



Островский Игорь Максимович,
Доцент кафедры педиатрии №1
ГОО ВПО «Донецкий национальный
медицинский университет им.М.Горького
Донецк, Украина

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОНЬЮГАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ В ДОНБАССЕ

АННОТАЦИЯ

У детей желтуха развилась на неблагоприятном фоне: патология беременности, заболевания беременной, кесарево сечение, недоношенность, анемия, инфекции (омфалит, дакриоцистит, ринит, дисбиоз кишечника). У недоношенных достоверно чаще наблюдался билирубин выше 200 мкмоль/л и положительное отношение АЛТ/АСТ, чаще – тимомегалия и инфекции, достоверно реже – АСТ более 50 Ед/л. У детей с тимомегалией чаще выявляются неблагоприятные факторы в анамнезе, достоверно реже наблюдаются инфекции. Тимомегалия достоверно реже встречалась у детей до 15 суток, чем в возрасте старше 46 суток. У детей с перинатальной патологией ЦНС достоверно чаще отмечен высокий уровень АЛТ и чаще высокий уровень АСТ и билирубина. Назначение ангиопротектора пентоксифиллина, улучшающего микроциркуляцию, в комплексном лечении конъюгационной желтухи, способствует более быстрому ее разрешению.

Ключевые слова: конъюгационная желтуха, тимомегалия, пентоксифиллин.

Ostrovsky Igor Maksimovich,
Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1
SEO HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University»
Donetsk, Ukraine

MODERN CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE CURRENT OF CONJUGATIVE JAUNDICE IN DONBASS

ANNOTATION

elucidation of the patterns of development of conjugative jaundice, including prolonged jaundice, the relationship between clinical and laboratory parameters in children with conjugative jaundice, assessment of the effectiveness of treatment regimens.

The medical histories of 69 patients who were in the clinic with conjugated jaundice in 2020 were analyzed. The mutual influence of the pathology of pregnancy, prematurity, mode of delivery, perinatal lesions of the central nervous system, thymus enlargement, concomitant infections, anemia, the level and dynamics of bilirubin, ALAT and ASAT, and the age of hospitalization were considered. In the course of statistical processing of the data, the Student's t-test was used for relative values and variation series, as well as the Fisher's angular transformation method.

Thymus enlargement is a protection against infections for infants, which appears under unfavorable conditions (pathology of pregnancy, mother's illness, etc.). It takes a certain amount of time to form it. 2. Perinatal CNS pathology is accompanied by high levels of ALAT, ASAT and bilirubin. 3. Appointment of the angioprotector pentoxifylline in the complex treatment of conjugational jaundice, contributes to its faster cure

Key words: conjugational jaundice, thymus enlargement, pentoxifylline.

Неонатальные желтухи являются веской причиной беспокойства родителей и озабоченности педиатров. Наиболее частым вариантом желтухи, с которым встречается педиатр при амбулаторном наблюдении, является пролонгированное течение неонатальной конъюгационной желтухи, этиология которой остается невыясненной [1]. Конъюгационная желтуха считается физиологической, пока она по

срокам возникновения, максимальному уровню билирубина (Б) и срокам исчезновения укладывается в рамки физиологии. Конъюгационную желтуху, продолжающуюся более 2-х недель у доношенных и более трех - у недоношенных, относят к пролонгированным. Подобная ситуация служит причиной обращения к врачу и нередко – госпитализации.

Возникновение конъюгированных гипербилирубинемий связано с такими факторами, как инфицирование матери, заболевания во время беременности, разнообразная хроническая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, почек, анемия), стимуляция и индукция родовой деятельности, недоношенность, вследствие чего возникает гипоксия и задерживается созревание глюкуронилтрансферазной системы печени [1, 2, 3, 6].

В лечении конъюгационных желтух традиционно используется фототерапия, фенobarбитал, урсодезоксихолевая кислота, антигипоксанты, сосудистые и другие препараты [1, 4, 5, 6].

Выяснение закономерностей развития конъюгационной, в том числе пролонгированной, желтухи, взаимосвязь различных клинических и лабораторных показателей у детей с конъюгационной желтухой, а также оценка эффективности различных схем лечения.

Проанализированы все истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике в отделении неонатологии в 2020 году с конъюгационной желтухой в виде основного или сопутствующего диагноза. Их количество составило 69.

Статистическую обработку данных проводили с применением t-критерия Стьюдента для относительных величин и вариационных рядов и метода углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение. Возраст детей при госпитализации составил от 8-ми до 76-ти дней, пик обращаемости пришелся на возраст 1 месяц, длительность госпитализации - от 2-х до 27 дней, в среднем - 12,5 дней. Показатели детей, находившихся на лечении менее 4-х дней при оценке эффективности терапии не учитывали.

Уровень Б при поступлении колебался от 70 до 378 мкмоль/л, в среднем - 95,2 мкмоль/л, АСТ - от 21 до 126 Ед/л, в среднем - 54 Ед/л, АЛТ - от 3,4 до 102, среднее - 31,2 Ед/л.

Анализируя возможные причины возникновения желтухи, выяснили, что у 57 детей (82,6%) желтуха развивалась на неблагоприятном фоне: патология беременности, различные заболевания беременной, кесарево сечение, недоношенность, анемия, инфекции (омфалит, дакриоцистит, ринит, дисбиоз кишечника).

Поскольку большая часть детей (56, 81,2%) находилась на грудном вскармливании, нельзя также исключить влияние особенностей состава грудного молока на активность глюкуронилтрансферазы печени (синдром Ариас и Люцей-Дрискола) [5, 7, 8]. Это только предположение, поскольку в реальной жизни диагностический отказ от грудного вскармливания на 2-3 дня не пользуется популярностью ни у врачей, ни у кормящих женщин [5].

В процессе анализа учитывали взаимовлияние таких факторов, как патология беременности (46 детей), недоношенность (15), кесарево сечение (14), перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС, 46), тимомегалия (ТМ) (33), сопутствующие инфекции (16), анемия (27), уровень Б (больше/меньше 200 мкмоль/л - 37/30), АЛТ (больше/меньше 30 Ед/л - 25/40), АСТ (больше/меньше 50 Ед/л - 28/37), положительное отношение АЛТ/АСТ (6), возраст при госпитализации (до 15 дней - 9, 45-76 дней - 10, процент снижения Б перед выпиской. Не все истории содержали полный набор параметров, поэтому %% рассчитывали исходя из фактического количества.

В таблице 1 приведены факторы, значительно отличающиеся у доношенных и недоношенных детей.

Таблица 1.

Сравнительные данные доношенных и недоношенных детей

	n	Б>200 мкм/л		АСТ >50 Ед/л		АЛТ> АСТ		ТМ		Инфекции	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Недоношенные	15	10	66,7±12,60	2	15,4±10,42	3	23,1±12,16	33	60,0	6	40,0
Доношенные	48	17	36,9±7,42*	24	52,2±7,37**	2	4,4±3,01*	36	42,0	10	20,8

Примечание: здесь и далее: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Как следует из таблицы, у недоношенных достоверно чаще наблюдался Б выше 200 мкмоль/л и положительное отношение АЛТ/АСТ, чаще, но не достоверно - ТМ и инфекции, достоверно реже -

АСТ более 50 Ед/л.

В таблице 2 приведены факторы, значительно отличающиеся у детей с ТМ и без ТМ.

Таблица 2.

Сравнительные данные детей с ТМ и без ТМ

	n	Б>200 мкм/л		Патология беремен.		Анемия		Кесарево сечение		Недоношенность		Инфекции	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
ТМ+	33	17	53,1	24	72,7	15	48,4	9	29,0	9	32,1	4	12,1±5,68
ТМ-	36	13	38,2	22	61,1	12	34,3	5	14,7	6	17,7	12	33,3±7,86*

Как следует из таблицы, у детей с ТМ чаще выявляются неблагоприятные факторы в анамнезе (патология беременности, кесарево сечение, недоношенность, высокий билирубин, анемия). В то же время, при ТМ достоверно реже наблюдаются инфекции. ТМ также отмечена у всех детей с неестественным предлежанием и отсутствует у детей без отягощенного анамнеза.

Эти данные позволяют предположить, что ТМ – защита от инфекций для грудничков, которая появляется при неблагоприятных условиях (патология беременности, болезни матери, кесарево сечение, недоношенность, анемия и т.п.).

В таблице 3 приведены факторы, значительно отличающиеся у детей в зависимости от возраста к моменту поступления.

Таблица 3.

Сравнительные данные детей в зависимости от возраста при поступлении

	п	Б>200 мкм/л		Анемия		ТМ		Инфекции	
		п	%	п	%	п	%	п	%
До 15 дней	10	10	100	0	0	4	33,3± 14,21	7	70,0± 15,08
45-76 дней	9	1	12,6± 12,5***	6	75,0± 16,37***	8	88,9± 11,10**	1	11,2± 11,10***

ТМ достоверно реже встречалась у младших детей (до 15 суток), чем у старших (46–76 суток), т.е. для формирования ТМ требуется определённое время. Также при сравнении этих двух групп выяснено, что у младших достоверно чаще наблюдается Б более 200 мкмоль/л и инфекции. Анемия отмечена у старших детей и отсутствовала у детей первых 2-х недель жизни.

При сравнении двух групп детей с ППЦНС и без него, выявлено: при ППЦНС достоверно чаще отмечен высокий уровень АЛТ ($44,2 \pm 7,57\%$ против $22,7 \pm 9,14\%$, $p < 0,05$); чаще встречается высокий уровень АСТ ($46,5\%$ против $36,4\%$), билирубина ($47,8\%/38,1\%$) и недоношенность ($26,6\%/16,7\%$).

В качестве терапии у детей использовали различные препараты и их сочетания, в частности, чаще всего – цитофлавин (Ц) – комбинированный препарат, улучшающий мозговой метаболизм, урсофальк (У) – гепатопротектор и желчегонный препарат, глицин – метаболит, глутаргин – соединение аргинина и глутаминовой кислоты разнонаправленного действия, элькар – метаболит и антиоксидант, пентоксифиллин (П) – ангиопротектор, улучшающий микроциркуляцию. Во всех случаях использовали фототерапию.

Эффективность лечения учитывали по

степени снижения Б в % к моменту выписки, достоверность разницы просчитывали с использованием t-критерия Стьюдента для вариационных рядов.

Всего у анализируемых пациентов использовано 23 комбинации препаратов. Попытка учесть все варианты лечения привела к тому, что группы с малой выборкой и большим разбросом достоверно не отличались друг от друга и это не позволило выявить самую эффективную комбинацию, тем более что у многих детей Б при выписке не определяли.

В связи с этим схемы были объединены в две большие группы: получавших цитофлавин и пентоксифиллин ± другие препараты и получавшие Ц ± другие препараты, но без П, соответственно 16 и 23 пациента. В группе Ц + П средний процент снижения Б составил $88,3 \pm 1,53$, в другой группе – достоверно меньше – $77,1 \pm 3,62$, $p < 0,01$.

Кроме того, среди 16 больных, получавших П, снижение Б более, чем на 90%, отмечено у $56,3 \pm 12,81\%$, тогда как из 30 не получавших П – только у 5 ($16,7 \pm 6,80\%$, $p < 0,01$).

Наконец, в 3-х группах больных, пролеченных с участием Ц, П и У просчитано снижение Б в мкмоль/л (Табл. 4).

Таблица 4.

Эффективность отдельных препаратов из различных комбинаций

Препарат	Количество детей	Начальный уровень Б (мкмоль/л)	Конечный уровень Б (мкмоль/л)
Ц	38	$222,8 \pm 12,49$	$38,9 \pm 6,16^*$, $p < 0,05$
У	26	$216,9 \pm 16,92$	$49,9 \pm 8,22^*$, $p < 0,02$
П	16	$214,4 \pm 17,13$	$23,6 \pm 3,36$

Примечание: * - достоверное отличие от получавших П.

Во всех группах уровень Б при поступлении был, фактически, одинаковым, а снижение уровня Б было достоверным ($p < 0,001$), но конечный результат продемонстрировал, что у детей, получавших в комплексе терапии именно пентоксифиллин, уровень Б при выписке оказался достоверно ниже, чем при использовании других препаратов.

Выводы

1. Тимомегалия чаще встречается у детей с неблагоприятным анамнезом (патология беременности, болезни матери, недоношенность,

кесарево сечение, анемия). Среди детей с тимомегалией достоверно реже наблюдаются такие состояния, как омфалит, дакриоцистит, ринит, дисбиоз кишечника. ТМ – для грудничков – защита от инфекций.

2. Перинатальная патология ЦНС сопровождается высоким уровнем АЛТ, АСТ и билирубина.

3. У недоношенных с конъюгационной желтухой, наряду с более высоким уровнем билирубина, чаще отмечается низкий уровень АСТ и

чаще наблюдается положительное соотношение АЛТ/АСТ.

4. Назначение ангиопротекторов, улучшающих микроциркуляцию, в частности, пентоксифиллина, в комплексном лечении

конъюгационной, в том числе пролонгированной, желтухи, способствует более быстрому разрешению желтухи, что, вероятно, связано с купированием синдрома постгипоксической ишемии печени.

Список литературы/ Iqtiboslar/ References

1. Mesić I., Milas V., Medimurec M., Rimar Z. Unconjugated pathological jaundice in newborns. Coll. Antropol. 2014 Mar; 38 (1):173-8.
2. Волянок Е.В. Алгоритм диагностики и лечения пролонгированной желтухи у детей первых месяцев жизни. Вестник современной клинической медицины, 2016, том 9, вып. 2, :42-46.
3. Кешишян Е. С. Алгоритм ведения затяжной желтухи у детей первых месяцев жизни. Доктор.Ру. 2010 №1 (52): 33-37
4. Колотилина А.И. Сравнительная характеристика клинических и фенотипических признаков конъюгационной желтухи новорожденных и синдрома доброкачественной непрямой гипербилирубинемии у детей старшего возраста. Автореф. дисс... к.м.н., Москва, 2015.
5. Логинова А.А. Билирубин связывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе. Педиатрия, 2011, Т. 90, № 1:13-19.
6. Шадрин О.Г., Чернега Н.Ф. Пути оптимизации терапии пролонгированной конъюгационной желтухи у детей грудного возраста. Здоровье ребенка, 2015, №6 (66):19-22.
7. Э.М.Шакирова, Л.З.Сафина, Л.З.Шакирова, Т.И.Савенкова, Д.Р.Салманидина Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения. Практическая медицина, ноябрь 2012, 7 (62): 97- 100.