



Бобоева Нигора Тухтамишевна,

Ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан

Абдуллаева Мухиба Нигматовна,

Д.м.н., доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан

ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ.

АННОТАЦИЯ

В данной работе представлены причинно-следственные механизмы пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии. Описаны современные методы исследования маркеров воспаления. Проанализированы ранние маркеры воспалительной активности при пролонгированной гипербилирубинемии.

Ключевые слова: пролонгированной гипербилирубинемия, новорожденный, СРБ, прокальцитонин.

Boboeva Nigora Tukhtamyshevna,

Assistant of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology
Samarkand State Medical Institute
Samarkand, Uzbekistan

Abdullayeva Muhiba Nigmatovna,

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the
Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology
Samarkand State Medical Institute
Samarkand, Uzbekistan

THE SIGNIFICANCE OF METABOLIC STATUS AND MARKERS OF INFLAMMATION IN PROLONGED NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA.

ANNOTATION

The scientific work presents the causal mechanisms of prolonged neonatal hyperbilirubinemia. The modern methods of studying inflammation markers are described. The early markers of inflammatory activity in prolonged hyperbilirubinemia were analyzed.

Key words: prolonged hyperbilirubinemia, newborn, CRP, procalcitonin.

Введение. Гипербилирубинемия у новорожденных детей в последние десятилетия приобретает более длительное течение. Причина этого феномена не ясна. [1]. Определенная часть данных состояний проходит для ребенка транзиторно и не требует специальной коррекции, однако в ряде случаев неонатальные гипербилирубинемии принимают затяжное течение, вследствие чего формируется высокий риск развития осложнений, обусловленных нейротоксичностью непрямого билирубина [2,3]. В настоящее время проблема желтухи у новорожденных детей приобретает новую актуальность в связи с наблюдающимся патоморфозом перинатальной патологии [4]. Распространенность и большая частота поражения органов и систем при неонатальных желтухах интересует клиницистов и практикующих врачей в

диапазоне выделения ведущей причины развития данной патологии в конкретном случае. В дифференциальной диагностике неонатальных желтух все большее значение имеют маркеры воспалительной активности [5,8,9]. Маркеры воспалительной активности служат одним из подтверждающих факторов при отсутствии положительного бактериального посева. Одним из таких маркеров считается СРБ, но поиск новых маркеров доказал, что прокальцитонин [2,4,6,7] как предшественник кальцитонина высоко чувствителен при инфицировании [10,11,12,13,14,15,16,17].

Цель исследования: использование маркеров воспаления для выделения причины пролонгированной гипербилирубинемии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 250 новорожденных с

продолжительной неонатальной гипербилирубинемией (ПНГ).

Все новорожденные с ПНГ поступили на лечение и обследование в ОПН Самаркандского Областного Многопрофильного Детского Медицинского Центра. Во всех случаях гипербилирубинемия длилась более 14 дней.

В исследование не включали новорожденных с серьезными аномалиями развития гепатобилиарной системы, пациентов, которым требовалось хирургическое лечение; новорожденных с наследственными видами неонатальной гипербилирубинемии.

Состояние всех новорожденных при поступлении расценивалось как средне тяжелое, что было обусловлено наличием гипербилирубинемии, которая оценивалась по модифицированной шкале Крамера 3–4-й степени.

Новорожденные поступали в клинику на 15–20 сутки после рождения. В зависимости от клинических признаков продолжительной неонатальной гипербилирубинемии (ПНГ) все новорожденные были разделены на 2 группы: I группа – с умеренной продолжительной гипербилирубинемией (уровень билирубина не более 250,0 мкмоль/л); II группа – с продолжительной гипербилирубинемией высокой степени (уровень билирубина 250,0–270,0 мкмоль/л, затяжной характер с длительностью более 21 дня). В I группу вошли 34,0% (n=85) новорожденных, во II- 46,0% (n=115) новорожденных. III группа – контрольная 20% (n=50).

В группе наблюдаемых детей представлено 158 мальчиков (63,2%) и 92 девочек (36,8%). Все дети родились в срок (38–40 нед. гестации). 90,0% из физиологических родов, 10,0% детей – путем операции кесарева сечения.

Гестационный возраст наблюдаемой группы новорожденных составил 38,15±1,07 недель. Новорожденные были отобраны на основании клинико-биохимических показателей.

В основу диагностических мероприятий была включена сумма факторов, которыми доказывается прямая клиническая связь ПНГ. Из них: анемия беременных, болезни желчевыводящих путей у матери, перинатальные потери, тяжелый гестоз, привычное невынашивание, преждевременная отслойка плаценты, самопроизвольные выкидыши, а также различные осложнения родов: слабость родовой деятельности, стремительные роды, обвитие новорожденного пуповиной.

Анализ акушерского анамнеза и состояния здоровья женщин свидетельствовал о крайне высоком уровне акушерской и соматической патологии. 65% наблюдаемых женщин были первобеременными, с отягощенным акушерским анамнезом: у 24% – самопроизвольные выкидыши, у 16,4% – регрессирующие беременности, у 5,5% – мертворождения. К моменту наступления настоящей беременности все женщины находились в состоянии компенсации в отношении хронических заболеваний.

Для выделения причин неонатальной гипербилирубинемии нами использовались общепринятые биохимические тесты: билирубин крови и его фракции, трансаминазы, общий белок, альбумин, содержание электролитов. Также проведен анализ белков «острой фазы» – С – реактивный белок (СРБ). СРБ определяли в сыворотке крови с помощью CYPRESS DIAGNOSTICS. Тест основан на принципе твердофазного непрямого иммуноферментного анализа.

Определение уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови проводили иммунохроматографическим методом с использованием тест-систем производства «Brahms Diagnostica», (Германия).

На проведение обследования новорожденных было получено информированное согласие родителей.

Результаты и их обсуждения.

У обследуемых новорожденных гипербилирубинемия была основным показателем для госпитализации. Полученные данные показали, что у новорожденных с ПНГ свойственно было визуальные изменения кожных покровов, в виде затянувшейся желтухи по поводу чего и обратились большинство групп родителей. Визуально субиктеричность кожных покровов и слизистых у новорожденных детей с ПНГ чаще появлялись на 3–4 сутки, жизни: у 36,1% – на третьи сутки, у 42,5% – на четвертые. У 9,9% новорожденных отмечено появление желтухи на второй день жизни, у 10,3% – на пятый, и у 1,2% – на шестой день жизни. При ПНГ субиктеричность кожных покровов и слизистых имел волнообразный характер появления желтухи.

Принимая во внимание степень выраженности гипербилирубинемии по модифицированной шкале Крамера мы предварительно распределили уровни гипербилирубинемии в зависимости от концентрации сывороточного билирубина в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1.

Кожные зоны	Шкала Крамера			
	Обследуемая группа			
	I группа, n=85		II группа, n=115	
	abc	%	abc	%
Первая зона (лицо)	7	8,24	0	0,00
Вторая зона (туловище)	20	23,53	6	5,22
Третья зона (ягодицы, бедра)	22	25,88	21	18,26
Четвертая зона (предплечья, голени)	36	42,35	43	37,39
Пятая зона (кисти, стопы)	0,00	0,00	45	39,13

Во всех обследуемых группах новорожденных не было отмечено увеличение активности сывороточных аминотрансфераз.

Дети с продолжительной гипербилирубинемией I уровня в 96,9% имели легкий желтушный оттенок лица и груди уже на 14–16 сутки

жизни, у новорожденных с продолжительной неонатальной гипербилирубинемией 2 и 3 уровня данный показатель наблюдался лишь к 20–23 суткам. На двадцать третьи сутки снижения желтушности кожи до I степени у новорожденных второй группы не наблюдалось, отмечено более позднее

исчезновение желтухи: только к 25-30 дню жизни у 11,6% детей из второй группы уровень иктеричности снизился до 1 степени, а исчезновение желтухи в 58,5% случаев произошло к концу 4-5 недели жизни, в 20,1% - лишь к месяцу.

Как видно число новорожденных с гипербилирубинемией 2 уровня во всех обследуемых группах больше по сравнению с числом детей с уровнем билирубина менее 170 мкмоль/л. Число детей с гипербилирубинемией 3 уровня достоверно меньше, чем с гипербилирубинемией 1 уровня.

В целом гипербилирубинемия до 257 мкмоль/л отмечалась у 50,5% новорожденных.

В наших наблюдениях у новорожденных с пролонгированной гипербилирубинемией на фоне внутриутробного инфицирования и гипоксически ишемической энцефалопатии на фоне инфицирования был отмечен синдром угнетения ЦНС,

проявляющийся в виде вялого сосания, снижения двигательной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии, истощаемости физиологических рефлексов. Он встречался у 68% новорожденных. Синдром гипервозбудимости ЦНС – у 9,1% и 10% соответственно.

Результаты клинических исследований показали, что исходно у больных определялись выраженные нарушения метаболических показателей венозной крови (гипербилирубинемия более 250-300 мкмоль/л, гипоальбуминемия, глюкоза менее 1,9ед, гиперкалиемия 45ммоль/л).

В связи с тем, что инфекционная патология являлась одной из частых причин ПНГ для дифференциальной диагностики по этиологии, у всех новорожденных были изучены ПКТ и маркеры воспаления (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели воспалительной активности в различных группах с ПНГ.

Показатели	Нормальные уровни показателей	1-я группа	2-я группа
		n=85	n=115
СРБ	16-20 мг/л	40,0%	60%
Лейкоцитоз (× 109/л)	9,5-15,4	35,0%	65,0%
ПКТ (нг/мл)	0,01-0,02нг/мл	25,0%	35%

Наблюдаемое повышение показателей С-реактивного белка (СРБ) при нормальных значениях ПКТ свидетельствует о начале развития воспаления неинфекционного (адаптационного) генеза [18,19]. Из обследованных 100 новорожденных с ПНГ прокальцитонин был повышен, т.е. выше 0,5нг/мл только у 3 больных из 2 и 3 группы. У других новорожденных ПКТ не увеличен. Это не совпадает с данными литературы [4,5,9,18,19] о высокой

чувствительности ПКТ при наличии воспалительной активности, в то время как повышен уровень СРБ и наблюдается лейкоцитоз.

Выводы. При пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии на фоне инфицирования высокий показатель СРБ и лейкоцитоз более достоверны как маркеры воспаления, чем прокальцитонин.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Логинова Л.А. Особенности течения неонатальной желтухи в современном мире. Монография LAP LAMBERT Academic Publishing (2013-03-11).
2. Логинова, А. А. Возможности прогнозирования длительной гипербилирубинемии в неонатальном периоде / А. А. Логинова. — Текст: непосредственный // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы I Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — Челябинск: Два комсомольца, 2012. — С. 56-60. — URL.
3. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. // Г.В.Яцык - М.: Медицинское информационное агентство, 1998.- 400с.
4. Brunkhorst R., Eberhardt O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection, Intensive Care Med., 2000, 26: 199-201.
5. Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forzycky Z.E., Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock, Intensive Care Med., 2000; 26: 148-52.
6. Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Oregas M., Assicot M. et al., Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients, Int. Care Med., 2000, 26: S153-8.
7. Fernandez-Lopez A.etal., An EspPediatri 2001, 55 (4) : 321-328
8. Fleischhack G. et al., Brit.J. Haematol. 2000, 111: 1093-1102
9. Gerard Y., Hober D., Petitjean S., Assicot M. et al. Procalcitonin level in a 4 year old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis, infections, 1997, 23: 310-311.
10. Gramm H-J, Dollinger P., and Beier W Procalcitonin-A new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis, Chir. Gastroenterol., 1995, 11 (Suppl. 2) :51-54.
11. Hausfater P. et al., Clin Infect Dis 2002, 34: 895-901
12. Hedlund I and Hansson 10.. Infection 28, 2000, No. 2: 68-73
13. Hoen B. et al., Clin Infect Dis 2002, 35 (2) : 156-161
14. Jacquot A., Labaune J.M., Baum T.P., Putet G., Picaud J.C. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition 2009; 94: F345-F3
15. Linscheid P. et al. Endocrinology, 2003, 144: 5578-5584.
16. Marc E. et al. Arch Pediatr 2002. 9: 1-7
17. Meisner M., Procalcitonin (PCT) -A new, innovative infection parameter Biochemical and clinical aspects, ISBN: 3-13-105503-0, Thieffne Stuttgart, New York 2000
18. Somech R., Zakuth V., Assia A., Jurgenson U. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients, IMAJ, vol. 3, June 2001.