

# ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЗАТЯЖНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕЙ

УДК 616.633.937—053.31—037

Поступила 17.05.2011 г.



**О.В. Халецкая**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии<sup>1</sup>;

**В.В. Солнцев**, врач-педиатр<sup>2</sup>; аспирант кафедры госпитальной педиатрии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Детская городская поликлиника №1, Н. Новгород

Исследована динамика клинико-биохимических показателей и инструментальных данных у новорожденных и детей раннего возраста с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией, что позволило выделить три степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая) и три варианта течения (доброкачественное, волнообразное, резистентное) данного патологического состояния. Обоснована тактика ведения новорожденных и детей раннего возраста с затяжными вариантами течения конъюгационной гипербилирубинемии, которая позволяет сократить сроки патологического процесса.

**Ключевые слова:** новорожденные, гипербилирубинемия, варианты течения гипербилирубинемии, лечение гипербилирубинемии.

## English

### Management optimization of young children with prolonged hyperbilirubinemia

**O.V. Khaletskaya**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics<sup>1</sup>;

**V.V. Soltsev**, Pediatrician<sup>2</sup>; Postgraduate, the Department of Hospital Pediatrics<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Children's City Polyclinic No.1, Nizhny Novgorod

There has been studied the dynamics of clinical and biochemical, and instrumental findings in newborns and young children with prolonged conjugated hyperbilirubinemia, due to which there have been distinguished three types of severity (mild, moderate, severe) and three variants (benign, undulated, resistant) of the pathological condition. The management of newborns and young children with prolonged courses of conjugated hyperbilirubinemia has been proved that enables to reduce the period of hospitalization and the course of pathological process.

**Key words:** newborns, hyperbilirubinemia, hyperbilirubinemia course variants, treatment of hyperbilirubinemia.

Гипербилирубинемия определяется как затяжная у доношенных новорожденных при ее сохранении более 14 суток жизни, у недоношенных — более 21 сут жизни. В последнее время отмечается тенденция к более длительному течению транзиторных желтух новорожденных, что обуславливает поиск новых путей решения данной проблемы [1—5]. При конъюгационной гипербилирубинемии происходит патологическое накопление в сыворотке крови непрямого билирубина [6]. Непрямой билирубин, являясь липотропным веществом, в больших концентрациях в крови обладает токсическим тканевым влиянием на почки, поджелудочную железу, сердце и изменяет реологические свойства крови [7], а у новорожденных его действие наиболее выражено по отношению к подкорковым структурам головного мозга [8].

**Цель исследования** — оценка динамики клинико-биохимических показателей и обоснование тактики ведения новорожденных и детей раннего возраста с затяжными вариантами течения конъюгационной гипербилирубинемии.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе Детской городской клинической больницы №1 и Детской городской поликлиники №1 Н. Новгорода. Проведено проспективное исследование клинико-биохимических показателей у детей в возрасте от 3 нед до 3 мес жизни с проявлениями затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии, выполнено стандартизированное соматическое и неврологическое обследование, изучены биохимические показатели крови: билирубин общий, прямой, непрямой; трансами-

Для контактов: Солнцев Виктор Владимирович, тел. моб. +7 903-847-00-91; e-mail: solwic@yandex.ru.

назы печени (АсАТ, АлАТ); щелочная фосфатаза (ЩФ); гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ); общий белок; глюкоза; креатинин; холестерин и данные инструментального обследования.

Основную группу наблюдения составили 100 детей с затяжным характером течения конъюгационной гипербилирубинемии в возрасте 41,5 (15—90) дней жизни, из них мальчиков 62%, девочек — 38%. Все дети были вакцинированы против гепатита В в первые 24 ч жизни. В исследование не включались дети с установленными причинами желтухи (явно текущий инфекционный процесс, желтуха от грудного молока и др.), дети с врожденными пороками, дети с физиологической желтухой.

Контрольная группа сформирована методом «случай—контроль» в количестве 80 человек в возрасте 40 (15—90) дней жизни, не имевших проявлений гипербилирубинемии. Обе группы по основным показателям (возраст матери, срок гестации, масса тела ребенка при рождении и др.) были сравнимы ( $p < 0,05$ ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых непараметрических методов с помощью программы MS Excel, лицензионных статистических программ Biostat и Statistica 6.0. Достоверными считались различия между группами при вероятности ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Соматические проявления у детей основной группы характеризовались наличием желтухи с 3—4-х суток жизни в виде иктеричности кожных покровов и склер глаз различной интенсивности, сохранением гипербилирубинемии свыше 2 нед жизни, у 89% наблюдаемых отмечалось увеличение размеров печени. Общее состояние детей при этом не было нарушено. Исследование активности АлАТ и АсАТ в динамике не выявило у них наличия выраженных цитолитических процессов. Повышение уровня АлАТ выше 1,1—1,5 мккат/л отмечалось в 15% случаев на 27—29-е сутки жизни с постепенным возвращением показателей к норме. Повышение уровня АсАТ зарегистрировано в 12% случаев до 1,4 мккат/л к 29-м суткам жизни с постепенным возвращением показателей к норме.

Таким образом, цитолитический синдром с увеличением активности ферментов в 1,5—2 раза обнаружен у 15% детей, что может быть следствием гипоксического повреждения мембран гепатоцитов. Незначительное повышение уровня АсАТ может быть также обусловлено тем, что данный показатель присутствует не только в печени, но и в сердечной мышце, 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-е сутки жизни уровень ЩФ составил 773 (641—987) ед./л с постепенным снижением к 1,5—2 мес.

Динамика показателя ГГТ отражает наличие холестатического синдрома у детей в первые 3 нед жизни с сохранением указанных проявлений до 1 мес. Затем отмечается постепенное снижение показателя.

Изучение 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 1-го месяца жизни он увеличился до 21,4 (16,8—26,4), а к 1,5—2 мес — до 26,4 (19,7—34,6).

Исследование в динамике уровней 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-м месяце жизни является исследование уровня ГГТ сыворотки крови в сочетании с расчетом билирубинового коэффициента.

По результатам клинико-инструментального обследования наблюдаемых детей перинатальные гипоксическое и гипоксически-геморрагическое поражения головного мозга (по данным нейросонографии) преимущественно расценивались как средней степени тяжести. В их структуре были определены следующие синдромы: синдром двигательных нарушений, гипертензионный синдром, синдром вегетовисцеральных дисфункций. Необходимо отметить, что у пациентов основной группы данные поражения носили более выраженный характер по сравнению с детьми контрольной группы. Вероятно, неврологические расстройства, в основном в виде синдрома вегетовисцеральных нарушений, доброкачественной внутричерепной гипертензии, вносят вклад в формирование затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии.

Сопоставление результатов лабораторного обследования и данных клинического исследования позволило выделить три степени тяжести затяжной конъюгационной гипербилирубинемии. Легкая степень тяжести определялась при уровне непрямого билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, при этом в соматическом статусе отсутствовали клинически значимые изменения, со стороны нервной системы регистрировались нарушения легкой степени.

Средняя степень тяжести определялась при уровне непрямого билирубина в пределах от 86 до 150 мкмоль/л, что сопровождалось изменениями в соматическом статусе, регистрировались проявления холестатического синдрома, неврологические расстройства легкой и умеренной степени, среди которых стойко лидировали синдром вегетовисцеральных нарушений, гипертензионный синдром.

Тяжелая степень регистрировалась при уровне непрямого билирубина выше 151 мкмоль/л, что сопровождалось изменениями в соматическом и неврологи-

ческом статусе. Тяжесть состояния в данном случае определялась наличием выраженного холестатического синдрома, стойкими умеренно выраженными неврологическими нарушениями.

Из 100 детей основной группы с затяжным течением конъюгационной гипербилирубинемии легкая степень тяжести отмечена у 38 человек, средняя степень — у 46, тяжелая степень — у 16.

Анализ динамики снижения показателя уровня общего билирубина позволил разделить основную группу детей на три подгруппы — в зависимости от особенностей течения конъюгационной гипербилирубинемии:

доброкачественное течение — данная подгруппа (47 человек) характеризовалась постепенным снижением на фоне проводимой терапии уровня общего билирубина и его фракций, который достигал нормальных показателей к 3-му месяцу жизни;

волнообразное течение — в этой подгруппе (34 ребенка) уровень билирубина и его фракций снижался к 21—30-м суткам жизни, а затем вновь постепенно нарастал на протяжении последующих 4—5 нед с дальнейшим снижением данного показателя к 3-му месяцу жизни;

резистентное течение — у 19 детей данной подгруппы снижение уровня общего билирубина происходило медленнее, чем в первых двух подгруппах, — к 21—30-м суткам жизни. Несмотря на проводимую терапию, он сохранялся в этих пределах в течение 60 сут и в последующем постепенно снижался; нормализация уровня общего билирубина в данной подгруппе регистрировалась в возрасте 3 мес и старше.

Полученные данные позволяют рекомендовать использовать в терапии таких нарушений гепатопротектор урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) (Урсосан). Препарат назначается в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки до купирования клинико-лабораторных проявлений конъюгационной гипербилирубинемии.

С учетом значительного вклада гипоксического поражения нервной системы и печени в развитие затяжного характера гипербилирубинемии при среднетяжелой и тяжелой степени, волнообразном и резистентном характере течения гипербилирубинемии целесообразно включать в терапию препарат L-карнитин (Элькар 20%). Он назначается в дозировке 100 мг/кг/сут в два приема до нормализации клинико-лабораторных показателей.

Оценка эффективности комплексной терапии затяжных гипербилирубинемий, включающей в себя использование препаратов УДХК (Урсосан) и препарата L-карнитина (Элькар 20%), была проведена в двух подгруппах пациентов — со среднетяжелым волнообразным течением и с тяжелым резистентным течением затяжной гипербилирубинемии — по ряду клинических

(уменьшение интенсивности желтушного окрашивания кожных покровов и склер, уменьшение гепатомегалии) и биохимических признаков (билирубин общий, прямой, непрямой; трансаминазы печени (АсАТ, АлАТ); ЩФ; ГГТ).

Для каждой из указанных подгрупп дополнительно были сформированы подгруппы сравнения из пациентов, имеющих аналогичные проявления конъюгационной гипербилирубинемии. Эти дети получали в лечении только препарат УДХК (Урсосан) в указанных дозировках.

В результате анализа полученных данных достоверно установлено, что клинико-биохимические показатели у пациентов основной подгруппы со средней степенью тяжести и волнообразным течением купировались на 4—5 дней быстрее, чем в контрольной подгруппе ( $p < 0,001$ ), а у пациентов основной подгруппы с тяжелой степенью тяжести и резистентным течением клинико-биохимические показатели нормализовались на 5—6 дней быстрее, чем в контрольной подгруппе ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Комплексная оценка клинико-биохимических и инструментальных показателей позволила обосновать тактику ведения новорожденных и детей раннего возраста с затяжными вариантами течения конъюгационной гипербилирубинемии, которая позволяет сократить сроки течения патологического процесса.

## Литература

1. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Т. 1. М: МЕДпресс-информ; 2006.
2. *Мехрякова И.А. и др.* Некоторые аспекты гипербилирубинемии на современном этапе. В кн.: Материалы научной сессии ПГМА—ИГМА. Пермь; 2005; с. 147—150.
3. Неонатология. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. М: Медицина; 1998; 640 с.
4. *Даминова С.И.* Изменения функционального состояния печени при неонатальных гипербилирубинемиях различного генеза и методы их коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2003.
5. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л.* Неонатальные желтухи. М; 2004.
6. *Левицкая С.К., Елиневская Г.Ф.* Лечение и профилактика конъюгационной желтухи у новорожденных. Акушерство и гинекология 1989; 1: 51—53.
7. *Прахов А.В., Гиршович Ю.Д.* Функциональное состояние миокарда левого желудочка у новорожденных с гипербилирубинемией. Педиатрия 2004; 1: 23—27.
8. *Булатов В.П.* Активность гамма-глутамилтранспептидазы-5-нуклеотидазы у новорожденных с синдромом желтухи. Казанский мед журнал 2002; 5: 351—353.