемией. Большинство из них имеют отклонения в состоянии здоровья, а именно отмечается нарушение адаптационных возможностей новорожденных в виде значительной первоначальной убыли массы тела новорожденного, пролонгированной гипербилирубинемии, отекающего синдрома.

Желтуха характеризуется интенсивностью и пролонгированным течением. Предполагают, что дефицит гормона щитовидной железы тормозит развитие механизмов выведения билирубина, т.е. транспортных протеинов Y и Z и конъюгационной системы. Желтуха нередко является первым и единственным признаком врожденного гипотиреоза, другие признаки (апатия, запор, грубый крик, соматические признаки) развиваются в более позднем возрасте. Также в неонатальном периоде характерна неврологическая симптоматика (мышечная гипотония, снижение физиологических и сухожильно-периостальных рефлексов, склонность к гипотермии, трофическим расстройствам). В не диагностированных случаях быстро прогрессирует задержка психофизического развития и наступает умственная отсталость. Задержка интеллектуального развития обусловлена дефицитом тиреоидных гормонов, принимающих активное участие в формировании головного мозга плода и его функционировании в неонатальном периоде. При раннем выявлении врожденного гипотиреоза поражения головного мозга обратимы [15, 19, 20, 21, 29, 30, 43].

Кроме гипотиреоза и при сахарном диабете у матери тоже можно наблюдать пролонгированную неонатальную гипербилирубинемия. СД – одно из наиболее распространенных заболеваний. По данным Международной диабетической федерации (IDF) в настоящее время во всем мире СД болеют 246 млн человек. К 2025 году их число может возрасти до 330 млн. Значительную часть среди общего количества таких больных составляют женщины детородного периода, у которых беременность протекает на фоне заболевания, что отрица-

тельно сказывается на здоровье как матери, так и ребенка. На сегодняшний день СД – одно из наиболее частых патологических состояний, осложняющих течение беременности. Это особый период, характеризующийся глубокими гормональными перестройками. Существенно изменяются характер и направленность метаболических процессов, что обусловлено потребностью обеспечить растущий плод необходимыми энергетическими и пластическими субстратами. Поэтому при физиологической беременности возникает резистентность к инсулину, которая является реакцией адаптации, имеющей важное значение для поддержания постоянства поступления нутриентов плоду. Гиперинсулинизм, развивающийся у плода в ответ на повышенное поступление глюкозы, является причиной развития макросомии более чем у половины новорожденных. Помимо изменения характера углеводного обмена, для новорожденных характерно также пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия. Желтуха у новорожденных, родившихся у матерей больных сахарным диабетом, – самая частая, обусловленная обменом билирубина гипербилирубинемия. В клинике она проявляется как интенсивная послеродовая желтуха, достигающая максимума на 4-5 день и медленно затихающая.

Пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия у новорожденных рожденных от матерей с сахарным диабетом имеет ряд клинико-лабораторных показателей. Причины увеличения частоты возникновения гипербилирубинемии у младенцев, рожденных матерями, страдающими диабетом, неизвестны. Вероятно, наибольшее значение имеет незрелость развития гепатобилиарной системы, недоношенность и расстройства дыхания, часто возникающая у этих младенцев. Другой причиной является склонность таких новорожденных к гипогликемии с усиленной секрецией глюкагона и активизацией гемоксигеназы и тем самым с ускоренным превращением гема в билирубин. Клинически вследствие угнетения функции печени, которая и так является недостаточно зрелой, под влиянием асфиксии можно наблюдать развитие пролонгированной гипербилирубинемии. Кроме того тяжелое состояние таких новорожденных снижает активность кишечника, тем самым увеличивая реабсорбцию билирубина из тонкого кишечника.

При сахарном диабете лабораторно можно выявить гипомagneмию, гипокальциемию, гипербилирубинемиемию и полицитемию. Причиной полицитемии является усиление экстрамедуллярного кроветворения у плода при выраженной внутриутробной гипоксии. Гипербилирубинемия связана с незрелостью печени новорожденного, имеющей место и при доношенной беременности из-за несоответствия функционального состояния всех органов и систем сроку гестации, и развитием пролонгированной гипербилирубинемии [7, 37, 38, 42].

Еще одним из этиологических факторов гормональной этиологии является желтуха на грудном вскармливании. Кормление грудью наиболее физиологично и предпочтительно для новорожденных. Однако, в грудном молоке содержится большее по сравнению со смесью количество β -глюкуронидазы, которая повышает кишечно-печеночную циркуляцию билирубина, улучшает его обратное всасывание из кишечника и, тем самым, усиливает желтуху новорожденных [5, 9, 12, 13, 14, 31, 37, 38, 43].

Этот тип желтух встречается приблизительно у 1% новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, в первую неделю жизни и сохраняется в течение нескольких недель до прекращения грудного вскармливания. Ко 2-й неделе жизни уровень билирубина может достичь 342-513 мкмоль/л, затем постепенно снижается. Прекращение вскармливания грудью ведет к быстрому уменьшению уровня билирубина в течение 48 часов. С возобновлением грудного вскармливания уровень билирубина постепенно повышается, но, как правило, не достигает прежних цифр. Желтуха на грудном вскармливании может повториться в 70% последующих беременностей [5, 9, 12, 13, 14, 31, 37, 38, 43]. Развитие желтухи от материнского молока связывают с несколькими причинами: повышенным содержанием метаболитов прогестерона (3α -20 β -прегнандиола), тормозящих активность глюкуронилтрансферазы; высокой активностью липопротеин липазы в молозиве и грудном молоке и усиленной реабсорбцией свободного билирубина в кишечнике новорожденного ребенка [5,

9, 12, 13, 14, 31, 37, 38, 43]. Всем этим гормональным факторам пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии характерно желтушное окрашивание кожных покровов у новорожденного за счет повышения уровня непрямой фракции билирубина, отсутствие гепато- и спленомегалии, анемии и ретикулоцитоза, обычная окраска стула и мочи. К основным причинам ПНГ имеющие гормональный фактор, как выше указывалось авторы указывают на замедленное созревание фермента уридиндифосфатглюкоронилтрансферазы при врожденном гипотиреозе и при сахарном диабете у матери; поступление при грудном вскармливании -в кровь ребенка субстратов, ингибирующих глюкуронилтрансферазу печени (в частности, «желтуха от материнского молока»)

Угнетение глюкуронилтрансферазы тоже является одной из этиологических факторов пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии. Лекарственные препараты, (такие как новобиоцин, гентамицин, окситоцин, оксациллин, цефалоспорины), поступают в кровь ребенка от матери во время родов или через грудное молоко, или в результате непосредственного лечения ребенка, конкурирующих с билирубином за глюкуронилтрансферазу [11, 12, 13, 16]. Назначение этих препаратов приводит к ослаблению активности ферментов печени, которые и так не зрелы у новорожденных. В результате угнетения глюкуронилтрансферазной ситемы печени у новорожденного происходит гипербилирубинемия пролонгированного течения.

Некоторые заболевания и лекарства занимают места связывания билирубина на молекулах альбумина. Билирубинсвязывающая способность плазмы значительно ниже в условиях патологических влияний: при гипоальбуминемии, гипоксемии, ацидозе, гипотермии, гиперосмолярности, при наличии инфекции, эндогенных (гормоны, неэстерифицированные жирные кислоты и др.) и экзогенных конкурентов за связь с альбумином (кортикостероидные препараты, антибиотики, сульфаниламиды, аспирин и др.). Это приводит к повышению количества свободного неконъюгированного билирубина, способного проникать через гематоэнцефалический барьер. На связывание билирубина альбумином оказывают также влияние жирные кислоты, входящие в состав питательных смесей (например, интралипид) [11, 12, 13].

Среди генетических факторов которые проходят с пролонгированной неонатальной гипербилирубинемией заслуживает упоминания два редких состояния, при которых наблюдается дефицит глюкуронилтрансферазы. Семейная негемолитическая желтуха- синдром Криглера — Найяра [5, 48] вызывается наследственным постоянным дефицитом глюкуронилтрансферазы, который не приводит к развитию гемолиза. При врожденной семейной негемолитической желтухе (синдром Криглера — Найяра тип I) — в результате полного отсутствия уридин-дифосфат-глюкоронилтрансферазы (УДФГТ) при нормальных функциях печени и отсутствии признаков гемолиза или резус-конфликта [5, 48], значительно повышается сывороточный уровень неконъюгированного жирорастворимого билирубина. Он связывается с альбумином, диффундирует через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры (последнее — только у новорожденных). Связывающая (своеобразная буферная, компенсаторная емкость) альбумина уменьшается и соответственно клиническое течение синдрома ухудшается при гипоальбуминемии, ацидозе, увеличении концентрации органических ионов, назначении гепарина, салицилатов, сульфаниламидов, употреблении свободных жирных кислот. Проникновение несвязанного, неконъюгированного билирубина в клетки и митохондрии ведет к блокаде окислительно-фосфорилирующих реакций, особенно в гипоталамусе, хвостом ядре, подкорковых ядрах, мозжечке [5, 11, 12, 13, 48]. В результате токсического действия билирубина выжившие новорожденные страдают тяжелыми поражениями головного мозга.

Синдром Жильбера — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и связанное с нарушением захвата билирубина синусоидальной мембраной гепатоцитов и нерезким снижением активности глюкуронилтрансферазы печени. [5, 34]. При синдроме Жильбера обнаруживается небольшое снижение активности УДФГТ (на

10 — 30% по сравнению с нормой), однако основное значение придается нарушению захвата билирубина гепатоцитами. Последнее связывают с аномалией проницаемости мембран и с дефектом белка внутриклеточного транспорта. Обычно желтуха у таких детей выражена умеренно (80-120 мкмоль/л), случаев ядерной желтухи не описано, общее состояние нарушается мало. Клинические проявления могут отмечаться со 2-3-х суток жизни или в любом возрасте до 10 лет, причем интенсивность желтухи может меняться каждые 3-5 недель [5, 11, 12, 13, 48].

Всем вышеперечисленным генетическим факторам пролонгированной неонатальной желтухи характерно возникновение желтушного окрашивания кожных покровов у новорожденного в возрасте более 24 часов за счет повышения уровня непрямой фракции билирубина, отсутствие гепато- и спленомегалии, анемии и ретикулоцитоза, обычная окраска стула и мочи. К основным причинам нарушения конъюгации билирубина авторы относят наследственно обусловленные дефекты синтеза ферментов — в частности, дефект синтеза глюкуро-нилтрансферазы.

Проблема сохранения здоровья детей становится все более актуальной, что отчасти связано с ухудшением экологической обстановки в мире. В связи с этим влияние неблагоприятных экологических факторов на плод и новорожденного особенно заслуживает пристального внимания. Загрязнение воздуха, почвы, воды, изменение их микроэлементарного состава неблагоприятно воздействуют на беременных способствует антенатальному повреждению плода, что выражается в высокой частоте хронической внутриутробной гипоксии и гипотрофии, пролонгированной гипербилирубинемии, врожденных пороках развития. Прослеживается связь между рождением детей с пролонгированной гипербилирубинемией и развитием анемии у беременных [5, 11, 12, 13, 48]. Отмечаемый рост анемии у беременных приводит к различным осложнениям. Осложнение беременности поздним гестозом и угрозой невынашивания приводило к развитию вторичной плацентарной недостаточности и нарастанию внутриутробной гипоксии плода, основной причины перинатальных поражений ЦНС, и в определенной степени, гипербилирубинемий новорожденных [5, 6, 7, 11, 14]. Для правильного представления о формировании нарушений состояния здоровья матерей и детей, а также объяснения резкого роста перинатальных нарушений со стороны ЦНС и гипербилирубинемий у новорожденных, необходимо учитывать последовательность воздействия повреждающих факторов внешней среды на здоровье поколений.

Вышеперечисленные данные, несомненно, иллюстрируют значительную роль нарушений репродуктивного здоровья женщин в генезе патологии новорожденных, но не могут в полной мере объяснить ее столь значительный рост. Пролонгированная гипербилирубинемия не давала симптомов выраженной интоксикации и через два месяца полностью исчезло, но у большинства из этих детей развилась анемия, а у 15% выявлялись первые признаки перинатальных поражений ЦНС [14, 23, 25]. Где в основе этих изменений и не исключается влияние обменных факторов.

Глюкоза является основным источником глюкуроновой кислоты, и ее дефицит может ограничить деятельность конъюгирующей системы. К тому же гипогликемия стимулирует секрецию глюкагона, которая повышает активность гемоксигеназы, а тем самым продукцию билирубина. Дефицитом глюкозы можно объяснить интенсивность желтухи у голодающих новорожденных детей родившихся у матерей с сахарным диабетом. Неблагоприятное влияние на обмен билирубина оказывает также гипоксия и ацидоз [5]. Время первого прикладывания новорожденного к груди, определяющее интенсивность желтухи, занимает важное место среди экзо- и эндогенных факторов, которые стимулируют образование и выделение билирубина. Раннее кормление стимулирует перистальтику кишечника и раннее образование кишечной флоры, что уменьшает энтерогепатическое билирубиновое шунтирование и подавляет выделение глюкозы и адреналина, которые в свою очередь стимулируют катаболизм гемоглобина. Противоположно на эти процессы влияет позднее кормление. Было показано, что раннее кормление новорожденных (до 6-го часа жизни) успешно предотвращают

гипербилирубинемии и гипогликемии [5, 11, 12, 13].

Пролонгированная гипербилирубинемия проявляется и при влиянии факторов риска предшествующих беременностей. Установлено, что у матерей чьи дети имели пролонгированную неонатальную гипербилирубинемии чаще встречались экстрагенитальная патология, аномалии матки [5, 25]. Новорожденные, родившиеся у матерей, страдающих пиелонефритом, относятся к группе риска по «срыву» адаптационных реакций. Частой причиной дизадаптации является перинатальная гипоксия, в патогенезе которой основное значение принадлежит метаболическим и гемодинамическим нарушениям. Было отмечено, что у матерей, больных пиелонефритом, наблюдались осложнения беременности, у новорожденных пролонгированная желтуха [5, 25, 28].

Инфекционные заболевания у матери, а также случаи желтухи, анемии, болезней желчевыводящих путей, спленэктомии и метаболические нарушения у родителей или родственников тоже становятся причиной пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии [25, 34].

Медицинские факторы риска в ходе настоящей беременности тоже являются одним из наименее важных факторов риска возникновения пролонгированной желтухи новорожденных. Где было отмечено осложненное течение беременности и/или родов у их матерей, чаще встречалась угроза прерывания беременности [5, 25, 34]. При отягощенном течении беременности и родов повреждаются различные системы и органы плода. В частности, это относится печени, функциональное состояние которой нарушается. Универсальным неспецифическим маркером этих нарушений является альфа-фетопротеин (АФП). АФП в поздние сроки беременности синтезируется печенью плода. При неонатальной желтухе уровень АФП в пуповинной крови, как правило, превышал 110 000 ме/мл (средний уровень АФП в норме от 85000 до 110 000 ме/мл) [27]. При перенесенной беременности у женщин, дети которых при рождении имели признаки незрелости, желтуха была у 82% новорожденных, а у женщин с пролонгированной беременностью, дети которых были без признаков незрелости, желтуха отмечалась у 58%. Для нее были характерны раннее начало (с конца 1-го дня жизни) и затяжное течение [5, 27].

Отмечалась выраженная пролонгированная желтуха у новорожденных от матерей, употреблявших алкоголь до и во время беременности, но не страдающих хроническим алкоголизмом (все женщины были здоровы соматически, беременность и роды у них протекали физиологично) [5, 11, 34]. Антенатальная интоксикация этанолом приводит к повреждению мембранно-ферментативных систем гепатоцитов плода [13, 17, 18, 23, 25].

Наблюдение в динамике за новорожденными, извлеченными путем повторной операции кесарева сечения, показало, что пролонгированная желтуха возникла в 28,6% случаев [30, 33].

Эти вышеперечисленные анте- и интранатальные факторы риска способствуют повышению активности ферментов – глутамилтранспептидазы (ГГТП) и 5-нуклеотидазы (5-НТ), развития синдрома желтухи в периоде адаптации. Ферменты ГГТП и 5-НТ расположены в мембране гепатоцита преимущественно вблизи билиарного полюса, а также в клетках желчных протоков. По мнению ряда авторов [5, 11, 13, 17, 18, 34], ГГТП является наиболее ранним и высокочувствительным тестом – маркером синдрома холестаза. Кроме того, ГГТП содержится в гепатоцитах в цитоплазме и связана с мембранами микросом, поэтому повышение ГГТП в сыворотке крови может свидетельствовать также о цитолизе. Уровень ГГТП в периоде новорожденности повышен. У новорожденных с пролонгированной желтухой отличается повышенная активность этого фермента [5, 17, 18, 34].

Осложнения перинатального периода в виде кровотечений, анемии, гематом, полицитемии, сепсиса, перинатальных поражений ЦНС, гипоксии тоже проходят пролонгированной неонатальной гипербилирубинемией.

Кровотечение с излиянием крови в ткани приводит к повышенному образованию билирубина, что может усугубить желтуху. Анемия обуславливает подавление функции гепа-

тоцитов [34]. Большая гематома в периоде новорожденности обуславливает увеличение уровня билирубина в крови, что наблюдается при кефалгематоме, внутрижелудочковом кровоизлиянии, субкапсулярной гематоме печени, большом числе экхимозов или петехий. Полицитемия у новорожденного может являться причиной гипербилирубинемии вследствие неспособности печени метаболизировать повышенное содержание билирубина [5, 34]. Сепсис, в том числе пупочный, ведет к появлению неконъюгированной гипербилирубинемии в первые дни жизни [34]. При развитии сепсиса причиной неонатального гепатита могут стать неспецифические инфекционные возбудители. Развитие гипербилирубинемии в неонатальном периоде описано при хламидийном инфицировании, в том числе с поражением желчевыводящих путей с развитием холангита [33, 34]. Редко встречаются и поражения непосредственно печени. Считается, что постнатальная инфекция распространяется в основном гематогенным путем. Возможно инфицирование ребенка через грудное молоко, что характерно для вирусных инфекций (доказано проникновение в грудное молоко вирусов иммунодефицита человека и вируса гепатита С) [5, 10, 34].

В большинстве случаев, неонатальный гепатит, вызванный, различными возбудителями, рассматривается как одно из проявлений генерализованной инфекции. Для диагностики гепатита необходимы наличие характерного для данной инфекции симптомокомплекса и обнаружение признаков инфекционного процесса: нарушение общего состояния, отказ от еды, срыгивания, низкая прибавка массы, вздутие живота, вялость, геморрагический, синдром, анемия, субфебрилитет, тромбоцитопения, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево вплоть до миелоцитов [14, 23, 25, 26].

У новорожденных, перенесших острую и/или хроническую гипоксию в перинатальном периоде, выявляют конъюгационную желтуху [23, 24, 25, 30, 31, 32, 33].

В настоящее время выделяют ряд факторов, влияющих на пролонгированное течение неонатальных желтух, среди которых особое внимание уделяется гипоксическому воздействию. Гипоксическое воздействие является одним из наиболее значимых факторов в развитии пролонгированного течения желтухи новорожденных. В условиях гипоксии задерживается становление глюкуронилтрансферазной системы, наступает диссоциация комплекса билирубин-альбумин, в результате чего у новорожденных может развиваться гипербилирубинемия. Кроме того, хроническая гипоксия включает механизмы компенсации, направленные на поддержание полноценной оксигенации тканей и органов плода. Повышается синтез глюкокортикостероидов, активируется анаэробный гликолиз, перераспределяется кровоток с преимущественным кровоснабжением головного мозга, сердца, надпочечников, кишечника, почек. Это сопровождается задержкой созревания ферментативных систем печени и снижением их функциональной активности в неонатальном периоде [23, 24, 25, 30, 31, 32, 33].

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии дифференциально-диагностический подход этиологии и клинической симптоматики пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии изучены недостаточно и требуют уточнения.

Следовательно, раннее выявление различных форм пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии приводит к своевременному подходу лечения и реабилитации новорожденных.

Использованная литература:

1. Абаев Ю.К. «Воспалительные заболевания новорожденных. Ростов-на-Дону: Феникс. 2007:31. С.174-179.
2. Аверьянова Н.Н., Гаслова А.А. Родителям о самом главном., Пермь.; 2007. 382с.
3. 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. С. 165-168.
4. Аверьянова Н.Н., Чиженок Н.Н., Щербакова Л.И. Объективное обследование ребенка // Учебное пособие. - Пермь. 2008. 139с.
5. Алажиль Д., Одьевр М. Заболевания печени и желчных путей у детей. М.: Медицина, 1982. 486 с
6. Анастасевич Л.А. Желтухи у новорожденных / Л.А. Анастасевич, Л.В. Симонова // Лечащий врач. 2000. № 10. С.66-80.)
7. Андреева В.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р., Жилина С.С., Макарова В.П. Профилактика наследственных и- врожденных болезней // Российский медицинский журнал. 2008. №1. С. 3-7
8. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Хосталек У. и др. / Пренатальная и постнатальная профилактика йодно-го дефицита у детей первого года жизни // Российский педиатрический журнал. 2001. № 1, С.35-39.
9. Булатов В.П., Даминова С.И., Трофимова И.Ш., Сто-рожева А.Л. Активность гамма-глутамилтранспептидазы-5-нуклеотидазы у новорожденных с синдромом желтухи. Казанский медицинский журнал 2002; 5: 351—353.
10. Васильева О.А., Картелишев А.В., Румянцев А.П., Месхи Н.Т. Фармаколазерная профилактика перинатальных осложнения хронической: фетоплацентарной недостаточностью // Педиатрия: 2007. т.86. №1. С.119-126.
11. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Сухих Г.Т. Базовая помощь новорожденному-международный опыт. Гэотар-Медиа 2008: 600 стр.
12. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики// Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2004. № 5. С. 18 – 32
13. Воронкова И.Ф., Маковицкая Г.А. Функциональное состояние.печени у новорожденных с конъюгационной гипербилирубинемией // Педиатрия: 2002. №1. С.30-32.
14. Горленко О.М., Русановская О.В., Янковская Н.Г., Малеваник Н.Г. Конъюгационная желтуха новорожденных: анте- и интранатальные факторы риска, пути коррекции // Современная педиатрия. 2004. №4. С.148 151.
15. Дворяковская Г.М., Гайфуллина Г.Н. Влияние патологии щитовидной железы матери на течение неонатального периода у недоношенных детей // Ультразв. и функц. диагностика. 2003. № 3. С.65-71
16. Исроилов А.Р., Турдиева Ш.Т., Каримова Д.И. Чакалоклардаги транзитор гипербилирубинемия холатининг ва она сугидаги токоферол микдорининг ахамияти.//Педиатрия. 2000. №4. С 13-15.
17. Кирилочев О.К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных/ Педиатрия. 2008. Том 8. №3. С.57-61.
18. Кирилочев О.К. Клинико-лабораторная диагностика печеночной недостаточности у новорожденных./ Клиническая лабораторная диагностика. 2008. №5. С.19-38.
19. Коваленко Т.В. Неонатальный транзиторный гипотироз: прогноз для здоровья и развития детей // Проблемы эндокринологии. 2001. т. 47, № 6. с. 23-27.;
20. Кузьменко Л.Г., Быстрова О.В., Зимина И.В., Пушко Л.В., Москвина С.Н. Функциональное состояние тимуса у доношенных новорожденных и их матерей.// Педиатрия . 2011. Том 90. №1. С.8-13.
21. Логинова, И. А. Неонатальный транзиторный гипотироз /Бел.мед.журнал. 2003. № 4. С. 73–76.
22. Логинова А.А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе.// Педиатрия. 2011. том 90. №1. С.13-19..
23. Мухамедова Х.Т., Шамсиев Ф.С., Сердешнова И.А., Дивеева А.С. Вегетативный статус новорожденных с последствиями перинатальной гипоксии // Материалы IV Международной научно-образовательной: конференции «Проблемы здоровья семьи. 2000»: 2000. С. 165-166.
24. Мухамедова Х.Т. Клинико- патогенетические особенности и тактика лечения постгипоксического синдрома у новорожденных. Автореф.дис. канд.мед наук. Ташкент ТашПМИ. 2005. 22 с.
25. Нажмутдинова Д.К., Каюмова Д.Т. Антенатальная охрана плода у беременных с хроническим гепатитом. // Педиатрия. 2001. №3. С.110-112.
26. Ортикова Г.Ш., Валиев А.Г. Гудак болаларда вирусли гепатит «В»нинг атипик турида липидларнинг пероксидланишининг узгариши.// Педиатрия. 2000. №4. С.39-43.
27. Пустотина О.А., Гусарова Е.В., Фанченко Н.Д., МелькоА.И. Альфа-фетопроtein в прогнозировании осложнений у новорожденных // Акуш. и гин. 2006. № 1. С.17-20.
28. Рахманкулова З.Ж., Шамсиев Ф.С., Камалов З.С., Абдукадирова М.К., Ходжамова Н.К. Клинико- анамнестическая характеристика новорожденных, родившихся у матерей с герпесвирусными инфекциями. // Вестник врача. 2010. №2. С.100- 103.
29. Сибилева Е.Н. Неонатальная гипотироксинемия как возможная причина конъюгационной желтухи /

- Е.Н. Сибилева, А.А. Чака // Экология человека. 2004. № 4. С. 25-30.
30. Траверсе Г.М., Нхал Мухамед Халді. Патогенетичні аспекти терапії кон'югаційних жовтяниць різної етіології у доношених новонароджених//Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005. № 3. С. 46– 47
31. Турдыева Т.Ш., Курбанов Д.Д., Исраилов А.Р. Некоторые показатели антиоксидантной системы при физиологической желтухе у новорожденных // Педиатрия. 2001. №5. С.109-111.
32. Фетисова Т.Г., Шакирова Л.З., Сафина Л.З. Неинвазивные подходы к диагностике и лечению отсроченных неонатальных желтух // Вопросы современной педиатрии. 2005. т.4, №3. С.71-74.
33. Царегородцев И.С., Волосников Д.К., Узлова Т.В., Трухина Т.А. Особенности постнатальной адаптации и здоровья новорожденных, родившихся у матерей получивших в родах эпидуральную анестезию// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. №5. С. 27-31.
34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. С.518-521
35. Яцык Г.В., Беляева Е.П., Бомбардирова Е.П. Эффективность препарата хофитол в терапии желтух у новорожденных детей // Российский вестник еринатологии и педиатрии. 2007. № 2. С. 20-22.
36. American Academy of Pediatrics. Hyperbilirubinemia. In Guidelines for perinatal care // Pediatrics. 1997. №.8. P.83-86.
37. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn // Nelson Textbook of pediatrics. Philadelphia. 2000. P.511-528.
38. Demons R.M. Issues in newborn care // Prim. Care. 2000. Vol.27. P.251-267.
39. Croen L. A., Yoshida C. K., Odouli R. Neonatal Hyperbilirubinemia and Risk of Autism Spectrum Disorders // Pediatrics. 2005. Vol.115, №.2. P.135 - 138
40. Dennerly P.A., Seidman D.S., Stevenson* D.K. Neonatal hyperbilirubinemia//N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P.581-590.
41. Gale R, Seldman DS, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia and early discharge. J Perinatology, 2001; 21:40-43
42. Gourley G.R. et al /Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus// Semin. Neonatol. 2002. Vol.7, №2. P.135-141.
43. Managing Newborn Problems: A guide for doctors, nurses, and midwives. WHO, Geneva, 2003.
44. Moyer V.A., Ahn C., Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2000. Vol.154. P.391-394.
45. Meredith L.P. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn // American Famili Physician. 2002. Vol.36. P. 458 -460.
46. Phyllis A. D., DanieK S. S., Davidi K., Stevenson C. Neonatal hyperbilirubinemia // Pediatrics.- 2001,- Vol; 344.- №8. P.581-590.
47. Seidman D.S., Paz I., Armon Y., Ergaz Z., Stevenson D.K., Gale R.
48. Effect of publication of the "Practice Parameter for the management of hyperbilirubinemia on treatment of neonatal jaundice // Acta- Paediatr. 001. Vol. 90. P.292 -295.
49. J.F. Watchko, M.J. Daood, M. Biniwale et al./ Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics //Semin.Neonatol.-2002.Vol.7,№2. P.143-152.