

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М.Сеченова**

На правах рукописи

КОЛОТИЛИНА АНАСТАСИЯ ИГОРЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И
ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ КОНЬЮГАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ
НОВОРОЖДЕННЫХ И СИНДРОМА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
НЕПРЯМОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО
ВОЗРАСТА**

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор О.К. Ботвиньев**

МОСКВА – 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХБТ – антихеликобактерная терапия

ГТФ – глюкуронилтрансфераза

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЖ – затянувшаяся желтуха

КЖ – конъюгационная желтуха

СЖ - синдром Жильбера

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЖ – физиологическая желтуха

ФЭГДС – фиброгастроэзофагодуоденоскопия

12 ПК – двенадцатиперстная кишка

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1. Конъюгационные желтухи новорожденных.....	11
1.1. Эпидемиология.....	11
1.2. Патогенез.....	13
1.2.1. Обмен билирубина.....	13
1.2.2. Созревание глюкуронилтрансферазной (ГТФ) системы печени.....	15
1.3. Классификация конъюгационных желтух (КЖ).....	18
1.4. «Физиологическая» желтуха.....	20
1.5. «Затянувшаяся» желтуха	21
1.6. Диагностика.....	25
1.7. Лечение.....	27
I.2. Синдром доброкачественной непрямой гипербилирубинемии у детей старшего возраста (синдром Жильбера)	31
2.1. Эпидемиология.....	32
2.3. Классификация гипербилирубинемий у детей старшего возраста.....	33
2.2. Патогенез.....	33
2.4. Клиническая картина.....	37
2.5. Диагностика	39
2.6. Лечение.....	40
2.7. Прогноз заболевания.....	41
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	
1. Характеристика новорожденных с КЖ.....	50
1.1. Акушерско-гинекологический анамнез матерей новорожденных с КЖ.....	50
1.2. Массо-ростовые характеристики новорожденных с КЖ.....	53
1.3. Фено-генотипические особенности новорожденных с КЖ	54
1.4. Клиническая характеристика новорожденных с КЖ.....	58

1.4.1. Сопутствующая патология новорожденных с КЖ	59
1.4.2. Показатели красной крови новорожденных с КЖ.....	61
1.5. Особенности обмена билирубина у новорожденных с КЖ	62
1.6. Влияние антибактериальных препаратов на активность ГТФ системы печени новорожденных с КЖ.....	64
1.7. Динамика фракций билирубина при применении фототерапии.....	69
2. Характеристика детей СЖ.....	74
2.1. Анамнез детей с синдромом Жильбера (СЖ).....	74
2.2. Массо-ростовые характеристики больных СЖ при рождении.....	76
2.3. Фено-генотипические особенности детей с СЖ.....	78
2.4. Клиническая характеристика детей с СЖ.....	80
2.4.1. Сопутствующая патология детей с СЖ.....	82
2.4.2. Показатели красной крови детей с СЖ.....	87
2.5.2 Влияние антихеликобактерной терапии на активность ГТФ системы печени больных СЖ.....	88
3. Сравнительная характеристика фено-генотипических признаков новорожденных с КЖ и детей с СЖ.....	94
3.1. Массо-ростовые характеристики детей при рождении.....	94
3.2. Особенности обмена билирубина.....	96
3.3. Распределение групп крови по системам АВО и Rhesus.....	100

Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Наиболее распространенными патологическими состояниями, связанными с недостаточностью глюкуронилтрансферазной (ГТФ) системы являются конъюгационная желтуха новорожденных (КЖ) и синдром доброкачественной непрямо́й гипербилирубинемии (синдром Жильбера). В результате ферментной недостаточности происходит повышение уровня преимущественно непрямого билирубина, что клинически проявляется желтухой [70; 142; 144; 159; 156].

Метаболизм билирубина в норме характеризуется тем, что с возрастом увеличивается доля прямого билирубина по отношению к общему. Так, на 4-е сутки это соотношение составляет 8,8 %, на 8-е – 12,1 %, а у детей старше десяти дней и взрослых – 17 % [40]. Особенности динамики уровня билирубина и соотношение фракций при таких состояниях, как конъюгационная желтуха (КЖ) и синдром Жильбера (СЖ) остаются мало изученными [79].

Конъюгационная система печени созревает с 20 по 40 неделю внутриутробного периода. Пусковым фактором для этой системы являются роды, после которых активность ее резко увеличивается и к 4-5 неделям жизни ребенка достигает уровня взрослого [144; 153; 176].

ГТФ система печени участвует не только в трансформации билирубина, но также и в конъюгации эндогенных и экзогенных метаболитов [181; 183; 184]. До настоящего времени мало изученным остается вопрос, насколько созревание и устойчивость ГТФ системы печени у новорожденных с КЖ, а также у больных с СЖ подвержены воздействию факторов внешней и внутренней среды.

«Физиологическая» конъюгационная желтуха новорожденных возникает на 3-4 день жизни и, как правило, проходит к 10-14 дню, что связано с особенностями обмена веществ, а также транзиторной незрелостью ГТФ системы [82; 162].

«Затянувшаяся» конъюгационная желтуха – это повышение непрямого билирубина, сохраняющееся у доношенных новорожденных более двух недель жизни, возникает вследствие задержки созревания ГТФ системы печени. Однако это состояние требует исключения других возможных причин гипербилирубинемии [81;162].

Новорожденные с «затянувшейся» конъюгационной желтухой имеют склонность к развитию целого ряда патологических состояний вследствие незрелости различных органов и систем [12].

Синдром Жильбера (СЖ) – распространенная патология, обусловленная генетическим дефектом ГТФ системы печени, протекающая с рецидивами гипербилирубинемии при воздействии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды [79; 157]. Частота встречаемости СЖ составляет от 3 до 11% в европейской популяции [58; 64].

Особенностью СЖ является сложности ранней диагностики, так как выраженные клинические проявления отсрочены во времени; возраст манифестации СЖ часто приходится на препубертатный и пубертатный период [58; 79].

Синдром Жильбера – врожденное заболевание, и актуальным остается вопрос, есть ли среди новорожденных с конъюгационными желтухами больные с этой патологией.

Было обращено внимание на часто диагностируемую гастродуоденальную патологию у больных с СЖ, однако детальное изучение этого вопроса, особенно у детей, проведено не было [79].

Цель исследования:

Изучить клинические, биохимические, фенотипические особенности новорожденных с конъюгационными желтухами и детей старшего возраста с синдромом доброкачественной непрямой гипербилирубинемии (синдромом Жильбера) и проанализировать возможные связи между этими заболеваниями.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности физического развития (масса и рост) при рождении у новорожденных с конъюгационными желтухами и у детей с синдромом Жильбера;
2. Изучить особенности метаболизма билирубина у новорожденных с конъюгационной желтухой и детей с синдромом Жильбера;
3. Оценить устойчивость ГТФ системы к воздействию неблагоприятных факторов у новорожденных с конъюгационными желтухами и детей с синдромом Жильбера;
4. Выявить особенности поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера;
5. Проанализировать фенотипические особенности (группы крови по системам ABO и Rhesus) новорожденных с конъюгационной желтухой и детей с синдромом Жильбера.

Научная новизна

Проведенное исследование показало, что на созревание ГТФ системы печени при неонатальных КЖ в большей степени влияют внешнесредовые факторы по сравнению с генетическими, однако эта система обладает достаточной устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов. Впервые было показано, что назначение новорожденным с КЖ антибактериальных препаратов, метаболизирующихся в печени, не влияет на уровень и динамику фракций билирубина.

Впервые было показано, что генетически детерминированное нарушение активности ГТФ системы при СЖ снижает ее устойчивость к воздействию экзогенных факторов. Антихеликобактерная терапия (АХБТ) препаратами, метаболизирующимися в печени, нарушает функцию ГТФ системы печени, что приводит к увеличению фракций билирубина.

Впервые было выявлено, что метаболические нарушения при СЖ имеют место уже в антенатальном периоде, что приводит к активации

гипоталамогипофизарной системы плода, и это проявляется стимуляцией его роста и увеличением массо-ростовых характеристик при рождении.

При исследовании впервые были выявлены особенности распределения фенотипов групп крови по системам АВО и резус при СЖ, что подтверждает генетическую природу заболевания, тогда как отклонений в распределении фенотипов при КЖ обнаружено не было.

Практическая значимость

Впервые было показано, что дети с КЖ часто рождаются от патологически протекающей беременности и родов, что приводит не только к задержке ГТФ системы печени, но и к незрелости различных органов и систем. Все это приводит к повышению риска развития различных интеркуррентных заболеваний, и требует более пристального наблюдения за этими детьми.

Было показано, что дети с СЖ при рождении крупнее здоровых новорожденных как по росту, так и по массе, тогда как у новорожденных с КЖ такой закономерности не выявлено.

Было установлено, что назначение новорожденным с КЖ антибиотиков группы цефалоспоринов II и III поколений, макролидов, а также противогрибковых препаратов не оказывает отрицательного влияния на динамику и соотношение фракций билирубина.

При СЖ, препараты, метаболизирующиеся в печени (амоксициллин, фуразолидон, омепразол), снижают активность ГТФ системы, что приводит к нарушению метаболизма прямой и непрямой фракций билирубина. Таким образом, при лечении больных СЖ необходимо учитывать гепатотоксичность препаратов, и проводить контроль динамики соотношения прямой и непрямой фракций билирубина.

У больных СЖ часто выявляется связь с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь двенадцатиперстной кишки, желудка, пищевода.

Было показано, что СЖ может проявляться и с 3 лет жизни (ранее, чем общепринято), и с возрастом общее состояние детей ухудшается, что проявляется

в развитии ряда функциональных и органических заболеваний различных отделов ЖКТ, с пиком манифестации в 14-17 лет. Поэтому дети с СЖ войдут в группу риска по развитию патологии ЖКТ, и им необходимо проводить профилактические мероприятия и при необходимости детально обследовать и лечить.

Личный вклад автора

Проведена работа с научной литературой. Автором самостоятельно осуществлен набор исследуемого материала и его статистическая обработка, анализ первичной документации и оценка результатов полученных данных.

Внедрение результатов работы

Полученные в ходе проведенного исследования результаты используются в педагогической работе кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова со студентами, интернами и ординаторами, а также курсантами при проведении лекций, семинаров и практических занятий. Результаты исследования внедрены в практику отделений клинической базы кафедры – ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У детей с КЖ распределение по системам АВО и Rhesus не отличается от контроля. У больных с СЖ имеет место значительное отклонение в распределении фено-генотипических характеристик по системе АВО и Rhesus по сравнению с контрольной группой и детьми с КЖ, что подтверждает генетическую природу этого заболевания.
2. Дети с КЖ отличаются от детей с СЖ особенностями внутриутробного развития, метаболизмом билирубина и различной устойчивостью ГТФ системы печени к воздействию внешнесредовых неблагоприятных факторов.
3. У детей с СЖ часто имеет место патология различных отделов ЖКТ, преимущественно двенадцатиперстной кишки. Активность патологического

процесса в ЖКТ у этих больных сопровождается повышением уровней фракций билирубина.

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на IX Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2010), 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2012), научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения) (Москва, 2012), XVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2014), VIII Российском форуме с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2014), XVI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии (Москва, 2014).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета и кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 19 декабря 2014 года (протокол № 13 от 19.12.2014 г.).

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Желтухи, связанные с нарушением конъюгации билирубина, могут возникать как в неонатальном периоде вследствие незрелости глюкуронилтрансферазной системы печени, так и в более старшем возрасте -из-за генетически обусловленных дефектов этой системы.

1. Конъюгационные желтухи новорожденных

1.1. Эпидемиология

Под термином желтуха подразумевают прокрашивание кожных покровов одним из конечных продуктов биотрансформации гема – билирубином [77].

Ведущее место среди желтух новорожденных занимает физиологическая гипербилирубинемия, частота которой составляет 60-70% всех желтух неонатального периода [54;77].

Физиологическая желтуха – пограничное, транзиторное состояние, обусловленное особенностями обмена билирубина в периоде адаптации, а также морфо-функциональной незрелостью новорожденного ребенка, часто не требующее специфического лечения [4;21; 28;87;113;124;194;195]. Однако чрезвычайно важным является то, что ранняя желтуха может быть индикатором различных патологических состояний, сопровождающихся гипербилирубинемией высокой степени, что требует своевременной диагностики и адекватной своевременной терапии [18;73;80;83;172].

В последние годы увеличилось количество младенцев с затяжной, сохраняющейся более 1 месяца, гипербилирубинемией за счет непрямой фракции билирубина. Частота затяжных желтух в стационарах для детей раннего возраста составляет не менее 30% от всех непрямых гипербилирубинемий неонатального периода [3;4;20;28;35;87]. Эти дети поступают в стационар с направляющим диагнозом конъюгационная желтуха.

Интенсивность и длительность желтухи у здоровых во всех других отношениях новорожденных связана с медленным созреванием конъюгационной ферментной системы печени этих детей, на которую влияют различные экзогенные и эндогенные факторы [59].

Оценка степени гипербилирубинемии, выявление ее причины, а также своевременная госпитализация и адекватная терапия таких больных является важной задачей педиатров и неонатологов в связи с риском развития при чрезмерно высоком уровне билирубина такого тяжелого осложнения, как билирубиновая энцефалопатия.

Билирубиновая энцефалопатия или «ядерная желтуха» – это результат нейротоксического действия непрямого билирубина на головной мозг новорожденного. Это осложнение остается и в настоящее время наиболее опасным. Однако, в результате активного использования фототерапии, а также применения операции заменного переливания крови, частота его значительно снизилась по сравнению с прошлым веком [1;91;127;139;146; 154;190;196;197].

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), как отмечено в последних зарубежных исследованиях, играет роль в поддержании баланса между нейротоксическими и защитными эффектами билирубина [127]. Этот баланс может быть нарушен при осложненном течении беременности и родов (анемия и артериальная гипотензия у матери, тяжелая асфиксия и кровоизлияние в мозг у ребенка, преждевременные роды) [17;139;163;179; 196;199]. В настоящее время доказано, что проницаемость ГЭБ увеличивается при гипоальбуминемии, а также при использовании препаратов, в транспорте которых участвует альбумин. Например, негативное влияние на проницаемость ГЭБ оказывают сульфаниламиды, фуросемид, дифенин, диазепам, индометацин, салицилаты, полусинтетических пенициллины, цефалоспорины [88;127;128;181;194;196].

Наиболее подвержены негативному воздействию гипербилирубинемии дети первой недели жизни, тогда как в более старшем возрасте проницаемость ГЭБ значительно снижается [127].

Повышает проницаемость ГЭБ оксидантный стресс, возникающий у любого новорожденного в первые дни жизни [99;104;115;116;128]. Так как система антиоксидантной защиты созревает в последние недели гестации особенно подвержены оксидантному стрессу недоношенные дети.

Наиболее чувствительными структурами головного мозга к нейротоксическому действию билирубина являются гиппокамп, базальные ганглии, мозжечок, кохлеарные и глазодвигательные ядра ствола мозга [104;127;193]. В связи с этим осложнениями билирубиновой энцефалопатии могут быть как умеренные когнитивные нарушения, так и тяжелая олигофрения, а также церебральный паралич [104;193].

Установлено, что вероятность развития билирубиновой энцефалопатии в раннем неонатальном периоде составляет 20% при концентрации билирубина 340-425 мкмоль/л, 30-40% при концентрации 425-510 мкмоль/л и выше 50% при значениях более 685 мкмоль/л [21]. Однако на развитие билирубиновой энцефалопатии влияют не только высокие концентрации билирубина в сыворотке крови, но и длительность течения желтухи. Это необходимо учитывать при ведении детей с затянувшимися конъюгационными желтухами.

В состав мембран нейронов головного мозга входят полиненасыщенные жирные кислоты. В последние годы много исследований посвящено тому, как путем использования в терапии Омега 3 и 6 жирных кислот, предотвратить токсическое действие билирубина на головной мозг [127].

1.2. Патогенез

1.2.1. Обмен билирубина

Билирубин является продуктом распада гемоглобина. По окончании срока существования эритроцитов (у взрослого человека он составляет 110-120 суток, у новорожденных – 70-90 суток) они разрушаются в ретикулоэндотелиальной системе [184]. В процессе катаболизма от гема отделяется глобин, после чего часть молекулы окисляется с образованием биливердина, и затем под действием

биливердинредуктазы из него образуется непрямой (свободный) билирубин [7; 66; 69].

В комплексе с альбумином билирубин поступает в кровеносную систему печени. Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляются белками-переносчиками системы глутатионтрансферазы, одним из которых является транспортный белок SLC21A6 [112]. Мутации в промоторной части гена, кодирующего этот белок, могут участвовать в формировании затяжных вариантов конъюгационных желтух [112;151].

В печени осуществляется связывание молекул билирубина с глюкуроновой кислотой. Реакция связывания происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов в результате воздействия уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДГТФ). УДГТФ синтезируется в митохондриях печеночных клеток. Под действием УДГТФ поэтапно образуется моноглюкуронид, а затем диглюкуронид билирубина [7;20;63;66; 69;112]. В норме прямой (связанный) билирубин состоит из диглюкуронид билирубина на 70% и на 30% из моноглюкуронида [63]. При снижении активности УДГТФ выявляют повышение уровня в сыворотке крови непрямого билирубина в большей степени за счет моноглюкуронида билирубина [32;93].

Далее, прямой билирубин при участии определенных белков переносчиков экскретируется в желчные капилляры в виде диглюкуронида билирубина. Белки-переносчики относят к системе транспортных белков органических анионов MRP, обладающих субстратной специфичностью. Затем прямой билирубин выводится вместе с желчью в просвет кишечника, где под воздействием микрофлоры и кишечных ферментов происходит образование уробилиногена [127;138;148;181]. В небольшом количестве уробилиноген всасывается в тонком кишечнике и поступает обратно в печень и затем в желчь в форме различных соединений. Основная же часть уробилиногена поступает в толстый кишечник, где при участии анаэробной микрофлоры он восстанавливается до стеркобилиногена. Образовавшийся стеркобилиноген окисляется до стеркобилина преимущественно в прямой кишке и выделяется с калом, придавая ему характерный цвет.

Небольшая часть стеркобилиногена всасывается в нижних отделах толстой кишки в систему нижней полой вены и затем выводится почками с мочой. В норме с мочой человек выделяет не более 4 мг стеркобилиногена в сутки [7;33;63].

Таким образом, нарушения в каждой из систем, участвующих в обмене билирубина, могут приводить к его повышению в крови, а также нарушению соотношения фракций прямого и непрямого билирубина, что клинически проявляется желтухой.

Выделяют четыре основных патогенетических механизма развития патологической гипербилирубинемии [80]:

- гиперпродукция билирубина за счет гемолиза;
- нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах;
- нарушение экскреции билирубина в кишечник;
- сочетанное нарушение конъюгации и экскреции.

Доказано, что снижение активности ГТФ системы печени имеет место при конъюгационной желтухе новорожденных и при наследственно обусловленном заболевании – синдроме Жильбера. При этих состояниях в крови возрастает непрямая фракция билирубина.

Нарушение процесса выведения билирубина из клетки приводит к повышению в крови прямой фракции билирубина, что мы наблюдаем при синдроме Дабина-Джонсона и синдроме Ротора. При этом резко возрастает процентное соотношение прямого билирубина к общему – более 50 % [118; 181].

1.2.2. Созревание конъюгационной системы печени

Желудочно-кишечный тракт эмбриона человека состоит из передней, средней и задней кишки. Поджелудочная железа, печень, желчный пузырь, двенадцатиперстная кишка и тонкий кишечник имеют общее происхождение и развиваются из средней кишки [191]. Закладка печени происходит в стенке двенадцатиперстной кишки [11]. Общее эмбриональное происхождение неразрывно связано с общим генетическим происхождением.

По данным литературы ген, кодирующий УДФГТФ, расположен на 2-й хромосоме [122;130;191].

До 20-й недели гестации билирубин, образующийся у плода, удаляется через плаценту в кровоток матери, где и подвергается дальнейшему превращению при участии материнских ферментных систем [59].

ГТФ система созревает таким образом, что с 17-20-ой до 30-ой недели гестации ее активность остается на постоянном уровне и составляет примерно 0,1% от активности в зрелую фазу, затем с 30-й до 40-й недели возрастает до 1% (рисунок 1). Триггерным фактором начала созревания и становления функции ферментов печени являются роды, после которых активность (скорость созревания) конъюгационной системы резко увеличивается и к 4-5 неделям жизни ребенка достигает своего пика, а после чего начинает медленно снижаться [144;176;186]. Дифференцировка УДФГТФ на изоформы начинается после 20-й недели гестации (первая фаза), причем до 2-х лет существует только две изоформы. Вторая фаза дифференцировки начинается в 2 года жизни ребенка, причем до этого возраста не существует тех изоформ фермента, которые участвуют в конъюгации стероидных гормонов, опиатов и фенолов, что важно при лечении детей этого возраста [132;145;146;182;183].

У ряда детей имеет место запаздывание созревания конъюгационной системы, что может быть связано не только с задержкой развития этой системы во внутриутробном периоде, но и с замедленным созреванием ее в первые недели после рождения. Это может быть обусловлено временным торможением созревания ГТФ системы под влиянием ряда экзогенных (некоторые лекарственные препараты) и эндогенных ингибиторов (эстрогены), а также более глубокими нарушениями при наследственных дефектах в системе ГТФ [74].

Доказано, что к факторам риска, негативно влияющим на созревание ГТФ системы печени в перинатальном периоде относят такие факторы, как угроза прерывания беременности, поздний гестоз, железодефицитная анемия у матери во время беременности. Данные осложнения беременности приводят к формированию хронической внутриутробной гипоксии плода, что часть

провоцирует развитие гипоксии в родах и ведет к ишемически-гипоксическому поражению различных органов и систем, в том числе, и печени. В результате этого задерживается становление ГТФ у новорожденного, происходит диссоциация комплекса билирубин-альбумин, следствием чего может явиться формирование затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии [27;47]. Клиническая картина при этом будет зависеть от тяжести перенесённой перинатальной гипоксии [76].

К экзогенным факторам, воздействующим на скорость созревания ГТФ системы печени, могут быть отнесены некоторые лекарственные препараты, применяемые матерью во время беременности или используемые в терапии ребенка в течение первого месяца жизни [69]. Известно, что метаболизм лекарственных веществ в печени проходит в две фазы. Первая фаза – реакция биотрансформации с участием цитохрома Р 450, вторая фаза – конъюгации с различными эндогенными веществами, в том числе с глюкуроновой кислотой при участии ферментов ГТФ системы [9;44;61;132;146;192]. В конъюгации различных эндогенных и экзогенных веществ принимают участие различные изоформы УДФГТФ, которые расположены в клетках печени, почек, легких, кишечника и обонятельного эпителия [129;137;155]. В результате этих реакций образуются водорастворимые соединения, которые затем выводятся из печеночной клетки [50]. Примерами лекарственных средств, метаболизирующихся с образованием опасных для клеток печени субстанций, могут служить парацетамол, изониазид, меркаптопурин, метотрексат, тетрациклин и др. [5;15;38;78]

По данным последних исследований выявлен положительный эффект бычьего сывороточного альбумина на некоторые изоформы УДФГТФ и, как следствие, на ускорение процесса конъюгации определенных токсичных препаратов. Этот эффект специфичен как по отношению к ферменту, так и по отношению к субстрату [111;138;148;161;165].

Существуют и препараты, в том числе антибактериальные (цефалоспорины 1 и 2 поколений и др.), которые не подвергаются метаболизму в печени и выводятся из организма в неизменном виде [5;15;38;78].

Последние исследования показывают, что низкие концентрации билирубина (до 170 мкмоль/л) могут быть полезны для организма, так как билирубин является одним из природных антиоксидантов и цитопротекторов [188; 127]. В литературе приведены данные, подтверждающие, что умеренно повышение билирубина снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения [185]. Вероятно, это связано с антиоксидантным эффектом именно непрямой фракции билирубина, так как по данным различных источников пациенты с синдромом Жильбера реже страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, атеросклерозом [188].

1.3. Классификация конъюгационных желтух

Наиболее часто в практике педиатров и неонатологов встречаются конъюгационные желтухи, которые могут быть распределены как по времени возникновения, так и по продолжительности. Так, желтухи, возникшие в первые часы жизни и сопровождающиеся стремительным гемолизом в первые 2-3 суток жизни, называют ранними (*icterus praecox*). К ранним желтухам относят прежде всего гемолитические желтухи - изоиммунизация по резус-фактору и реже по группам крови [80]. Данные состояния требуют неотложной терапии [17].

Желтухи, возникшие на 2-3 сутки жизни, называют отсроченными или поздними. В данную группу следует отнести «физиологическую» желтуху новорожденных.

Все конъюгационные желтухи, продолжительность которых составляет более 10 дней, можно отнести к «затянувшимся». Часть из них носит рецидивирующий характер. Сюда относятся врожденные гемолитические анемии наследственного генеза, а также гемолитические анемии, связанные с внутренними аномалиями эритроцитов [80].

Нарушение этапа связывания билирубина с глюкуроновой кислотой приводит к увеличению в сыворотке крови непрямой фракции билирубина, и при

достижении уровня 68 мкмоль/л приводит к прокрашиванию кожных покровов и слизистых оболочек [20;66;82;176]. Клинически на 3-4 день жизни ребенка появляется иктеричность кожи и слизистых, которая, как правило, проходит к 8-10 дню жизни (физиологическая желтуха новорожденных). Однако, у некоторых детей она может протекать интенсивнее и длиться более одного месяца жизни [3;13;70]. Особенностью физиологической желтухи является непрямая гипербилирубинемия, отсутствие анемии и гепатоспленомегалии, нормальное содержание сывороточного железа и ретикулоцитов в крови, а также отсутствие других данных, указывающих на усиленный гемолиз эритроцитов.

Конъюгационные желтухи новорожденных подразделяют в зависимости от этиологии:

1. Физиологическая желтуха
2. Конъюгационная желтуха недоношенных и незрелых новорожденных
3. Конъюгационная желтуха на естественном вскармливании, типа Ариеса (прегнановая желтуха)
4. Конъюгационная желтуха новорожденных от матерей с сахарным диабетом
5. Конъюгационная желтуха при врожденном гипотиреозе
6. Конъюгационная желтуха при пилоростенозе и высокой кишечной непроходимости
7. Лекарственная конъюгационная желтуха
8. Наследственные конъюгационные желтухи
 - а) болезнь Криглера-Найяра, Жильбера
 - б) транзиторная семейная гипербилирубинемия типа Люцей-Дрискола

Все желтухи принято делить по уровню блока билирубинового обмена на [80]:

1) надпеченочные (гемолитические), связанные с повышенным распадом эритроцитов, когда клетки печени не способны утилизировать лавинообразно образующиеся большие количества билирубина;

- 2) печеночные (паренхиматозные), связанные с наличием воспалительного процесса, нарушающего функции клеток печени;
- 3) подпеченочные (механические), связанные с нарушением оттока желчи

1.4. «Физиологическая» желтуха новорожденных

Непрямой билирубин, образующийся в организме плода, проникает через плаценту в организм матери и, как уже было сказано, обезвреживается в печени матери. При этом плацента выполняет важнейшую защитную и гомеостатическую функцию в поддержании низких, нетоксичных для плода концентраций билирубина и других компонентов желчи [153]. Это объясняет тот факт, что концентрация непрямого билирубина в пуповинной крови не превышает 35 мкмоль/л [21].

Организм здорового новорожденного ребенка имеет некоторые особенности, которые ведут к нарастанию непрямого билирубина:

- 1) выключение плаценты;
- 2) низкая активность ГТФ к моменту рождения и в первые дни жизни;
- 3) более высокая скорость продукции сывороточного билирубина, связанная с большим, чем у взрослых, количеством эритроцитов и более короткой продолжительностью их жизни;
- 4) наличие очагов экстрамедуллярного кровообращения в печени, сохраняющихся в течение 6 недель после рождения;
- 5) низкая активность У-протеина, обеспечивающего транспорт билирубина в гепатоцитах;
- 6) сниженная экскреторная функция печени, которая составляет всего 1-2% от экскреторной способности печени взрослого;
- 7) усиленная реабсорбция билирубина в кишечнике вследствие наличия фермента бета-глюкоронидазы, превращающей прямой билирубин в непрямой при рождении, а также отсутствия анаэробной

микрофлоры, ответственной за превращение билирубина в уробилиноген, уробилин и далее стеркобилин [2;22].

«Физиологическая» желтуха доношенных новорожденных является следствием особенностей обмена веществ в период адаптации и имеет следующие признаки: клиническое проявление желтухи в первые 2-3 сутки жизни; пик гипербилирубинемии на 3-4 сутки; печень и селезенка нормальных размеров; цвет кала и мочи в норме; билирубин за сутки нарастает не более, чем на 85,5 мкмоль (почасовой прирост 3,4 мкмоль/л); максимальный уровень общего билирубина не более 256 мкмоль/л (при этом уровень прямой фракции не выше 15-20% от общего); отсутствие признаков повышенного гемолиза; купирование клинико-лабораторных признаков желтухи к 7-10 суткам жизни [2;20;21;80].

Случаи гипербилирубинемии, отличающиеся по любому из указанных признаков, не могут рассматриваться как физиологические и требуют повышенного внимания со стороны врача. Это связано с тем, что при патологических нарушениях билирубинового обмена у новорожденных имеется опасность повышения концентрации билирубина в сыворотке крови до уровня, при котором вероятно поражение клеток головного мозга [21].

1.5. «Затянувшаяся» желтуха

У здоровых новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, в 0,5-2,5% случаев может иметь место желтуха грудного молока (прегнановая желтуха, синдром Ариес). Патогенетической основой этого варианта конъюгационной желтухи является повышенное содержание метаболитов прогестерона (32-20-β-прегнандиола, 5-β-прегнан-3α, 20-β-диол), конкурентных ингибиторов УДФГТФ, в грудном молоке, а также угнетение конъюгации билирубина входящими в его состав неэстерифицированными жирными кислотами, наличием глюкуронидазы, высокой активностью фермента липопротеинлипазы в молозиве и грудном молоке. В анамнезе у матерей этой

группы детей прием гормональных препаратов во время беременности, стимуляция родовой деятельности [77].

Клинически выявляют гипербилирубинемию за счет непрямой фракции с 4-6 дня жизни, достигающую пика на 10-15 день. При этом состояние новорожденного удовлетворительное, у ребенка стабильная прибавка в весе. Если грудного вскармливание сохраняют, то уровень билирубина начинает снижаться без дополнительного лечения после 4-6 недели жизни [21;41;89].

Подтвердить диагноз можно, прекратив прикладывание ребенка к груди и используя для кормления пастеризованное материнское молоко в течение 1—2-х суток. За это время интенсивность желтухи значительно уменьшается и можно продолжить грудное вскармливание [86]. По данным зарубежной литературы добавление в лечение новорожденных с синдромом Ариес дополнительно неэстерифицированных жирных кислот будет стимулировать УДФГТФ, особенно в кишечнике, тем самым снижая концентрацию билирубина [175].

Синдром Люси-Дрискола также связан с 3-а-20-прегнандиолом в составе грудного молока, блокирующего УДФГТ. Это наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание. При этой форме гипербилирубинемии новорожденных билирубин повышен с первых дней жизни, также за счет непрямой фракции. Однако повышение уровня билирубина выше 300 мкмоль/л требует своевременной диагностики и временного прекращения грудного вскармливания из-за большой вероятности развития ядерной желтухи [21;47;74;162].

Другим вариантом желтухи новорожденных с непрямой гипербилирубинемией является желтуха грудного вскармливания. В основе патогенеза лежит дефицит питания, приводящий к усилению липолиза и повышению в крови ребенка неэстерифицированных жирных кислот, что нарушает захват билирубина гепатоцитом и подавляет активность ГТФ. При этом варианте желтух замедлен пассаж по кишечнику и повышена реабсорбция билирубина. При увеличении объема питания нормализуется обмен веществ, и уровень билирубина постепенно снижается до нормы к концу первого месяца жизни ребенка [21].

Одних из вариантов наследственных ферментопатических желтух является синдром Криглера — Найяра. В зависимости от степени снижения конъюгационной способности печени синдром Криглера — Найяра подразделяют на 2 типа.

Синдромом Криглера — Найяра I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В популяции эта патология встречается сравнительно редко. Известно, что распространенность этой патологии у мальчиков и у девочек одинакова [49;189]. Для этого синдрома характерна выраженная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (до 324-528 мкмоль/л), которая в отсутствии своевременной терапии быстро осложняется развитием ядерной желтухи. При этой форме заболевания повышение уровня билирубина развивается в течение первых дней после рождения и сохраняется всю жизнь. Кроме повышенного уровня билирубина никаких изменений как лабораторных показателей, так и при гистологическом исследовании со стороны печени нет [74;189]. Билирубинурия и уробилиногенурия отсутствуют, кал бесцветен из-за отсутствия конъюгированного билирубина в желчи больных [49]. Назначение фенобарбитала с целью стимуляции глюкуронилтрансферазы печени не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина в связи с полным отсутствием фермента уридин-5-дифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ), необходимого для конъюгации билирубина в гепатоците, что является отличительным признаком при проведении дифференциальной диагностики с синдромом Жильбера и Криглера-Найяра II типа [49]. Диагноз может быть поставлен клинически, на основании прогрессирующего увеличения цифр непрямого билирубина, в отсутствии признаков гемолиза и неэффективности фенобарбитала. При подъеме уровня билирубина до критических цифр (по данным литературы этот диапазон широко варьирует от 500 до 800 мкмоль/л) показано проведение операции заменного переливания крови или плазмафереза [1;14;20;49;79;98;174]. Радикальным методом лечения служит трансплантация печени или гепатоцитов [125].

Синдром Криглера — Найяра II типа по клиническим признакам сходен с синдромом Жильбера. В различных литературных источниках приведены данные как аутосомно-доминантного, так и по аутосомно-рецессивного типа наследования. При синдроме Криглера — Найяра II типа дефицит УДГТФ менее выражен, уровень билирубина в сыворотке крови редко превышает 340 мкмоль/л. Характерным является снижение уровня билирубина сыворотки крови на фоне 3-дневного применения фенобарбитала не менее чем на 50–60%. Билирубиновая энцефалопатия развивается в редких случаях, при влиянии экзогенных патологических факторов (гипоксии и др.) [49;70;106;110;142;196;198]. Новорожденные с этим синдромом нуждаются в динамическом наблюдении, раннем проведении фототерапии и назначении фенобарбитала. С целью подтверждения диагноза возможно проведение молекулярно-генетического исследования [49;79;98;141;174].

Синдром Жильбера - аутосомно-рецессивное наследственное заболевание. По данным литературы, дети с синдромом Жильбера могут быть предрасположены к затянувшейся конъюгационной желтухе в неонатальном периоде, особенно если имеется сочетание с такими заболеваниями, как пилоростеноз, гемолитические анемии (наследственный сфероцитоз, бета-таласемия, недостаточность глюкозофосфатдегидрогеназы [96;191]. Интенсивность желтухи у этих младенцев умеренная, проявляется со 2-3 суток жизни. Уровень непрямой фракции билирубина в сыворотке крови редко превышает 120 мкмоль/л. При назначении фенобарбитала в дозе 5 мг/кг/сут наступает снижение уровня билирубина на 50-60%, что дает основание для постановки диагноза. С целью верификации диагноза также проводят медико-генетическое обследование. Однако, в связи с низкой распространенностью и высокой пенетрантностью дефекта гена, это исследование не входит в число обязательных методов обследования детей с непрямой гипербилирубинемией [21;64;70;86;98;170;174].

В исследовании Ушаковой Р.А., посвященном определению частоты гипербилирубинемий у новорожденных детей от матерей с высоким процентом

инфекций, передающихся половым путем (94,2%), и установлению роли TORCH-ассоциированных заболеваний в пролонгированном течении желтух, показано, что инфекционный фактор, как возможная причина пролонгированной гипербилирубинемии у детей раннего возраста, выявляется в подавляющем большинстве случаев – 88% [73].

1.6. Диагностика

Диагностический поиск при конъюгационных желтухах включает несколько этапов. При сборе анамнеза обращают внимание на семейный характер затянувшейся желтухи в периоде новорожденности, наличие в семье анемии; спленэктомии у ближайших родственников; сведения о группе крови и «резус-факторе» у матери и отца ребенка; наличие сахарного диабета или инфекционного процесса у матери, а также приема гормональных препаратов ею во время беременности. Важно также уточнить срок гестации, массо-ростовые показатели ребенка при рождении, оценку по шкале Апгар, вид вскармливания, время появления желтушного прокрашивания кожных покровов, слизистых оболочек и склер, изменение цвета мочи и кала. Следует помнить, что степень прокрашивания не всегда отражает интенсивность гипербилирубинемии. Иктеричность кожи у новорожденных наблюдают, если концентрация билирубина в крови превышает 68-102 мкмоль/л в отличие от взрослых, у которых видимое прокрашивание кожи наступает уже при концентрации выше 35-70 мкмоль/л [22].

Существует шкала зависимости степени желтухи у новорожденного от уровня билирубина сыворотки крови по кожным зонам (шкала Краммера) (рис. 2). Эта шкала приблизительно отражает диапазон уровня билирубина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности желтухи.

Так, иктеричность первой кожной зоны (лицо) соответствует 31,5-136 мкмоль/л билирубина в сыворотке крови, второй кожной зоны (туловище) – 93,5 – 204 мкмоль/л, третьей кожной зоны (ягодицы, бедра) – 136-280 мкмоль/л,

четвертой (предплечья, голени) - 187-306 мкмоль/л и пятой зоны (кисти, стопы) – более 255 мкмоль/л [77].

Следует отметить, что диапазон колебаний уровня билирубина при каждой степени выраженности желтухи достаточно широкий, поэтому необходимо использовать биохимическое исследование сыворотки крови [21]. В настоящее время концентрацию билирубина сыворотки крови определяют по методу Иендрашика. Этот метод позволяет определить содержание как общего билирубина сыворотки крови, так и его фракций. При этом отдельно определяют уровень прямого, связанного с глюкуроновой кислотой, билирубина, а затем (путем вычитания из уровня общего) определяют уровень непрямого билирубина [34]. Рефересные значения общего билирубина по этому методу составляют 6,8-20,5 мкмоль/л, прямого - 0-5,1 мкмоль/л (что составляет 25 % от общего), непрямого – не более 16,5 мкмоль/л [8;25;40;58].

Также при оценке биохимических показателей сыворотки крови ребенка следует обратить внимание на уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации общего белка, альбумина, гаммаглобулинтранспептидазы.

Отсутствие отклонения от нормы этих показателей подтверждает диагноз конъюгационная желтуха [45;50;87].

При исследовании клинического анализа крови при конъюгационных желтухах важно обратить внимание на такие показатели, как гематокрит, гемоглобин и эритроциты с целью оценки степени гемолиза, а также на уровень лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и скорость оседания эритроцитов как индикаторов инфекционно-воспалительного процесса [180].

При подозрении гемолитического варианта желтухи необходимо исследование новорожденного ребенка на группу крови по системе АВО и Rh фактор, проведение пробы Кумбса.

С целью исключения инфекционной этиологии желтухи используют дополнительные методы лабораторных исследований: анализ крови на маркеры гепатитов А, В и С, внутриутробные инфекции (краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирусы герпеса I и II типов).

Среди инструментальных методов используют ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое позволяет исключить врожденные пороки развития органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [22;39;58].

В настоящее время существуют экспресс методы для определения содержания билирубина в коже при помощи так называемых билирубиметров (иктерометров). Этот метод не имеет четкой корреляции с сывороточным уровнем билирубина, но может быть успешно использован в процессе динамического наблюдения.

1.7. Лечение

Лечение гипербилирубинемии складывается из двух основных составляющих: воздействия на этиологический фактор и патогенетического лечения.

Устранение причины гипербилирубинемии имеет особое значение при незначительном повышении уровня билирубина и в большей мере носит профилактический характер. Так, например, при купировании полицитемии в 1-е сутки жизни возможно предупредить таким образом повышение концентрации билирубина в сыворотке крови до высоких цифр к 3–4-м суткам жизни ребенка. А введение всем несенсибилизированным женщинам с резус-отрицательной кровью, угрожаемым по изосенсибилизации резус-положительной кровью плода, антирезус-гаммаглобулина Д в первые 72 часа после родов является оптимальной профилактикой ГБН у последующих детей.

Вместе с тем возможность влиять на этиологический фактор часто ограничена. Например, невозможно предотвратить гипербилирубинемию при несовместимости матери и плода по редким факторам крови, при трансплацентарно передающихся инфекциях, врожденных дефектах глюкурозилтрансферазной системы. Поэтому, в таких случаях, основное значение приобретает патогенетическое лечение [21;22;75;114].

Для детей с гипербилирубинемией исключительно важную роль играют поддержание оптимальной температуры тела, обеспечение организма достаточным количеством калорий, профилактика гипогликемии, гипоальбуминемии, гипоксемии и ацидоза, особенно дыхательного, а также сгущения желчи, предупреждение развития дисбактериоза [51;52;155].

Детям из группы риска по гипербилирубинемии, не имеющим абсолютных противопоказаний, при задержке отхождения мекония или отсутствии стула в течение 12 часов, необходимо проводить очистительные клизмы для снижения реабсорбции билирубина [21;41;51].

В публикациях зарубежных и отечественных авторов приведены различные мнения по поводу использования препаратов альбумина в терапии новорожденных с гипербилирубинемией, вероятно, из-за большого количества возможных побочных эффектов таких, как аллергическая реакция на чужеродный белок, бактериальный и вирусные инфекции [37].

В организме здорового доношенного новорожденного повышение активности глюкуронилтрансферазы происходит вскоре после рождения под влиянием сывороточного билирубина крови, а у недоношенных и незрелых детей процесс естественной активации ГТФ системы печени замедлен. Поэтому с целью стимуляции синтеза глюкуронилтрансферазы может быть использован ряд лекарственных препаратов, среди которых наиболее доступным является фенobarбитал. Хорошо известно, что фармакодинамическим эффектом фенobarбитала является выраженная способность индуцировать биосинтез в гепатоцитах цитохрома P-450 и глюкуронилтрансфераз [80;135]. Однако, стимулирующий эффект при использовании данного препарата развивается лишь к 3-м суткам от начала введения, когда его концентрация в крови составляет 15–17 мг/л. Вопрос применения индукторов микросомальных ферментов печени (фенobarбитала) остается спорным, так как индукция ферментов достигает эффективного значения к концу второй недели жизни, когда снижается риск билирубиновой энцефалопатии [18;75;80;87;114]. Кроме того, в настоящее время имеются объективные данные, свидетельствующие о нарушении под его

действием дифференцировки нейронов головного мозга. Поэтому в настоящее время фенobarбитал для лечения гипербилирубинемии использовать не рекомендуют [21]. Тем не менее, учитывая гетерогенность неонатальных желтух, при пролонгированных конъюгационных неонатальных желтухах использование данного препарата способствует сокращению продолжительности желтухи благодаря более быстрым темпам его снижения.

Основным методом искусственного снижения патологически высоких концентраций неконъюгированного билирубина является фототерапия.

Метод был предложен Р.Дж. Крамером еще в 1958 г.. Под воздействием световой энергии, соответствующей световому излучению - 450-470 нм, изменяется химическая структура и, естественно, физико-химические свойства непрямого билирубина – он превращается в фотобилирубин (он экскретируется клетками печени в желчь), а также в биливердин, дипиррол или монопиррол (водорастворимые продукты билирубина, которые выводятся из организма с мочой [17;82;119;136]).

Для новорожденных разработаны показания к проведению фототерапии в зависимости от массы тела при рождении и концентрации непрямой фракции билирубина в сыворотке крови. Чем меньше ребенок при рождении, тем при более низких показателях непрямой гипербилирубинемии показано проведение данной процедуры. Например, детям с массой тела при рождении менее 1500 г. рекомендуют фототерапию при концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови 85-140 мкмоль/л, а для детей с массой тела более 2500 г. – 255-295 мкмоль/л. [17;21;164].

В литературе приведены различные схемы проведения фототерапии. В связи с тем, что билирубин обладает высокой чувствительностью к воздействию синего цвета, превращение его в фотобилирубин происходит с высокой скоростью. Это объясняет используемые в настоящее время прерывистые схемы фототерапии – чередование 2-х часового облучения с 2-х часовым перерывом под контролем уровня билирубина сыворотки крови. [21;119;194].

Более чем 30-летнее применение фототерапии в медицинской практике не выявило каких-либо отдаленных отрицательных последствий у человека [190]. Однако, в опытах на лабораторных животных было показано потенциальное повреждающее действие фототерапии на сетчатку глаза. Поэтому при проведении процедуры необходимо использовать защитные очки. У ряда детей в результате фототерапии может развиваться аллергическая сыпь, измениться характер стула (он становится зеленым и жидким), кожа может приобрести бронзовый оттенок — эти эффекты связаны с накоплением в организме фотоизомеров билирубина и, как правило, бесследно исчезают после прекращения фототерапии.

Следует помнить, что при холестатических желтухах проведение фототерапии противопоказано в связи с возможным токсическим воздействием на организм ребенка фотоизомеров билирубина, экскретируемых с желчью [4;30;97107;119;178].

Рациональное применение фототерапии привело к значительному ограничению использования в качестве лечебной меры при гипербилирубинемиях операции заменного переливания крови. Этот метод лечения проводится с целью коррекции анемии при тяжелой форме ГБН или для предупреждения и коррекции гипербилирубинемий любой этиологии при наличии риска токсического поражения ЦНС [51;87;95].

Показаниями для проведения инфузионной терапии являются состояния, требующие дополнительного введения жидкости: синдром рвоты и срыгивания, потеря жидкости при проведении фототерапии, а также другие патологические потери [194].

Наилучшим средством, которое способствует созреванию ферментной системы печени и обладает необходимым желчегонным эффектом, является грудное молоко. В литературе приведены данные по использованию в лечении новорожденных с конъюгационными желтухами лекарственных средств, улучшающих кишечно-печеночную циркуляцию, связывание и абсорбцию билирубина (активированного угля, агара, холестирамина) [22;57;88;90]. Доказана эффективность пробиотиков и иммунобиологических препаратов для

энтерального применения, как средств, восстанавливающих нормальный баланс микрофлоры кишечника новорожденных с гипербилирубинемией.

При явлениях холестаза (за исключением атрезии внепеченочных желчных протоков и нарушения синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии) из холеретиков и холекинетиков может быть использован препарат урсодезоксихолевой кислоты — «Урсофальк». Он выпускается в виде суспензии, отличается легкостью дозирования для новорожденных, характеризуется быстрым и отчетливым терапевтическим эффектом [30]. Урсодезоксихолевая кислота обладает цитопротекторных и антиоксидантным эффектом, что важно для профилактики нейротокического действия билирубина [99].

Проведенные отечественные исследования показали эффективность препарата хофитол в комплексном лечении детей с конъюгационными желтухами [81].

В зарубежной и отечественной литературе обсуждается возможный благоприятный эффект полиненасыщенных жирных кислот (омега 3, 6 и др.), как индукторов уридинглюкурозилтрансферазы как в печени, так и в кишечнике [127].

Таким образом, главная задача педиатра при выявлении неонатальной желтухи у ребенка — провести комплексный анализ причин, клинического и лабораторного статуса и выбрать оптимальную тактику ведения ребенка [22].

2. Синдром доброкачественной непрямой гипербилирубинемии у детей старшего возраста (синдром Жильбера)

2.1. Эпидемиология

Доброкачественные гипербилирубинемии (ДГ) или семейные негемолитические ферментопатии – это заболевания, обусловленные нарушением обмена билирубина. Как правило, патогенетической основой данных заболеваний

являются мутации в определенных участках генов, кодирующих белки ферментных систем печени, участвующие в метаболизме билирубина [58;74].

В клинической картине ДГ ведущим симптомом является непостоянная желтушность кожи и склер, обусловленная, в зависимости от механизма, повышением прямой или непрямой фракции билирубина, без выраженного изменения структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза и холестаза [49;58;74;166].

Среди доброкачественных гипербилирубинемий самой распространенной является гипербилирубинемия преимущественно за счет непрямой фракции - синдром Жильбера. Впервые данный синдром был описан Августином Жильбером в 1901 г. [166]. Частота встречаемости СЖ составляет до 11% в популяции [143].

При синдроме Жильбера имеются расовые особенности распространения: среди европейцев - 2-5 %, азиатов - 3 %, африканцев -36 %, американцев 3-7 % [141].

В настоящее время под СЖ понимают наследственное нарушение обмена билирубина, состоящее в недостаточности его глюкуронирования и развитии неконъюгированной гипербилирубинемии.

В литературе приводится как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования СЖ [71;98;147;174]. Встречается чаще у мальчиков, возраст манифестации приходится на период от 7 до 30 лет, однако наиболее часто проявляется в пубертатном возрасте, что объясняют изменением гормонального профиля - конкурентным ингибированием конъюгационной системы печени стероидными гормонами [49;62;64;67;70;71;79;92;96;119;170].

Гипербилирубинемии с увеличением прямой фракции билирубин (синдром Ротора, Дубина-Джонсона) встречаются в популяции гораздо реже, чем синдром Жильбера [74;141].

Синдромы Ротора, Дубина-Джонсона и Жильбера имеют доброкачественное течение в отличие от синдрома Криглера-Найяра I типа, при котором билирубин повышен до 6-7 норм [14; 74; 98; 166; 174].

2.2. Классификация гипербилирубинемий у детей старшего возраста

В зависимости от патогенетических механизмов, гипербилирубинемии классифицируют следующим образом [74]:

1. Гипербилирубинемии за счет неконъюгированного билирубина.
 - 1.1. Синдром (болезнь) Жильбера и примыкающий к нему синдром Калька (постгепатитный вариант);
 - 1.2. Синдром Клиглера-Найяра, I и II типы;
 - 1.3. Синдром Люси-Дрискола.
2. Гипербилирубинемии за счет конъюгированного и неконъюгированного билирубина.
 - 2.1. Синдром Дубина-Джонсона;
 - 2.2. Синдром Ротора.

Разделение непрямых гипербилирубинемий с учетом ведущих патогенетических механизмов необходимо для определения подходов к дальнейшей углубленной диагностике и терапевтической тактики [48].

2.3. Патогенез

При наследственных синдромах происходит нарушение обмена билирубина с увеличением в крови уровня неконъюгированного билирубина и накопления его в тканях. В настоящее время известно, что в основе семейных доброкачественных неконъюгированных гипербилирубинемий лежат генетические повреждения гена уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТФ), локализованного у человека на 2-й хромосоме, в локусе q37 [59;130].

Генетические нарушения при СЖ выражены в мутации промоторной области гена, кодирующего УДФГТФ (UGT1A1). В этой области, ответственной за синтез фермента УДФГТФ, превращающей свободный билирубин в связанный,

обнаруживается вставка дополнительного динуклеотида с различным числом повторов – ТА [49;64]. Эти мутации приводят к снижению экспрессии структурно нормального белка УДФГТФ [98;141;174].

По мнению некоторых исследователей для развития клинической картины СЖ помимо снижения экспрессии УДФГТ, необходима повышенная продукция билирубина [98;174].

Существуют два варианта мутации при СЖ. При гетерозиготном варианте желтуха мене выражена, активность УДФГТФ снижена не более, чем на 30 %. При гомозиготном варианте активность УДФГТФ снижена в значительно более высокой степени, в связи с чем наблюдают более высокие уровни непрямого билирубина в крови [79;92;147;157;166].

Вторым патогенетическим механизмом, ведущим к повышению непрямой фракции билирубина при СЖ, является нарушение энергетически зависимого процесса его захвата микросомами вакуолярного полюса гепатоцита, а также транспорта к микросомам в связи с изменением структуры белков-переносчиков [49;79;98;174].

Билирубин легко связывается с эластической тканью [29;49]. Она в большом количестве содержится в коже, склерах, стенке кровеносных сосудов, что и обуславливает их желтое окрашивание [49].

По данным зарубежных и отечественных источников при СЖ присутствуют дефекты в мембранах не только гепатоцитов, но и эритроцитов, что доказывают снижением их электрических и вязкоупругих характеристик [48;56;58;85;166]. Дефектные эритроциты могут быть подвержены лизису иммунокомпетентными клетками, с этим связана более короткая продолжительность их жизни [36;56;58;00]. Поэтому, у некоторых больных с СЖ может наблюдаться анемия. В данном случае следует проводить дифференциальный диагноз с гемолитическими желтухами, преимущественно наследственным микросфероцитозом [36;56;58]. Английскими авторами приведен клинический пример новорожденного ребенка с конъюгационной желтухой, резистентной к фототерапии. У этого больного был диагностирован как СЖ, так и наследственный микросфероцитоз [92].

Шулятьев И.С. в своем исследовании разработал следующую классификацию СЖ:

I. В зависимости от вариантов течения:

1. Диспепсический;
2. Астеновегетативный;
3. Желтушный;
4. Латентный.

II. В зависимости от особенностей генотипа:

1. гетерозиготное носительство дефекта промоторной зоны UGT 1A1
2. гомозиготное носительство промоторной зоны UGT 1A1

III. В зависимости от состояния детоксицирующей функции печени:

1. с сохраненной детоксицирующей функцией печени;
2. со сниженной детоксицирующей функцией печени.

III. В зависимости от наличия сопутствующей неврологической патологии:

1. с наличием эссенциального тремора;
2. без эссенциального тремора.

Наличием слабых трансфераз гепатоцитов объясняются также и синдромы Ротора, Дубина-Джонсона [56;58;191].

Однако, синдром Дубина-Джонсона обусловлен мутацией гена MRP2, ведущей к дефекту АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов, а именно нарушению синтеза белков многолекарственной устойчивости MRP2. При этом происходит снижение экскреции конъюгатов (в том числе конъюгированного, прямого билирубина) из гепатоцита вплоть до рефлюкса нежелчнокислотных компонентов из гепатоцита в кровь. Клиническая картина сходна с СЖ, но симптомы менее выражены. Манифестация и обострение заболевания связаны с тяжелыми инфекциями и интоксикациями. Отличие состоит в том, что при синдроме Дубина-Джонсона билирубин сыворотки крови повышен за счет прямой фракции или наблюдают одинаковое содержание как прямого, так и непрямого

билирубина. У некоторых больных повышена активность щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы [146;171;181].

При биопсии печени также обнаруживают накопления пигмента липофусцина. В связи с тем, что у некоторых больных нарушена секреция желчи, при холангиографии желчный пузырь в ряде случаев не контрастируется. Ухудшение состояния наблюдают при приеме пациентами препаратов, в транспорте которых участвуют белки MRP2 (гормональные контрацептивы, некоторые противовирусные и антибактериальные препараты) [26;39;58;69;70].

Синдром Ротора патогенетически и клинически сходен с синдромом Дубина-Джонсона, но симптомы выражены в гораздо меньшей степени. Мутации, приводящие к развитию данного синдрома, до настоящего момента не идентифицированы. Диагноз синдрома Ротора может быть поставлен на основании следующих критериев: умеренное повышение общего билирубина за счет прямой его фракции, увеличение концентрации желчных пигментов в моче, контрастирование желчного пузыря при проведении холецистографии, а также отсутствие темно-коричневого пигмента в биоптате гепатоцита [118].

Цитопротекторное и антиоксидантное действие билирубина может быть важным эндогенным защитным механизмом против заболеваний, при которых в патогенезе принимают участие, как воспаление, так и окислительный стресс [168;184]. В различных исследованиях было показано, что пациенты с СЖ реже страдают коронарным атеросклерозом (2% по сравнению с 12% в популяции) [168].

В последнее десятилетие много отечественных и зарубежных исследований направлено на изучение генетической природы различных заболеваний, произведено картирование большого количества генов предрасположенности ко многим патологиям. Среди заболеваний, картированных на 2-й хромосоме, в литературе описаны эссенциальный тремор, рак толстой кишки, семейная гиполиппротеидемия, цистинурия типа I, лактазная недостаточность, синдром Элерса-Данло тип VI, бессиндромная глухота, гемохроматоз, тип 4, детский первичный латеральный склероз, первичная легочная гипертензия, первичная

оксалурия тип IV, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото и др.) [101;108;117;120;131;152;158;160;169].

2.4. Клиническая картина

Клиника заболевания при СЖ обусловлена появлением легкой иктеричности склер и кожных покровов, усиливающейся после физической нагрузки или продолжительного голодания [49].

Классической картиной синдрома является описанная Жильбером триада симптомов: ксантелазмы век, печеночная маска и желтушный цвет кожи. Приводимые в литературе симптомы ярких клинических проявлений, такие как чувство тяжести и боли в правом подреберье и эпигастрии, увеличение печени, диспепсические явления, астеновегетативные расстройства, встречаются в половине случаев и особенно выражены в периоде обострения [31;49;74;166].

При СЖ наблюдается относительно постоянная гипербилирубинемия с содержанием непрямого билирубина 85-95% от общего в сочетании с нормальной активностью аминотрансфераз и отсутствием повышения в сыворотке крови концентрации холестерина и других липидов [39;74]. При этом уровень общего билирубина находится в пределах от 25,6 до 59,8 мкмоль/л преимущественно за счет не прямой фракции. В редких случаях цифры билирубина достигают уровня 119,7-136,8 мкмоль/л, что, как правило, обусловлено перенесенными оперативными вмешательствами, стрессом, интеркуррентными инфекциями [74].

Гипербилирубинемия выше 136,8 мкмоль/л наблюдают в единичных случаях, при которых следует проводить дифференциальный диагноз с синдромом Криглера-Найяра II типа [103].

Зарубежными авторами приведен случай тяжелой билирубиновой энцефалопатии у подростка, перенесшего лапароскопическую холецистэктомию, и по данным медико-генетического исследования имеющий сочетание двух мутаций – гомозиготной по СЖ и гетерозиготной по синдрому Клиглера-Найяра [103].

В литературе описаны случаи сочетания в семьях одних и тех же пациентов мутаций, характерных как для СЖ, так и для синдрома Клиглера-Найара II типа. Так как эти два синдрома близки как по клиническим проявлениям, так и по патогенетическим механизмам (мутации расположены в одном и том же гене 2-й хромосомы), некоторые зарубежные авторы рассматривают их как заболевания с полигенным типом наследования [156].

Больным, имеющим невысокие уровни билирубина сыворотки крови, необходимо проводить генетическое консультирование при планировании беременности, так как у них высока вероятность рождения детей с тяжелой гипербилирубинемией, осложненной ядерной желтухой [141;156;189].

У некоторых больных наблюдается умеренное повышение и уровня прямого билирубина (8,55-10,2 мкмоль/л) [74]. При этом цвет мочи и кала у этих пациентов не отличается от нормы [31].

Печень и селезенка у больных с СЖ в подавляющем большинстве случаев нормальных размеров и консистенции. Показатели красной крови не изменены. Однако всем больным рекомендовано проводить тесты на скрытый гемолиз (прямую и непрямую реакцию Кумбса; определение числа ретикулоцитов, активности лактатдегидрогеназы и концентрации гемоглобина в сыворотке крови)[31;74].

Примерно в 12% случаев СЖ может сочетаться с синдромами дисплазии соединительной ткани: синдромами Марфана, Элерса-Данло [49]. В 38% случаев СЖ сочетается с эссенциальным тремором. Сочетание этих синдромов может быть связано с их общим генетическим происхождением [67].

Известно, что желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдают преимущественно лица женского пола, но наличие СЖ делает уязвимыми и мужчин. Сегодня можно считать доказанным, что обладатели СЖ — контингент риска развития ЖКБ. При наличии сопутствующей патологии кроветворения у этих больных (серповидноклеточная анемия, гемохроматоз) риск ЖКБ увеличивается [64;102;149;173].

До недавнего времени СЖ часто не дифференцировали с синдромом Жильбера-Мейленграхта, считая заболевание, описанное в 1938 г. Е. Мейленграхтом, типичным проявлением описного ранее синдрома [26]. Однако в результате подробного изучения патогенетических механизмов за этих двух патологий был сделан вывод о том, что это два разных синдрома с одинаковой клинической картиной. Различие заключается в нормальном строении мембраны гепатоцита, активно участвующей в захвате билирубина, при синдроме Жильбера-Мейленграхта. [26;49;63]. Общим для этих двух синдромов является снижение уровня билирубина при назначении больным активаторов УДФГТФ [49;63].

2.5 Диагностика

Данные клинического осмотра и биохимического анализа крови в большинстве случаев позволяют поставить диагноз.

Основными критериями диагностики синдрома Жильбера в «догенетический период» являлись интермиттирующая желтушность кожи и склер, манифестирующая в препубертатном или пубертатном периодах; повышение общего билирубина преимущественно за счет непрямой фракции; отсутствие изменений со стороны других биохимических показателей сыворотки крови и данных в пользу гемолитической анемии, а также отрицательные результаты при определении маркеров гепатитов [49;64].

Исследование печеночных биоптатов у больных СЖ (уже в молодом возрасте и при сохранении нормальной морфологии) позволяют выявить накопление в клетках пигмента липофусцина, а также, в некоторых случаях, гиперплазию гладкой эндоплазматической сети. Усиленное образование липофусцина считают одним из приспособительных механизмов для печеночной клетки в связи с тем, что липофусцин является результатом реакции аутооксидации металлофлавопротеидов, что может быть одним из источников энергии в гепатоците [49;58;60].

Существуют провокационные пробы, позволяющие с большой вероятностью подтвердить диагноз СЖ. Одной из проб является проба с ограничением энергетической ценности пищи до 400 ккал в день сроком на двое суток. Пробу считают положительной, в том случае, если уровень билирубина будет на 50% выше исходного. Вторая проба – проба с никотиновой кислотой. В результате внутривенного введения 50 мг 1% раствора должно произойти повышение уровня билирубина на 25% и более от первоначального уровня, что позволит поставить диагноз. Диагностическим тестом также считается снижение билирубина при назначении фенобарбитала, увеличивающего активность УДФГТФ [26;74].

В настоящее время для достоверного подтверждения диагноза СЖ проводят генетическое исследование. Существует два метода диагностики – иммуногистохимическое исследование биоптатов печени с использованием моноклональных UGT1A1 антител и более совершенный – прямая ДНК-диагностика промоторной области гена UGT1A1 методом полимеразной цепной реакции [60]. «Генетическое лицо» СЖ представляет собой мутацию в промоторной области гена, кодирующего UGT1A1. В этой области обнаруживают вставку дополнительного динуклеотида с различным числом повторов — TA(n). Существует как классический вариант синдрома Жильбера (T1A1), так и большое количество аллелей, наиболее известными из которых являются UGT1A1*28 и UGT1A1*60 [53;64;79;98;123;141;159;174].

2.6. Лечение

Терапия СЖ направлена на снижение уровня как непрямого, так и прямого билирубина в случае его повышения.

Для больных СЖ важным является регулярный прием пищи (4-5 раз в день). Назначают стол №5 по Певзнеру, который включает: ограничение продуктов, содержащих тугоплавкие жиры и консерванты, жирные сорта мяса, жареные и острые блюда; консервированные продукты. Рекомендуют ограничение физических и эмоциональных нагрузок.

Лекарственные препараты и вещества, обладающие гепатотоксичностью, которые метаболизируются в печени путем реакции конъюгации и конкурентно ингибируют УДФГТФ (парацетамол, глюкокортикоиды, салицилаты, сульфаниламиды, диакарб, ментол), больным СЖ противопоказаны [64].

Снижения непрямого билирубина достигают путем назначения фенобарбитала, который способствует повышению активности УДФГТФ. Фенобарбитал назначают в дозе 3 мг/кг/сут, непосредственно или в составе беллатаминала или валокордина. Эти препараты также улучшают неврологический статус больных СЖ [67].

Препаратом, способным индуцировать конъюгационную способность печени, является также и зисорин. Его назначают подросткам и взрослым в дозе 0,4-0,6 г 1 раз в неделю или по 0,1 г 3 раза в день в течение 2-4 недель [42].

С целью нормализации уровня прямого билирубина назначают урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). УДХК применяют 3-х месячными курсами весной и осенью в дозе 12 мг/кг/сут для профилактики ЖКБ у больных с СЖ, а также симптоматически до нормализации уровня прямого билирубина и месячным курсом для купирования сладж-синдрома при его выявлении [64;67;177].

С целью стабилизации клеточных мембран могут быть назначены витамины группы В, эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин, коэнзим Q10 [48].

2.7. Прогноз заболевания

В большинстве случаев прогноз для жизни у этих больных благоприятный. Повторные повышения непрямой фракции билирубина наблюдают при острых вирусных заболеваниях, обострении хронической гастродуоденальной и билиарной патологии, физических и эмоциональных нагрузках [67]. Однако у некоторых больных СЖ с возрастом наблюдают снижение функций гепатоцита. В

течение нескольких лет может развиваться хронический портальный гепатит и воспаление желчевыводящих путей [11].

По данным когортного исследования, проведенного британскими учеными L.J. Horsfall, I. Nazareth, S.P. Pereira и I. Petersen, риск смерти у больных с СЖ в два раза ниже, чем у людей с нормальным уровнем билирубина сыворотки крови [133].

Таким образом, поводом для нашего исследования был недостаточно изученный вопрос связи конъюгационной желтухи новорожденных и СЖ. Разработка алгоритмов ведения детей с затянувшимися конъюгационными желтухами, как группы риска по развитию СЖ, необходима для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

Глава II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого московского медицинской университета им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор А.А. Корсунский).

Клинической базой педиатрического факультета является ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ (главный врач больницы - доктор медицинских наук, профессор А.А. Корсунский). Исследование проводилось с 2009 по 2014 гг. на базе отделения патологии новорожденных (заведующая отделением – врач высшей категории Л.М. Макарова), гастроэнтерологического отделения (заведующая отделением – к.м.н., врач высшей категории Н.В. Давиденко).

В исследовании были использованы материалы собственных клинических наблюдений, архивные данные.

Критерии включения в исследование:

- новорожденные и дети грудного возраста с непрямой гипербилирубинемией, с гестационным возрастом более 37 недель, с диагнозом конъюгационная желтуха

- дети старше 5 лет, находящиеся на обследовании и лечении в отделении гастроэнтерологии по поводу острой или хронической гастродуоденальной патологии, у которых была диагностирована доброкачественная непрямая гипербилирубинемия - синдром Жильбера

Критерии исключения из исследования:

- новорожденные и дети грудного возраста с гестационным возрастом менее 37 недель

- дети с наличием врожденных пороков развития

- дети с другими уточненными вариантами гипербилирубинемий (механические, паренхиматозные, гемолитические желтухи)

В основу разделения новорожденных с КЖ на группу детей с «физиологической» и «затянувшейся» желтухой были взяты возраст при поступлении и уровень непрямой фракции билирубина.

В первую группу (дети с «физиологической» желтухой) были включены новорожденные, поступающие в клинику на $8,6 \pm 0,41$ день жизни с уровнем непрямой фракции билирубина $173,3 \pm 9,8$ мкмоль/л (101 мальчик и 80 девочек, м:д=1,3:1). Вторую группу составили дети с «затянувшейся» желтухой, госпитализированные на $19,7 \pm 0,59$ день жизни, с уровнем непрямого билирубина $205,9 \pm 7,7$ мкмоль/л (мальчиков в этой группе было 146, девочек 105, м:д=1,4:1).

В третью группу вошли дети с синдромом Жильбера в возрасте от 3 до 17 лет (мальчиков было 153, девочек – 65, м:д=2,4:1).

Группу сравнения составили 1677 практически здоровых новорожденных.

В третью группу вошли дети с синдромом Жильбера (мальчиков было 153, девочек – 65, соотношение полов – м:д=2,4:1).

В соответствии с поставленными задачами и целями было проведено комплексное обследование детей по следующей схеме:

1. Клинико-анамнестические данные

1.1. Акушерско-гинекологический и соматический анамнез матери: исход предыдущих беременностей; особенности течения настоящей беременности и родов; наличие хронических заболеваний, носительства герпес-, цитомегало-, Эпштейн-Барр вирусов; оценка совместимости по группе крови и резус-фактору матери и отца. Степень гестоза мы оценивали по шкале С. Goucke в модификации Г.М. Савельевой [171].

1.2. Генетический анамнез: наличие патологии гепатобилиарной системы и желтухи любого генеза у матери, отца, ближайших родственников ребенка, а также выявления других хронических заболеваний с наследственной предрасположенностью в семье.

1.3. Анамнез жизни ребенка:

- всем детям оценивали массо-ростовые показатели при рождении
- новорожденного и ребенка грудного возраста с КЖ – сроки появления иктеричности, интенсивность и динамика нарастания уровня фракций билирубина
- ребенка старшего возраста с СЖ – возраст манифестации желтушного синдрома, фон возникновения (интеркуррентные инфекции, обострение гастродуоденальной патологии, стресс, оперативное вмешательство, вакцинация, нерегулярный прием пищи, употребление гепатотоксичных препаратов, повышенная физическая нагрузка), наличие сопутствующей соматической патологии
- у детей старшего возраста детально выясняли жалобы: наличие диспепсических явлений, характер, локализацию и продолжительность болей в животе, головные боли как на момент осмотра, так и в анамнезе.

1.4. Клинический осмотр ребенка

При непосредственном осмотре как новорожденных, так и детей старшего возраста были использованы стандартные методы осмотра, перкуссии, пальпации и аускультации.

Особое внимание уделяли цвету кожных покровов, слизистых и склер, размеру печени и селезенки.

Новорожденным детям был оценен неврологический статус, менингеальные симптомы, по показаниям они были консультированы у невролога.

При оценке объективного статуса детей старшего возраста проводили осмотр языка, лимфоузлов, пальпацию органов брюшной полости, выявляли симптомы дисплазии соединительной ткани (повышенную эластичность кожи и подвижность суставов, состояние осанки), состояние вегетативной нервной системы (наличие дистального гипергидроза, дермографизм).

2. Лабораторные данные

-С целью исключения гемолиза и инфекционно-воспалительного процесса проводили клинический анализ крови. Показатели эритроцитов и гемоглобина оценивались как в момент поступления, так и при выписке из стационара.

-При исследовании клинического анализа мочи обращали внимание на присутствие билирубина и уробилиногена в анализе

-Группы крови по системе АВО и Rh фактору были исследованы у 391 детей с конъюгационными желтухами и у 103 детей с синдромом Жильбера. Для определения группы крови по системе АВО была использована реакция агглютинации с помощью целиклонов анти-А и анти-В, для определения резус-принадлежности проводилась реакция агглютинации с помощью аллоиммунных антирезусных сывороток. В качестве группы сравнения были использованы данные обследования 513 новорожденных.

-Биохимический анализ крови: общий билирубин, прямая и непрямая фракция билирубина, АЛТ, АСТ, маркеры холестаза (щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза), общий белок, железо, глюкоза, ферменты поджелудочной железы. Повторное исследование крови проводилось в обеих группах детей несколько раз с целью оценки динамики прироста фракций билирубина, а также оценки эффективности проводимой терапии. Фракции билирубина были определены по методу Иендрассика-Грофа.

Всем детям был рассчитан коэффициенты соотношения прямого билирубина к непрямому (К), процентное соотношение прямой фракции билирубина к общему как при поступлении, так и при выписке. Эти коэффициенты косвенно указывают на активность ГТФ системы.

Также был рассчитан коэффициент роста (КР) прямого и непрямого билирубина (мкмоль/день), который вычисляли по разработанной нами формуле:

$$\text{КР} = \frac{\text{Уровень билир. при выписке (мкмоль)} - \text{уровень билир. при поступлении (мкмоль)}}{\text{Возраст при выписке (дни)} - \text{Возраст при поступлении (дни)}}$$

Коэффициент КР отражает динамику содержания каждой фракции билирубина в крови за время пребывания в стационаре.

-Исследование крови на маркеры гепатитов А, В, С

-Всем детям проводили анализ крови на антитела к оппортунистическим инфекциям (вирусу герпеса 1, 2 типов, цитомегаловирусу, Эпштейн-Барр вирусу, токсоплазме)

--Детям старшего возраста в рамках стандарта обследования гастроэнтерологического больного проводили: копрограмму, анализ кала на антиген *Helicobacter pylori*, яйца глистов и простейших, бактериологический анализ кала, анализ кала на энтеробиоз, анализ крови на антитела к *Helicobacter pylori*, реакция непрямой гемагглютинации с эритроцитарными диагностикумами: комплексный сальмонеллез, иерсиниоз 03, иерсиниоз 09; диастаза мочи.

3. Данные инструментального метода обследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (на аппарате Voluson E8). Обращали особое внимание на наличие изменений паренхимы печени, соответствие размеров ее долей возрасту ребенка. Оценивалось состояние желчного пузыря, его размеры, толщина стенок, наличие осадка, камней, сладжа. По показаниям проводили эхографическое исследование желудка, почек и мочевого пузыря, а новорожденным детям также и нейросонографию.

Детям старшего возраста для оценки состояния слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, наличия рефлюксов, выявления признаков органического и функционального расстройства сфинктера Одди проводили эзофагогастродуоденоскопию (эндоскопом «Олимпус» х Р-20). При выявлении эрозивно-язвенного процесса назначали повторное исследование после проведения курса терапии для оценки степени заживления дефекта. Из дополнительных методов исследования детям этой группы по показаниям проводили электрокардиографию, электроэнцефалографию и эхоэнцефалографию, эхокардиографическое исследование, рентген кишечника с барием.

Было изучено влияние светового излучения с длиной волны 450-470 нм на активность ГТФ системы печени новорожденных с КЖ. Показанием для проведения фототерапии являлась концентрация билирубина выше 255 мкмоль/л.

Облучение проводили по два часа три раза в день – по одному часу в положении на спине и столько же на животе. При этом источник находился приблизительно на высоте 50 см от ребенка. Новорожденный был помещен в кувез в памперсе и специальных очках.

Исследовали устойчивость ГТФ системы новорожденных с КЖ и детей с СЖ. Были изучены новорожденные с КЖ, которые не получали антибиотики (подгруппа А, n=44); получавшие антибиотики, не метаболизирующиеся (подгруппа Б, n=42) и метаболизирующихся (подгруппа В, n=66) в печени. Новорожденным с КЖ в подгруппе Б назначали цефалоспорины II поколения; в подгруппе В цефалоспорины III поколения, макролиды, противогрибковые препараты. Больные с СЖ в подгруппе А (n=39) были дети с СЖ без хеликобактерной инфекции, которые получали антациды, прокинетики, ферменты, де-нол. В подгруппе В (n=17) получали антихеликобактерную терапию (АХБТ) по тройной схеме - амоксициллин, фуразолидон, омепразол.

Статистическая обработка материала

Полученные данные были обработаны стандартными методами вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0.

При статистической обработке материала были использованы следующие методы: дескриптивная статистика с вычислением для показателей выборочной совокупности среднего арифметического (M), стандартной ошибки (m), стандартного отклонения (σ) при нормальном распределении; непараметрические методы сравнения для независимых групп (критерии Стьюдента, Хи-квадрат (χ), Фишера). Были проведены регрессионный, а также корреляционный анализы.

Все полученные цифровые данные подверглись статистической обработке с использованием уровней достоверности полученных результатов $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Глава III.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

1. Характеристика новорожденных с конъюгационной желтухой

Были проанализированы материалы движения детей, поступающих для обследования и лечения в отделение патологии новорожденных с 2005 по 2011 годы. Наше исследование показало, что каждый год за время наблюдения в стационар поступало более 20% новорожденных детей с сопутствующим или основным диагнозом КЖ (таблица 1).

Таблица 1.

Частота неонатальных КЖ в отделении патологии новорожденных ДГКБ№ 9 им. Г.Н. Сперанского с 2005 по 2011 годы

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Среднее значение
n	70	64	67	79	106	72	66	75
%	31,4	26,3	23,1	26,4	24,1	22,4	17,1	24,4
N	649	656	776	800	958	918	911	809,7

n – число детей за год с желтухами в отделении, N – количество детей за год в отделении

1.1. Акушерско-гинекологический анамнез матерей новорожденных с КЖ

Были проанализированы данные акушерско-гинекологического анамнеза 432 матерей новорожденных с КЖ.

Было выявлено, что средний возраст матерей детей с «физиологической» и с «затянувшейся» желтухой был одинаковый – соответственно 27,5 и 27,7 лет. При этом в группе новорожденных с «затянувшейся» желтухой мамы мальчиков были старше матерей девочек: мамы мальчиков – $29,5 \pm 0,6$ лет, девочек – $27,6 \pm 0,6$ лет ($p < 0,05$).

Анализ показал, что беременность и роды у матерей в группах больных детей протекала с патологией (таблица 2).

Детальный анализ акушерского анамнеза матерей новорожденных с «физиологической» и «затянувшейся» конъюгационными желтухами выявил различия между группами (таблица 2).

Таблица 2.

Патология течения беременности и родов у матерей детей с «физиологической» и «затянувшейся» желтухой

Патология	Дети с «физиологической» желтухой (n=181)		Дети с «затянувшейся» желтухой (n=251)	
	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности	72	40,0	115	45,8
Токсикоз	93	51,4	158	63,0*
Гестоз легкой степени	42	22,7	140	55,7*
Анемия беременных	80	44,2	131	52,2
Артериальная гипотония	49	27,1	111	44,2*
Слабость родовой деятельности	23	12,7	92	36,7*
Раннее излитие околоплодных вод	20	11,0	62	24,7*
Быстрые роды	46	25,4	94	37,5*
Длительный безводный промежуток	15	8,3	55	21,9*
Кесарево сечение	22	12,2	41	16,3

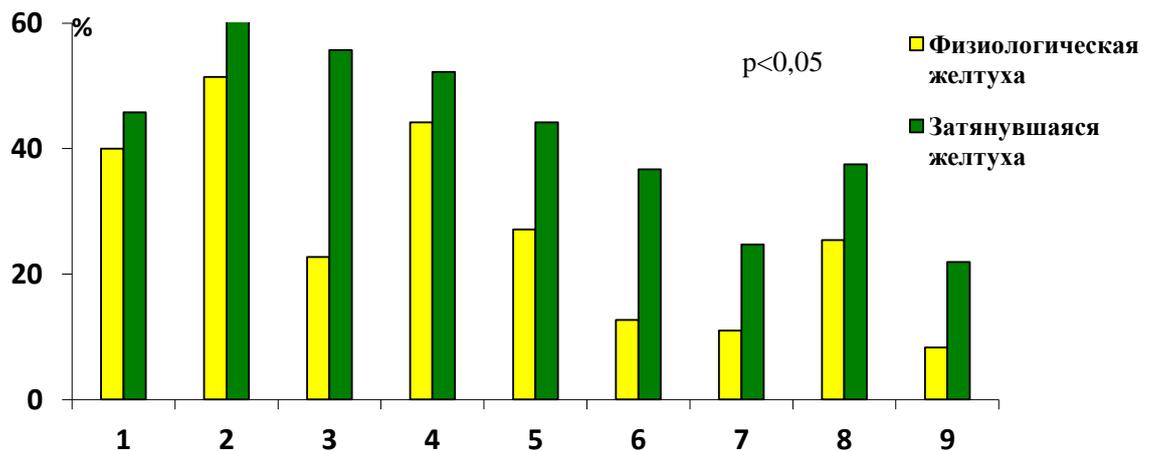
* $p < 0,05$ – различие между группами

Детальный анализ показал, что в группе детей с «затянувшейся» желтухой гораздо чаще выявляли гестоз легкой степени, артериальную гипотонию, слабость родовой деятельности, раннее излитие околоплодных вод, быстрые роды, длительный безводный промежуток ($p < 0,05$) (таблица 2, рисунок 1).

Таким образом, полученные данные показывают, что у матерей детей с «затянувшейся» КЖ патология беременности и родов была более тяжелой.

Частота оперативных родов (кесарево сечение) между группами детей с конъюгационными желтухами достоверно не отличалась (таблица 2).

Рисунок 1. Структура патологии течения беременности и родов матерей детей с КЖ



Примечание: 1-угроза прерывания беременности, 2 – токсикоз, 3 – гестоз легкой степени, 4 – анемия беременных, 5 – артериальная гипотония, 6 – слабость родовой деятельности, 7 – раннее излитие околоплодных вод, 8 – быстрые роды, 9 – длительный безводный промежуток)

Проведенный нами анализ показывает, что экзогенные факторы, такие как характер течения беременности и родов, будут влиять на скорость созревания ГТФ системы детей с КЖ. Особенно выражено воздействие внешнесредовых факторов у детей с «затянувшейся» конъюгационной желтухой (рисунок 1).

Большинство детей с КЖ родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах 8, 9 и 10 баллов (таблица 3). Остальные дети родились в легкой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 7, через 5 минут 8 баллов, причем в группе с «затянувшейся» желтухой таких детей оказалось больше. Через 5 минут у большинства детей с КЖ оценка по шкале Апгар была уже 9 и 10 баллов. Все это указывает на быстрое созревание функциональных систем у наблюдаемых нами новорожденных.

Таблица 3.

**Распределение новорожденных с КЖ в зависимости от оценки по шкале
Апгар**

Шкала Апгар	Дети с «физиологической» желтухой		Дети с «затянувшейся» желтухой	
	абс.	%	абс.	%
А.1 минута				
7 баллов	33	18,2	57	22,7
8 баллов	130	71,8	189	75,3
9 баллов	15	8,3	5	2,0
10 баллов	3	1,7	-	-
N	181	100,0	251	100,0
Б.5 минута				
7 баллов	3	1,7	-	-
8 баллов	78	43,1	79	31,5
9 баллов	90	49,7	172	68,5*
10 баллов	10	5,5	-	-
N	181	100,0	251	100,0

* $p < 0,05$ – различие между группами

1.2. Массо-ростовые характеристики новорожденных с КЖ

Все новорожденные с КЖ, которые были включены в исследование, были доношенными.

Группой сравнения также были доношенные новорожденные из неспециализированных родильных домов.

Данные по основным антропометрическим характеристикам новорожденных с КЖ при рождении приведены в таблице 4.

При сравнении полученных данных (таблица 4) с аналогичными показателями детей группы сравнения был сделан вывод, что все антропометрические показатели при рождении у новорожденных мальчиков и девочек с КЖ находятся в пределах нормы для их гестационного возраста.

Вариабельность антропометрических признаков в группе детей с ФЖ в большей степени выражена у мальчиков, а в группе новорожденных с ЗЖ – у девочек.

Было отмечено, что наиболее изменчивым признаком как у мальчиков, так и у девочек с КЖ является масса тела, в меньшей степени варьировала длина тела (таблица 4), однако при этом корреляция антропометрических показателей в обеих группах была высокой (0,80 – 0,95).

Таблица 4.

Массо-ростовые показатели при рождении у детей с КЖ

Показатель	Дети с «физиологической» желтухой		Дети с «затянувшейся» желтухой		Группа сравнения	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
А. Масса тела, г M±m	3507±50	3452±45	3473±33	3323±46	3510±16	3403±15
σ	369	341	354	392	403	381
CV (%)	10,5	9,9	10,2	11,8	11,4	11,2
Б. Длина тела, см M±m	51,8±0,2	51,3±0,2	51,7±0,1	51,2±0,2	51,8±0,07	51,3±0,08
σ	2,1	1,6	1,6	2,0	1,8	2,0
CV (%)	4,1	3,1	3,1	3,9	3,5	3,9
n	83	57	117	86	845	832

Проведенный анализ показывает, что патология течения беременности и родов не оказывала влияния на внутриутробное развитие детей с КЖ.

1.3. Фено-генотипические особенности новорожденных с КЖ

С целью оценки фено-генотипических особенностей новорожденных с КЖ было проанализировано распределение групп крови по системе ABO и Rhesus (таблица 5).

Таблица 5.

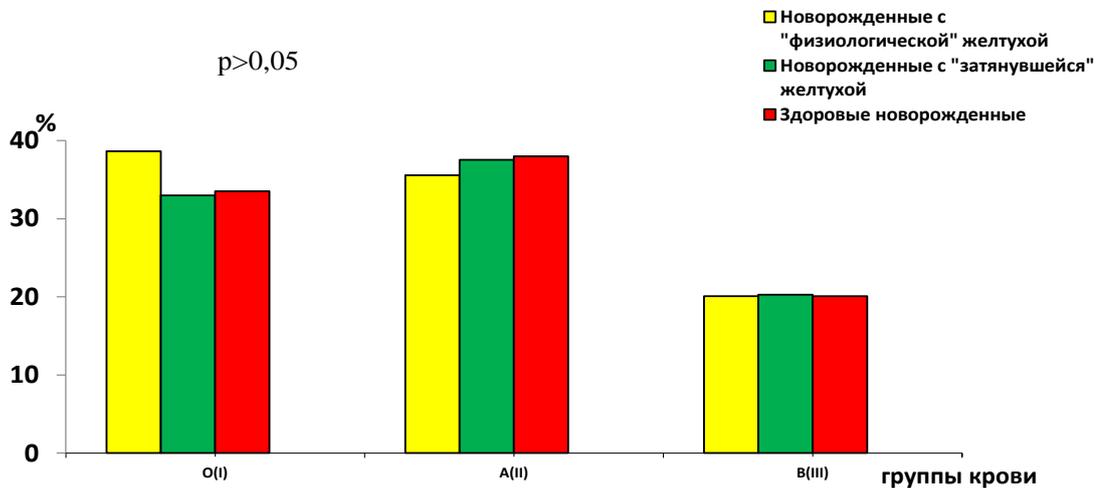
Фенотипы и генные частоты по системе ABO и Rhesus у детей с КЖ

Систем а	Фенотип	Дети с «физиологической » желтухой		Дети с «затянувшейся» желтухой		З.здоровые новорожденные	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ABO	O (I)	75	38,66	65	32,99	172	33,53
	A (II)	69	35,57	74	37,56	195	38,01
	B (III)	39	20,10	40	20,30	103	20,08
	AB (IV)	11	5,67	18	9,15	43	8,38
	Σ	194	100,0	197	100,0	513	100,0
	Частота генов						
	pO	0,6300±0,0245		0,5684±0,0250		0,5776±0,0154	
	pA	0,2323±0,0214		0,2710±0,0224		0,2681±0,0138	
pB	0,1378±0,0175		0,1606±0,0185		0,1543±0,0113		
Гетерозиготность	0,5302±0,0214		0,5777±0,0173		0,5707±0,0111		
Rhesus	Rh+	157		164		423	
	Rh-	37	19,07	33	16,75	90	17,53
Σ		194	100,0	197	100,0	513	100,0

Проведенный анализ распределения по группам крови показал, что новорожденные, как с «физиологической», так и с «затянувшейся» КЖ не отличаются между собой по распределению групп крови и частотам генов (таблица 5).

Также было показано, что новорожденные с КЖ по распределению групп крови по системам АВО и Rhesus не отличается и от группы сравнения здоровых новорожденных (таблица 5, рисунок 2)

Рисунок 2. Распределение по группам крови по системе АВО у новорожденных с конъюгационными желтухами



Анализ комбинаций групп крови по системам АВО и Rhesus у новорожденных с «физиологической» и «затянувшейся» КЖ показал, что распределение фенотипов во всех группах детей соответствует теоретическому. Различий между группами детей с КЖ также выявлено не было.

Таблица 6.

Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rhesus) групп крови у детей с КЖ

Фенотип	Теоретическая частота	новорожденные с «физиологической» желтухой			новорожденные с «затянувшейся» желтухой			здоровые новорожденные		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	56	0,288	60,9	58	0,294	61,8	160	0,3119	161,04
O Rh+	0,2760	58	0,299	53,6	56	0,284	54,4	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	34	0,176	32,3	34	0,173	32,8	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	9	0,046	13,2	16	0,081	13,4	35	0,0682	34,86
A Rh-	0,0668	13	0,067	12,9	16	0,081	13,2	35	0,0682	34,25
O Rh-	0,0587	17	0,088	11,4	9	0,046	11,6	34	0,0663	30,12
B Rh-	0,0355	5	0,026	6,9	6	0,030	7,0	13	0,0253	18,19
AB Rh-	0,0145	2	0,010	2,8	2	0,011	2,9	8	0,0156	7,41
Σ		194			197			513	1,00	
χ		p>0,05			p>0,05			p>0,05		

Примечание: NO - фактическая численность фенотипа; FO - фактическая частота фенотипа, NE - теоретическая численность фенотипа

1.4. Клиническая характеристика новорожденных с КЖ

Нами были изучены данные 432 новорожденных с КЖ.

Дети с ФЖ чаще были госпитализированы по поводу сопутствующей патологии в возрасте $7,0 \pm 0,34$ дней.

Новорожденных же более старшего возраста ($19,7 \pm 0,32$ дней) педиатры поликлиник направляли с целью выяснения этиологии ЗЖ.

Уровень непрямой фракции билирубина при поступлении у новорожденных с ФЖ составлял $198,5 \pm 5,6$ мкмоль/л, у детей с ЗЖ - $216,4 \pm 8,5$ мкмоль/л. Концентрация прямой фракции билирубина при поступлении в двух группах детей была на уровне $6,5 \pm 0,5$ мкмоль/л.

Оценивая цвет кожных покровов новорожденных с КЖ, мы пользовались шкалой Краммера (таблица 8).

Таблица 8.

Оценка цвета кожных покровов по шкале Краммера у новорожденных с КЖ

Кожные зоны	Дети с «физиологической» желтухой (n=39)		Дети с «затянувшейся» желтухой (n=159)	
	абс.	%	абс.	%
Первая (лицо)	34	87,2	156	98,1
Вторая (туловище)	7	17,9	73	45,9
Третья (ягодицы, бедра)	5	12,8	45	28,3
Четвертая (предплечья, голени)	3	7,7	28	17,6
Пятая (кисти, стопы)	1	2,6	15	9,4
Нормальный цвет кожи	5	12,8	3	1,9

С высокой частотой у новорожденных как с ФЖ, так и с ЗЖ при осмотре выявлялись признаки морфо-функциональной незрелости (таблица 9).

Таблица 9.

Признаки морфо-функциональной незрелости новорожденных с КЖ

Признак	Дети с «физиологической» желтухой (n=39)		Дети с «затянувшейся» желтухой (n=159)	
	абс.	%	абс.	%
- Открытый малый родничок	21	53,8	52	32,7
- Податливость костей черепа	24	61,5	120	75,5
- Мягкие ушные раковины	28	71,8	131	82,3
- Тремор рук	27	69,2	82	51,6
- Клонусы стоп	12	30,8	35	22,0

Таким образом, каждый новорожденный с КЖ имел несколько признаков морфо-функциональной незрелости.

1.4.1. Сопутствующая патология новорожденных с КЖ

Нами были проанализированы все диагнозы, с которыми дети находились на стационарном лечении (таблица 10).

У детей с КЖ были выявлены такие заболевания как везикулопустулез, катаральный отит, конъюнктивит, острые респираторные вирусные инфекции, инфекция мочевыводящих путей, аллергическая сыпь, кровотокающий пупок (для этого времени не характерно, может говорить о позднем проявлении геморрагической болезни, но на этот предмет дети не обследовались).

Большое количество патологий, приведенных в таблице 10, объясняется тем, что у одного ребенка было несколько диагнозов.

Как показал проведенный анализ, мальчики и девочки с ФЖ достоверно не отличались по частоте диагностируемой патологии (таблица 10). У девочек же в группе детей с ЗЖ достоверно чаще выявляли ОРВИ, кандидоз кожи и слизистых, катаральный конъюнктивит, транзиторную ферментопатию ($p < 0,05$).

Сопутствующая патология новорожденных с КЖ

	Диагноз	Дети с «физиологической» желтухой (n=181)		Дети с «затянувшейся» желтухой (n=256)	
		абс.	%	абс.	%
1.	Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	26	14,4	54	21,5
2.	Синдром вегето-висцеральных нарушений	36	19,9	25	9,9
3.	ОРВИ	122	67,4*	118	46,1
4.	Кандидоз кожи и слизистых	109	60,2*	50	34,2
5.	Конъюнктивит катаральный	81	44,8	112	44,6
6.	Визикулопустулез	3	1,7	38	15,1
7.	Катаральный отит	8	4,4	25	9,9
8.	Инфекция мочевыводящих путей	18	9,9	15	6,0
9.	Кровоточащий пупок	60	33,1*	21	8,4
10.	Транзиторная ферментопатия	73	40,3*	52	20,7
11.	Аллергическая сыпь	34	18,8	28	11,2

Примечание: * $p < 0,05$ – различие между мальчиками и девочками

Также у некоторых новорожденных с желтухами выявлялись признаки гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, которые трактовались как результат перенесенной острой асфиксии в родах. Было отмечено, что у этих детей имела место задержка созревания ряда безусловных рефлексов.

Анализ сопутствующей патологии новорожденных с КЖ показал, что помимо незрелости ГТФ системы, эти дети имеют незрелость других органов и систем. Такие новорожденные обладают пониженными адаптационными возможностями, что особенно проявляется в первые дни и недели жизни ребенка.

Это подтверждается тем, что наблюдаемые нами дети педиатрами поликлиник были направлены на стационарное лечение, и у этих детей помимо КЖ были выявлены и другие заболевания.

1.4.2. Показатели красной крови новорожденных с КЖ

При анализе показателей содержания эритроцитов и гемоглобина у новорожденных с КЖ были получены следующие данные (таблица 11).

Таблица 11.

Показателей красной крови новорожденных с КЖ

Показатель	Дети с «физиологической» желтухой ($n = 69$)	Дети с «затянувшейся» желтухой ($n = 96$)
при поступлении - эритроциты $1 \times 10^{12}/л$ - гемоглобин (г/л)	5,3±0,1 184±4,8	4,9±0,1 172,6±3,4
при выписке - эритроциты $1 \times 10^{12}/л$ - гемоглобин (г/л)	4,9±0,1 166±4,5	4,4±0,1 154,4±4,5
Среднее число дней ($M \pm m$), прошедших между первым и последующим забором крови для проведения анализа		
Среднее число дней	9,6 ± 0,4	9,2 ± 1,0

Содержание эритроцитов у новорожденных с ФЖ и ЗЖ было одинаковым во всех подгруппах. Показатели гемоглобина были также сопоставимы. Полученные данные показывают, что дети, поступавшие в стационар, как с ФЖ, так и с ЗЖ не имели сопутствующей анемии. Показатели красной крови этих детей, как при поступлении, так и при выписке соответствовали физиологической норме.

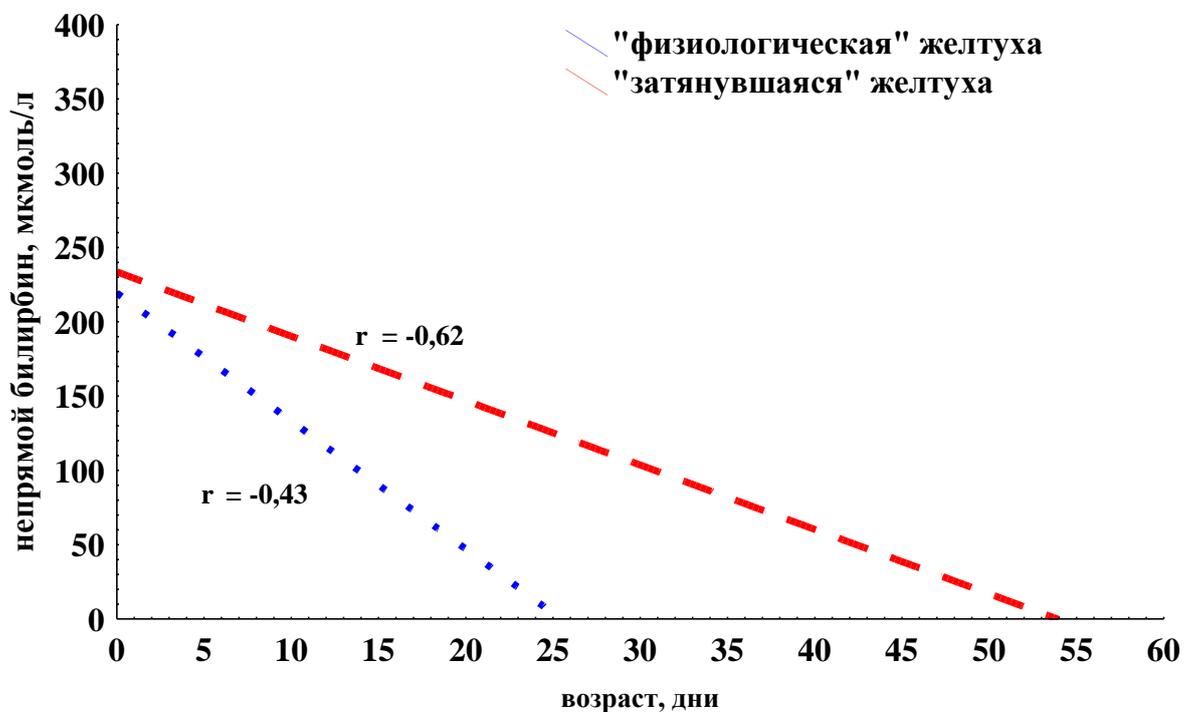
Нормальные возрастные показатели эритроцитов и гемоглобина у детей всех групп дают возможность говорить о том, что повышение уровня непрямого

билирубина в сыворотке крови, а также его динамика во времени связаны с ГТФ системой печени.

1.5. Особенности обмена билирубина у новорожденных с КЖ

Регрессионный анализ показал, что у детей с ФЖ уровень непрямой фракции снижается с возрастом быстрее, чем у детей с ЗЖ, у которых имеется задержка созревания ГТФ ($p < 0,05$) (рисунок 3).

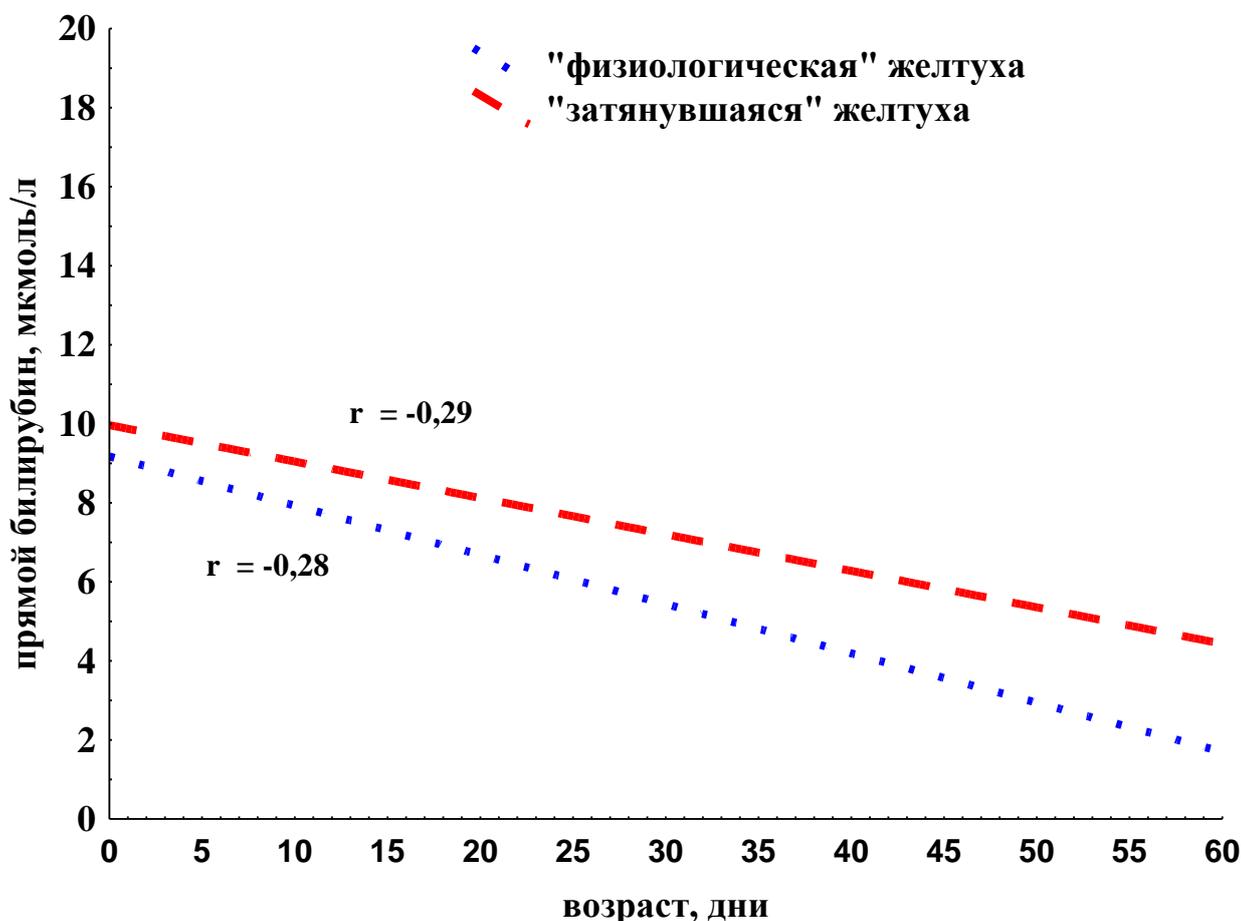
Рисунок 3. Регрессия непрямого билирубина по возрасту у детей с КЖ



Примечание: r – коэффициент корреляции

При этом зависимость концентрации непрямого билирубина у новорожденных от возраста имеет линейный характер, и с возрастом эта связь становится сильнее (у детей с ФЖ коэффициент корреляции между концентрацией непрямой фракцией билирубина и возрастом составляет $-0,43$, а у детей с ЗЖ $-0,62$) (рисунок 3).

Рисунок 4. Регрессия прямого билирубина по возрасту у детей с КЖ



Примечание: r – коэффициент корреляции

Уровень же прямого билирубина находится в низкой зависимости от возраста как у детей с ФЖ, так и у детей с ЗЖ, и, снижение его уровня в обеих группах происходит одинаково (коэффициент корреляции у детей с ФЖ равен - - 0,28, с ЗЖ - -0,29 (рисунок 4).

Результаты исследования говорят о том, что метаболизм непрямого билирубина у новорожденных с КЖ происходит более интенсивно, чем метаболизм прямого билирубина.

Очевидно, что полученные данные указывают на процесс созревания ферментных систем печени, но у детей с «затянувшейся» желтухой задержка созревания выражена в большей степени, чем у детей с «физиологической» желтухой ($p < 0,05$) (рисунок 3,4).

1.6. Влияние антибактериальных препаратов на активность ГТФ системы печени новорожденных с КЖ

Уровень фракций билирубина у новорожденных с КЖ мы оценивали как при поступлении, так и в динамике в процессе лечения. Показатели детей с КЖ были сопоставлены с возрастными нормами (таблица 12).

Некоторым новорожденным (41 ребенку с ФЖ и 67 - с ЗЖ) были назначены антибактериальные препараты при лечении микробно-воспалительных заболеваниях кожи, подкожной клетчатки и слизистых; инфекции мочевыводящих путей; острых респираторных инфекциях, сопровождающихся изменениями в общем анализе крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ).

По показаниям в терапии были использованы цефалоспорины II и III поколения, макролиды, противогрибковые препараты.

Все антибактериальные препараты были назначены в соответствии с режимом дозирования для этого возраста.

Были сопоставлены уровни фракций билирубина, их соотношение и динамика в группах новорожденных с ФЖ и ЗЖ в зависимости от типа метаболизма антибиотика (таблица 12).

Группой сравнения были новорожденные с КЖ, состояние которых не требовало назначения антибактериальных препаратов.

У всех детей при поступлении в стационар уровень общего билирубина был повышен, однако, учитывая степень его повышения (не более 155 мкмоль/л у всех детей), показаний для проведения фототерапии не было.

Согласно нашим данным, у детей с ЗЖ, хотя в стационар они поступали в более старшем возрасте, уровень непрямой фракции билирубина, как при первом определении, так и при последующем, был гораздо выше, чем у детей с ФЖ ($p < 0,001$), в то время как содержание прямой фракции как при поступлении, так и при выписке у них было одинаковым (таблица 12).

Таблица 12.

Уровень фракций билирубина новорожденных с КЖ в зависимости от приема антибиотиков

	Дети с «физиологической» желтухой			Дети с «затянувшейся» желтухой			
	А (n = 15)	Б (n = 27)	В (n = 14)	А (n = 29)	Б (n = 39)	В (n = 28)	
При поступлении, в том числе:	прямой;	7,5 ± 0,2	8,4 ± 0,2	7,9 ± 0,5	7,9 ± 0,3	7,5 ± 0,3	8,1 ± 0,3
	непрямой	119,4 ± 13,5	123,7 ± 8,4	159,2 ± 13,0	142,4 ± 7,3	139,3 ± 7,1	154,2 ± 6,9
При выписке, в том числе:	прямой;	6,5 ± 0,5**	5,4 ± 0,3*	5,9 ± 0,4**	5,8 ± 0,3*	6,2 ± 0,3*	6,9 ± 0,4*
	непрямой	44,3 ± 4,9**	45,1 ± 4,9**	58,8 ± 7,1**	60,3 ± 5,2**	67,2 ± 5,9**	72,3 ± 4,6**
Среднее число дней ($M \pm m$), прошедших между первым и последующим забором крови для проведения анализа							
Среднее число дней	8,1 ± 0,6	10,3 ± 0,4	11,4 ± 0,6	8,4 ± 1,3	9,3 ± 1,0	9,7 ± 1,0	

Примечание: различия между показателями при поступлении и при выписке достоверны: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; подгруппы: А – без антибиотиков; Б – антибиотики, не метаболизирующиеся в печени; В – антибиотики, метаболизирующиеся в печени

У детей с ФЖ соотношение между фракциями прямого и непрямого билирубина составляло 8,0-8,3-6,1, а процент прямого билирубина от общего составлял 7,4-7,7-5,7. За время госпитализации фракции прямого и непрямого билирубина уменьшались ($p < 0,05$), а изученные коэффициенты значительно повышались, что свидетельствовало о созревании ГТФ системы печени (таблица 13).

У детей более старшего возраста, несмотря на то, что они поступали в стационар гораздо позже, содержание двух фракций было таким же высоким, а коэффициент К незначительно ниже – 5,9-6,1-5,9, процент прямого билирубина от общего – 5,7-5,7-5,8 (таблица 10). К моменту выписки уровень непрямого билирубина у этих больных был относительно высоким, а коэффициент К был несколько ниже, чем у детей раннего возраста – 9,9-11,8-10,5, процент прямого от общего билирубина – 9,9-10,3-9,4. Априори мы должны были получить «лучшие» показатели, так как ГТФ система должна созреть к этому времени. Полученные данные указывают на задержку созревания ГТФ системы у детей с ЗЖ.

Что касается динамики показателей уровня прямого и непрямого билирубина за сутки (КР) в группах детей, получавших антибиотики, метаболизирующие в печени, по сравнению с больными, которым были назначены антибактериальные препараты, не подвергающиеся биотрансформации в печени, то было отмечено одинаковое уменьшение уровней непрямого и прямого билирубина за сутки в обеих группах. Эти показатели достоверно не отличались от контрольной группы детей, не получавших антибиотики.

Однако обращает на себя внимание то, что у детей более старшего возраста уменьшение двух фракций билирубина за сутки было таким же, как у детей более младшего возраста, что еще раз указывает на задержку созревания ГТФ системы у детей с КЖ (таблица 13).

Таблица 13.

Динамика соотношения фракций билирубина новорожденных с КЖ в зависимости от приема антибиотиков

	Новорожденные с ФЖ ($n = 56$)			Новорожденные с ЗЖ ($n = 96$)		
	А ($n = 15$)	Б ($n = 27$)	В ($n = 14$)	А ($n = 29$)	Б ($n = 39$)	В ($n = 28$)
Коэффициент соотношения прямого билирубина к непрямому (К), в том числе: при поступлении; при выписке	$8,0 \pm 1,6$	$8,3 \pm 1,1$	$6,1 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3$
	$17,1 \pm 3,6^*$	$16,9 \pm 2,3^*$	$12,5 \pm 2,0^*$	$9,9 \pm 0,5^*$	$11,8 \pm 1,3^*$	$10,5 \pm 1,2^*$
Процентное отношение прямого билирубина к общему, в том числе: при поступлении; при выписке	$7,4 \pm 1,1$	$7,7 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,3$
	$13,9 \pm 2,1^*$	$17,1 \pm 2,2^*$	$10,9 \pm 1,3^*$	$9,9 \pm 0,5^*$	$10,3 \pm 1,1^*$	$9,4 \pm 0,7^*$
Коэффициент роста билирубина (КР), мкмоль/сут, в том числе: непрямого; прямого	$-8,7 \pm 1,1$	$-7,6 \pm 1,0$	$-9,8 \pm 1,0$	$-9,0 \pm 0,9$	$-8,8 \pm 0,8$	$-9,1 \pm 0,9$
	$-0,4 \pm 0,05$	$-0,4 \pm 0,06$	$-0,2 \pm 0,07$	$-0,2 \pm 0,04$	$-0,2 \pm 0,05$	$-0,1 \pm 0,04$
Среднее число дней ($M \pm m$), прошедших между первым и последующим забором крови для проведения анализа						
Среднее число дней	$8,1 \pm 0,6$	$10,3 \pm 0,4$	$11,4 \pm 0,6$	$8,4 \pm 1,3$	$9,3 \pm 1,0$	$9,7 \pm 1,0$

Примечание: различия между показателями при поступлении и при выписке достоверны: * – $p < 0,05$; подгруппы: А – без антибиотиков; Б – антибиотики, не метаболизирующиеся в печени; В – антибиотики, метаболизирующиеся в печени

Одинаковое уменьшение двух фракций билирубина за сутки позволяет говорить об отсутствии отрицательного влияния проводимой антибактериальной терапии на активность ГТФ систему печени новорожденных как с ФЖ, так и с ЗЖ.

Ниже приведен клинический пример ребенка, получавшего антибиотик, не метаболизирующийся в печени, уровень билирубина у которого снизился за время пребывания в стационаре (с возрастом) без применения фототерапии.

Клинический пример № 1

Мальчик М. поступила в отделение экстренно в возрасте 10 дней.

Анамнез: маме 30 лет, страдает хроническим тонзиллитом, папе 32 года, считает себя здоровым, наследственный анамнез не отягощен.

Ребенок от 5-й беременности (1-я, 2-я – мед. аборт, 3-я – здоровый мальчик, 4-я – м/а) протекавшей с тиреотоксикозом. Роды 2-е, путем планового кесарево сечения (рубец на матке), на 39-й неделе, масса при рождении 3650 г, рост 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинирован в роддоме. Проявления желтухи с 3-го дня жизни. Элементы сыпи и частый водянистый стул появились на 9-й день жизни.

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы субиктеричные, проявления аллергической сыпи с элементами инфицирования на животе. Катаральные явления со стороны носоглотки. Конъюнктивы умеренно гиперемированы, отделяемого нет. Сердечно-легочная деятельность не нарушена. Живот мягкий, безболезненный, умеренно вздут. Печень + 1.0 см из-под реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул желто-зеленый, водянистый. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, правильно. Признаков дизурии нет. Рефлексы новорожденного сохранены. Сухожильные рефлексы в норме. Менингеальных и очаговых симптомов нет.

В общем анализе крови гемоглобин 190 г/л, эритроциты $5,4 \times 10^6$ /л, умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. В биохимическом анализе

крови гипербилирубинемия преимущественно за счет непрямой фракции 131,5 мкмоль/л (прямой билирубин 7,5 мкмоль/л). Остальные показатели без изменений. Группа крови I (O), Rh положительный, реакция Кумбса отрицательная. Выявлены антитела G к цитомегаловирусу и герпесу 1 и 2 типов. Бактериологические посевы с кожи и слизистых показали рост *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.* Углеводы кала повышена в 2 раза. УЗИ органов брюшной полости и нейросонография патологии не выявили.

Выставлен диагноз: ОРВИ. Транзиторная лактазная недостаточность. Аллергическая сыпь. Конъюгационная желтуха новорожденных. Конъюнктивит. Дакриоцистит новорожденных.

Назначен антибиотик группы цефалоспоринов II поколения, антигистаминные препараты, местное антибактериальные препараты, ферменты, пробиотики, сорбенты, симптоматическая терапия. Показаний для проведения фототерапии не было

На 6-й день терапии в общем анализе крови воспалительных изменений не было, показатели гемоглобина и эритроцитов не изменились, уровень непрямой фракции билирубина сыворотки крови снизился до 51 мкмоль/л, а прямой - незначительно повысился, до 8 мкмоль/л.

Ребенок был выписан домой в возрасте 21 дня в удовлетворительном состоянии.

1.7. Динамика фракций билирубина у новорожденных с КЖ при применении фототерапии

Для анализа влияния светового излучения на динамику фракций билирубина у новорожденных с КЖ, мы делили их на группы в зависимости от применения фототерапии (таблица 14).

Тем новорожденным, которые не нуждались в применении фототерапии (уровень непрямой фракции билирубина ниже 255 мкмоль/л), назначали L-карнитин и 5% раствор глюкозы.

Проведенный анализ показал, что уровень непрямого билирубина у всех детей был значительно повышен и соотношение между фракциями прямого билирубина к непрямому составляла от 4,0 до 6,0 (таблица 14). Этот показатель был сопоставим во всех группах больных.

Таблица 14.

Показатели фракций билирубина и их динамика у новорожденных с КЖ в зависимости от применения фототерапии

Статистические показатели	I. дети с «физиологической» желтухой		II. дети с «затянувшейся» желтухой	
	A (n=50)	Б (n=19)	A (n=82)	Б (n=53)
Уровень билирубина (мкмоль/л)				
1) при поступлении				
-прямой	8,0±0,4	10,0±0,7	8,0±0,2	10,0±0,4
-непрямой	141,0±8,8	256,0±15,0	169,0±8,5	263,0±10,6
2) при выписке				
числе				
-прямой	6,0±0,3	7,0±0,7	6,0±0,2	7,0±0,3
-непрям	47,0±3,3	49,0±5,5	67,0±3,5	74,0±3,5
Коэффициент соотношения прямого билирубина к непрямому (К):				
-при поступлении	6,0	4,0	5,0	4,0
-при выписке	13,0	15,0	9,0	9,5
Коэффициент роста билирубина (КР), мкмоль/сут:				
непрямого;	-0,32±0,05	-0,35±0,07	-0,32±0,04	-0,56±0,10*
прямого	-12,0±1,0	-19,0±1,5**	-12,0±0,8	-21,0±1,3**
Среднее число дней, прошедших между первым и последующим забором крови для проведения анализа				
Среднее число дней	8,9 ± 0,4	8,1 ± 0,2	9,2 ± 1,0	8,5 ± 1,0

Примечание: различия между детьми, получавшими и не получавшими фототерапию достоверны: *- p < 0,05, ** - p < 0,001; А – без фототерапии; Б – с фототерапией

Ко времени выписки из стационара, за время пребывания в больнице, уровень билирубина естественно снижался. Обращает на себя внимание факт резкого повышения коэффициента К, что можно трактовать как созревание ГТФ

системы за время между поступлением и выпиской. Однако у новорожденных с ЗЖ этот показатель был ниже (9-9,5), чем у детей более раннего возраста, с ФЖ, – 13-15. Это закономерно, так как при ЗЖ желтухе отмечается задержка в созревании ГТФ системы печени.

Что касается динамики показателей уровня прямого и непрямого билирубина у детей в двух группах во времени, то фототерапия оказывает выраженное влияние на уменьшение в крови уровней непрямого билирубина за сутки. Так, у детей обеих возрастных групп уровень непрямого билирубина уменьшается на 12 мкмоль/сут, тогда как у детей под влиянием фототерапии уменьшение происходит значительно быстрее – 19-21 мкмоль/сут соответственно ($p < 0,001$).

У новорожденных с ФЖ динамика снижения прямого билирубина была одинаковой, тогда как у детей более старшего возраста с ЗЖ было отмечено более быстрое уменьшение прямого билирубина ($p < 0,05$).

Проведенное исследование показывает, что фототерапия одинаково эффективно снижает концентрацию непрямой фракции билирубина у новорожденных как с «затянувшейся», так и с «физиологической» желтухой.

Динамика фракций билирубина и соотношение прямого билирубина к непрямому указывает на отсутствие влияния светотерапии на активность ГТФ системы и не дает возможности обсуждать вероятность стрессового эффекта при данном методе фототерапии. И тогда уменьшение содержания непрямого билирубина имеет общепринятое объяснение, то есть его биотрансформацию в коже.

Динамику фракций билирубина при применении фототерапии у новорожденного с КЖ иллюстрирует приведенный ниже клинический пример.

Клинический пример №2.

Девочка А. поступила в отделение в возрасте 7 дней в связи с отсутствием эффекта от лечения аллергической сыпи, выраженной желтушностью кожи.

Анамнез жизни.

Молодые родители, мама носитель герпес 2 типа, папа считает себя здоровым, наследственный анамнез не отягощен.

Ребенок от 1- беременности, протекавшей с обострением герпетической инфекции в III триместре, угрозой прерывания беременности в I и II триместрах. Роды на 40 неделе, масса при рождении 3500 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинирован в роддоме. Проявления желтухи умеренные, с 3-го дня жизни. Ребенок был приложен к груди в первые сутки, сосал активно. Элементы сыпи появились на 4-й день жизни, на 6-й день жизни они нагноились. В связи с отсутствием эффекта от местных антибактериальных препаратов, госпитализированы участковым педиатром в стационар.

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы иктеричные, везикулезные элементы на животе, внутренней поверхности голеней, на лице; кандидозные наложения в подмышечных складках. Умеренный периоральный, периорбитальный цианоз, акроцианоз при нагрузке. Катаральные явления со стороны носоглотки. Конъюнктивы умеренно гиперемирована, отделяемого нет. Сердечно-легочная деятельность не нарушена. Живот мягкий, безболезненный, умеренно вздут. Печень + 1.5 см из-под реберной дуги. Селезенка не увеличена. Пупочная ранка под кровянистой корочкой. Пупочные сосуды не пальпируются. Стул желтый, кашицеобразный, с пятном обводнения. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, правильно, вульва гиперемирована, выделений нет. Диурез адекватный. Признаков дизурии нет. Рефлексы новорожденного сохранены. Сухожильные рефлексы в норме. Менингеальных и очаговых симптомов нет.

В общем анализе крови гемоглобин 233 г/л, эритроциты $6,4 \times 10^6$ /л, воспалительных изменений нет. В биохимическом анализе крови гипербилирубинемия преимущественно за счет непрямой фракции 357,3

мкмоль/л (прямой билирубин (9 мкмоль/л). Остальные показатели без изменений. Группа крови I (O), Rh положительный, реакция Кумбса отрицательная. Антитела к внутриутробным инфекциям и гепатитам как M, так и G отрицательные. Отмечалась микролейкоцитурия и бактериурия в общем анализе мочи. Бактериологические посевы с кожи и слизистых показали рост *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*. Углеводы кала на верхней границе нормы. УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. По данным нейросонографии выявлены признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Выставлен диагноз: Конъюгационная желтуха. Острая респираторная вирусная инфекция. Острый конъюнктивит. Везикулез. Вульвит. Кровоточащий пупок. Кандидоз кожи. Аллергическая сыпь. Ферментопатия. Перинатальное поражение ЦНС. Синдром вегетативных нарушений, функциональной незрелости.

Назначен антибиотик группы цефалоспоринов II поколения, фототерапия, местное антибактериальное лечение, антигистаминные препарат, пробиотик, местный иммуномодулятор, L-карнитин, сорбенты.

На 3-й день терапии в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз 20 тыс со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снизились показатели гемоглобина до 176 и эритроцитов до 5,15.

На 5-й день проведения фототерапии уровень непрямого билирубина снизился до 212 мкмоль/л, прямого – до 8,0 мкмоль/л. Лечение было продолжено, и на 10-й день госпитализации (возраст 17 дней) были взяты контрольные анализы: в общем анализе крови и мочи воспалительных изменений не было, билирубин сыворотки крови значительно снизился: непрямая фракция до 62, а прямая до 7 мкмоль/л.

Ребенок был выписан в возрасте 19 дней. На момент выписки клинических проявлений желтухи не было.

2. Характеристика детей с СЖ

Нами были проанализированы материалы движения детей, поступающих в отделение гастроэнтерологии в период с 2007 по 2012 г (таблица 13). Анализ этих данных показал, что каждый год в это отделение поступает около 10% детей с повышенной непрямой фракцией билирубина. Большая часть детей были госпитализированы с впервые выявленной или обострившейся хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Только несколько детей поступали для обследования по поводу повышенных цифр непрямого билирубина.

Таблица 15.

Частота СЖ в отделении гастроэнтерологии ДГКБ№ 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы с 2007 по 2012 годы

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Среднее значение
n	97	95	99	98	78	101	95
%	11,3	9,8	9,8	13,4	6,2	7,6	9,7
N	856	965	1008	853	1264	1324	1045

Примечание: n – число детей за год с СЖ в отделении, N – количество детей за год в отделении

2.1 Анамнез детей с СЖ

Дети с СЖ поступали в стационар преимущественно в подростковом возрасте, и при сборе анамнеза и анализе медицинской документации не удалось получить достаточно сведений о течении перинатального периода, а также наличии конъюгационной желтухи в неонатальном периоде.

Проанализировав семейный анамнез, мы получили следующие данные (таблица 14). С большой частотой у родственников наблюдаемых больных с СЖ выявлялась патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь,

ишемическая болезнь сердца) и нарушение обмена веществ (сахарный диабет 2 типа, желчнокаменная и мочекаменная болезни).

Таблица 16.

Семейный анамнез детей с СЖ

Диагнозы	Больные с СЖ (n=239)	
	Абс.	%
Мочекаменная болезнь	12	5,0
Желчнокаменная болезнь	25	10,5
Гастродуоденит	18	7,5
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	32	12,4
Сахарный диабет 2 типа	21	8,8
Ишемическая болезнь сердца	21	8,8
Гипертоническая болезнь	27	11,3
Синдром вегетативной дисфункции	28	11,7
Синдром Жильбера	32	13,4
Гепатит неустановленной этиологии в анамнезе	28	11,7
Бронхиальная астма	11	4,6
N	239	

У больных СЖ были родственники с генетически подтвержденным диагнозом СЖ (в 13,4%), а также с острым гепатитом неустановленной этиологии в анамнезе (11,7 %).

По данным амбулаторных карт больных СЖ, а также их анамнеза жизни было выявлено лишь несколько случаев «затянувшейся» конъюгационной желтухи в периоде новорожденности.

2.2. Массо-ростовые характеристики больных СЖ при рождении

По анамнестическим данным и данным амбулаторных карт 182 больных мы провели анализ основных антропометрических показателей детей с СЖ при рождении. Эти показатели мы сравнивали с соответствующими показателями 1677 доношенных новорожденных из неспециализированных родильных домов (таблица 15).

Таблица 17.

Массо-ростовые показатели при рождении у детей с СЖ

	Показатель	1. Дети с синдромом Жильбера	2. Группа сравнения
Масса тела (г)	M±m	3541±32,1	3458±10,3*
	Σ	432	421
	CV	12,2	12,2
Длина тела (см)	M±m	52,1±0,1	51,5±0,05**
	Σ	1,9	2,0
	CV	3,6	3,9
	n	182	1677

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,001.

Предварительное исследование показало, что крупные массо-ростовые показатели при рождении по сравнению с контрольной группой характерны и для мальчиков, и для девочек с СЖ, в связи с чем они были объединены для дальнейшего исследования в одну группу.

Анализ полученных данных показал, что дети с СЖ рождаются как по массе (p<0,05), так и по длине тела (p<0,001) значительно больше детей группы сравнения (таблица 17). Распределение по массе и длине тела при рождении у больных с СЖ смещено в сторону больших значений (рисунки 5, 6).

Рисунок 5. Распределение массы тела при рождении у детей с СЖ

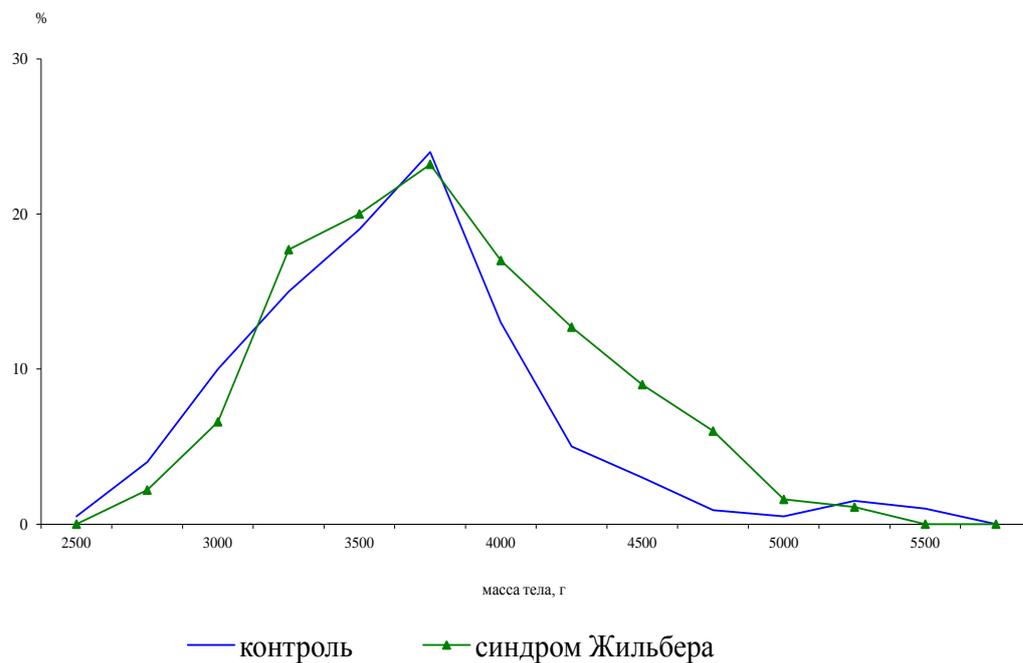
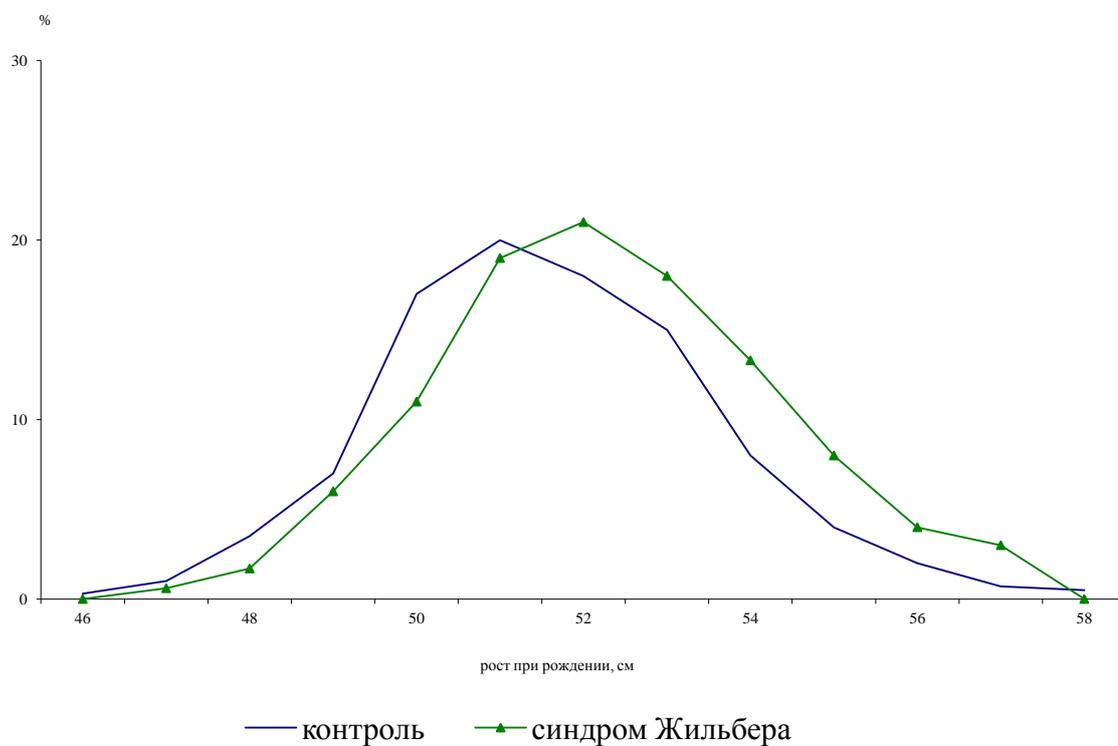


Рисунок 6. Распределение длины тела при рождении у детей с СЖ



Обращает на себя внимание факт, что среди детей с СЖ был только один недоношенный ребенок (0,5 %).

Коэффициент корреляции между массой тела и ростом во всех группах был высоким: у больных СЖ - 0,71, а у новорожденных группы сравнения - 0,81. У детей с СЖ этот коэффициент оказался ниже по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,01$) за счет того, что длина тела была относительно больше массы тела (рост отклоняется на 30,0%, а масса тела на 19,7%).

Полученные данные могут указывать на то, что у больных СЖ имеет место нарушение метаболизма уже во время внутриутробного развития, и это, очевидно, стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, что приводит к более быстрому внутриутробному росту. В большей степени это характерно для длины тела.

2.3. Фено-генотипические особенности детей с СЖ

Были проанализированы данные по группам крови по системам АВО и Rhesus у 103 больных СЖ.

При анализе распределения фенотипов у больных СЖ по системе АВО были выявлены существенные различия с группой сравнения (таблицы 18, 19).

Анализ полученных данные показал, что для СЖ характерно уменьшение доли детей с группой крови А и увеличение количества детей с группой крови В по сравнению с детьми контрольной группы здоровых новорожденных ($p < 0,05$).

Что касается частот генов, то у детей с СЖ значительно снижена частота гена А ($p < 0,05$), а также увеличена частота гена В по сравнению со здоровыми новорожденными (таблица 18).

По системе Rhesus различий между группами выявлено не было (таблица 18).

Полученные данные указывают на выраженные отклонения по системе АВО среди больных с СЖ.

Таблица 18.

Фенотипы и генные частоты по системе АВО и Rhesus у детей с СЖ

Система	Фенотип	1. дети с СЖ		2. группа сравнения	
		Кол-во детей	%	Кол-во детей	%
АВО	О (I)	38	36,89	172	33,53
	А (II)	26	25,24	195	38,01*
	В (III)	30	29,13	103	20,08*
	АВ (IV)	9	8,74	43	8,38
	Σ	103	100,0	513	100,0
	Частота генов				
	pO	0,5986±0,0342		0,5776±0,0154	
	pA	0,1885±0,0273		0,2681±0,0138*	
	pB	0,2129±0,0285		0,1543±0,0113	
Гетерозиготность		0,5608±0,0272		0,5707±0,0111	
Rhesus	Rh+	81		423	
	Rh-	23	21,35	90	17,53
Σ		103	100,0	513	100,0

Примечание: * - различия между детьми с СЖ и контрольной группой достоверны при $p < 0,05$

Особенно четкие различия между детьми с СЖ и контрольной группой выявлены при анализе комбинаций фенотипов по системе АВО и Rhesus (таблица 19).

Таблица 19.

**Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rh) групп крови у
больных СЖ**

Фенотип	Теоретическая частота	Дети с СЖ			Группа сравнения		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	14	0,136	32,3317	160	0,3119	161,04
O Rh+	0,2760	31	0,301	28,4280	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	27	0,262	17,1701	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	8	0,078	6,9937	35	0,0682	34,86
A Rh-	0,0668	12	0,117	6,8804	35	0,0682	34,25
O Rh-	0,0587	7	0,068	6,0461	34	0,0663	30,12
B Rh-	0,0355	3	0,029	3,6565	13	0,0253	18,19
AB Rh-	0,0145	1	0,010	1,4935	8	0,0156	7,41
Σ	1,00	103	1,00	103	513	1,00	513
χ		p<0,05			p>0,05		

Примечание: NO- фактическая численность фенотипа; FO- фактическая частота фенотипа, NE- теоретическая численность фенотипа

Было выявлено, что у больных с СЖ значительно увеличена доля детей с фенотипом BRh+ и снижена ARh+ (таблица 19).

Эти данные подтверждают генетическую природу СЖ и указывают на фено-генотипические особенности по системе ABO и Rhesus этих больных.

2.4. Клиническая характеристика больных СЖ

Нами было проанализированы данные 182 больных детей с синдромом Жильбера.

Состояние всех больных при поступлении было расценено как среднетяжелое за счет проявлений астенического синдрома и жалоб по поводу основной гастроэнтерологической патологии (таблица 21).

Таблица 21.

Основная клиническая симптоматика у больных СЖ

Симптомы	Больные СЖ (n=182)	
	Абс.	%
1. Иктеричность		
1) кожи	12	6,6
2) склер	111	61,0
2. Боли в животе, из них:		
1) в эпигастрии	121	66,5
2) в правом подреберье	45	24,7
3) в правой подвздошной области	76	41,8
4) в левой подвздошной области	67	36,8
5) в околопупочной области	82	45,1
3. Диспепсия		
1) тошнота	41	22,5
2) изжога	46	25,3
3) отрыжка	111	61,0
4. Стул		
1) запор	67	36,8
2) диарея	9	4,9
5. Проявления астенического синдрома		
1) слабость	32	17,6
2) быстрая утомляемость	67	36,8
3) головные боли	54	29,7
6. Вегетативный статус		
1) Дистальный гипергидроз	64	37,9
2) Красный дермографизм	89	48,9
3) Белый дермографизм	29	15,9

При непосредственном осмотре у большинства детей с СЖ желтушный синдром проявлялся в виде краевой иктеричности склер и мягкого неба, тогда как желтушность кожи мы наблюдали лишь у 6,6% больных (таблица 21).

Что касается физического развития больных с СЖ, то чаще оно было определено, как дисгармоничное за счет преобладания роста над массой тела (таблица 22).

Таблица 22.

Физическое развитие больных СЖ

Тип физического развития	Больные СЖ (n=182)	
	Абс.	%
Гармоничное:		
1. Среднее	32	17,6
2. Низкое	25	13,7
3. Высокое	28	15,4
Дисгармоничное		
1. за счет роста	92	50,5
2. за счет массы тела	5	2,7
Всего	182	100,0

2.4.1. Сопутствующая патология больных СЖ

Было проведено исследование патологии ЖКТ у 182 больных СЖ, госпитализированных в терапевтические отделения нашего стационара (таблица 23). Нас интересовала связь патологии ЖКТ с СЖ.

При комплексном обследовании больных СЖ было выявлено, что поражение различных отделов ЖКТ у них имеет как органический, так и функциональный характер (таблица 23). Что касается функциональных нарушений, то чаще всего имели место отклонения со стороны 12ПК (дисфункция сфинктера Одди) – у 68 % детей, толстого кишечника (синдром раздраженного кишечника) - 68,7% детей, пищевода (недостаточность кардии) - у 44,5% детей. Органические поражения также в первую очередь были выявлены в двенадцатиперстной кишке (дуоденит – 85,7%, язвенная болезнь – 41,8%), затем в желудке (гастрит 82,4%), и пищеводе (эзофагит - у 50% детей).

Таким образом, для детей с СЖ характерны, в первую очередь, органические и функциональные заболевания двенадцатиперстной кишки – 41,6% от всех диагнозов ($p < 0,001$) (таблица 23).

Таблица 23.

Патология различных отделов ЖКТ у больных синдромом Жильбера

Локализация, диагноз	Больные СЖ (n=182)		
	Абс.	% от общего числа диагнозов	% от общего числа больных
Пищевод -Рефлюкс-эзофагит -Недостаточность кардии	91 81	10,6 } 20,0 9,4 }	50,0 44,5
Желудок -Гастрит -Дуодено-гастральный рефлюкс	150 53	17,4 } 23,6 6,2 }	82,4 29,1
Двенадцатиперстная кишка -Дуоденит -ЯБ -Спазм сфинктера Одди -Недостаточность сфинктера Одди	156 76 99 25	18,3 } 8,9 } 2,9 11,5 } 41,6 }	25,7 41,8 54,4 13,7
Тощая кишка -Еюнит	-	-	-
Толстая кишка -Катаральный проктит - Синдром раздраженного кишечника	2 125	0,2 } 14,8 14,6 }	11,1 68,7
И общее количество диагнозов	838	100,0	

У большинства обследованных детей отмечалась вегетативная дисфункция по парасимпатическому и смешанному типу, и закономерным было то, что функциональные нарушения ЖКТ по спастическому типу преобладали (таблица 23, 24).

Тип вегетативной дисфункции у детей с СЖ

	Больные СЖ (n=182)	
	Абс.	%
Ваготонический	29	39,7
Симпатикотонический	12	16,4
Смешанный	32	43,8
N	73	100,0

N-общее количество диагнозов

Анализ полученных данных показал, что наиболее поражаемым органом ЖКТ у больных СЖ является двенадцатиперстная кишка, на долю которой приходится 41,6% всей органической и функциональной патологии, диагностируемой у этих детей.

Далее приведен клинический пример, показывающий связь активности патологии ЖКТ с возникновением криза гипербилирубинемии у больных СЖ.

Клинический пример 3

Подросток Алексей, П., 15 лет поступил в хирургическое отделение для планового оперативного лечения грыжи белой линии живота. При обследовании выявлено повышение общего билирубина до 42,3 мкмоль/л преимущественно за счет непрямой фракции (непрямой биилрубин 31,3 мкмоль/л), в повторном анализе повышение общего билирубина до 84,5 мкмоль/л (непрямой 75,5 мкмоль/л). Для детального обследования и выяснения причины гипербилирубинемии ребенок переведен в отделение гастроэнтерологии.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение:

Состояние средней тяжести. Жалобы на момент осмотра на периодические тянущие боли в области эпигастрия. Подросток правильного телосложения, удовлетворительного питания. Вес: - 61,75 кг, рост: - 170,5 см. Физическое развитие среднее, гармоничное. Костно-мышечная система: сколиоз грудного отдела позвоночника, гипермобильность суставов. Кожные покровы чистые, с иктеричным оттенком, слизистые чистые. Зев не гиперемирован. Склеры

иктеричные. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца звучные, дыхательная аритмия. Язык обложен белым налетом, преимущественно у корня. Живот обычной формы, умеренно болезненный в гастродуоденальной области, правом подреберье. Симптом Ортнера, Керра положительный, Мюсси отрицательный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, ахолии нет. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Мочеиспускание не нарушено. Неврологический статус: дистальный гипергидроз, гипергидроз подмышечных впадин, дермографизм красный, разлитой.

Данные лабораторных и инструментальных обследований в отделении гастроэнтерологии:

-общий анализ крови без воспалительных изменений: Нв – 155 г/л Эр – $5,0 \times 10^{12}/л$.

-биохимический анализ крови: общий билирубин 111,1 мкмоль/л, прямой 11 мкмоль/л, непрямой 105,7 мкмоль/л, АЛТ, АСТ, общий белок, ферменты поджелудочной железы, глюкоза, железо не изменены.

Остальные лабораторные анализы без изменений.

-УЗИ брюшной полости: осадок в желчном пузыре в незначительном количестве.

-Эзофагодуоденоскопия: эхо-признаки гастродуоденальной патологии, мезаденита, изменения эзо-структуры поджелудочной железы, расщепления полостной системы правой почки, уплотнения синусов.

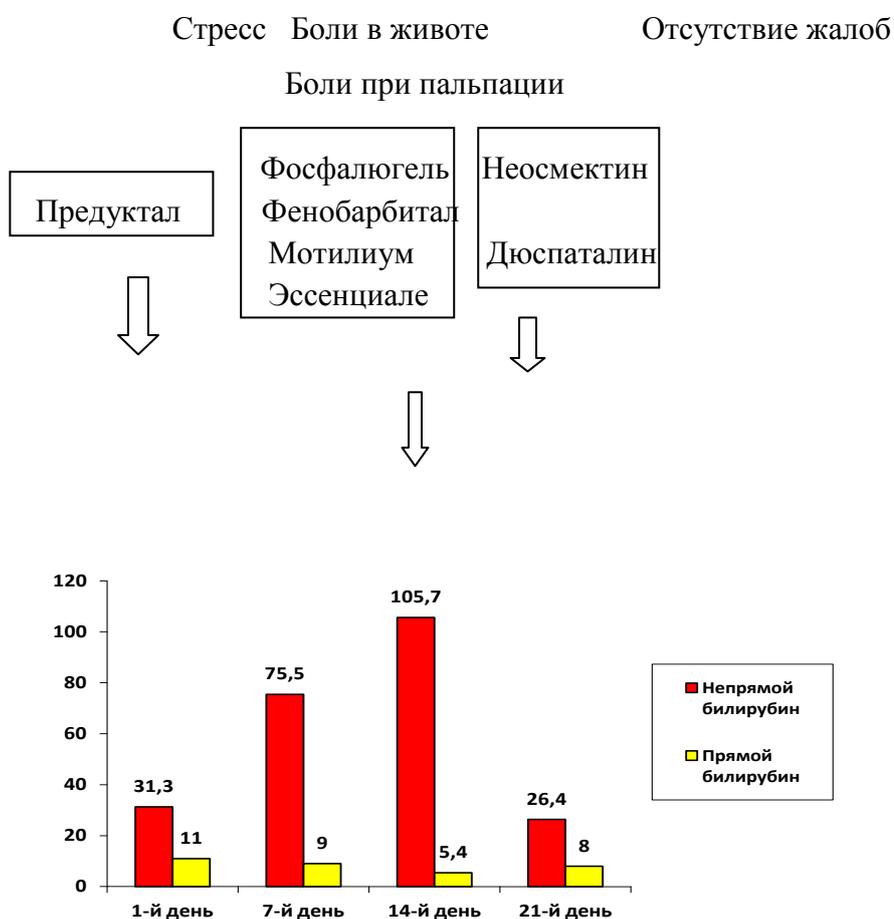
Гематологическое генетическое исследование подтвердило гомозиготный вариант синдрома Жильбера.

По данным проведенных обследований выставлен предварительный диагноз: Хронический гастродуоденит в стадии обострения. Катаральный рефлюкс – эзофагит, дискинезия 12 п.к., спазм привратника, дисфункция сфинктера Одди. Аномалия желчного пузыря (перетяжка в области тела). Синдром Жильбера. Синдром вегетативной дистонии по ваготоническому типу.

Увеличение билирубина преимущественно за счет непрямой фракции было расценено как реакция на стрессовый фактор (госпитализация, подготовка к операции), а также на обострение хронической гастродуоденальной патологии, что характерно для клинической картины синдрома Жильбера.

Назначено лечение: фосфалюгель, мотилиум, фенobarбитал, эссенциале, предуктал.

Рисунок 7. Динамика уровня фракций билирубина у больного синдромом Жильбера



В процессе лечения и обследования терапия была скорректирована: фосфалюгель и мотилиум были заменены на неосмектин и дюспаталин .

В динамике было отмечено улучшение клинической картины (рисунок 7): снизилась болезненность при пальпации в гастродуоденальной области и правом

подреберье, в повторном биохимическом анализе крови показатели билирубина снизились - билирубин общий – 34,4, билирубин прямой – 8,0, непрямой – 26,4.

Приведенные примеры иллюстрируют кризовое течение гипербилирубинемии у больных СЖ при обострении хронической гастродуоденальной патологии.

Купирование проявлений вирусного заболевания и угасание симптомов гастроэнтерологической патологии привело к снижению цифр билирубина в отсутствии специфического лечения, направленного на индукцию ферментных систем печени.

2.4.2. Показатели красной крови у больных СЖ

Содержание гемоглобина и эритроцитов у больных всех групп соответствовало возрастным референтным значениям (таблица 25).

Таблица 25.

Динамика показателей эритроцитов и гемоглобина ($M \pm m$) больных с СЖ

Показатель	Больные СЖ (n=182)
1) при поступлении - эритроциты $1 \times 10^{12}/л$ - гемоглобин (г/л)	4,9±0,1 146,0±1,3
2) при выписке - эритроциты $1 \times 10^{12}/л$ - гемоглобин (г/л)	4,9±0,1 143,4±2,1
Среднее число дней ($M \pm m$), прошедших между первым и последующим забором крови для проведения анализа	8,3 ± 0,3

Проведенный анализ показал, что за время, прошедшее между первым и последующим забором крови, не было снижения показателей красной крови, что

говорит об отсутствии влияния гемолиза на повышение уровня непрямой фракции билирубина у наблюдаемых нами больных с СЖ.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что больные СЖ отличаются высокими

2.5. Влияние антихеликобактерной терапии на активность ГТФ системы печени у больных СЖ

Все больные с СЖ были обследованы на *Helicobacter pylori* (латекс тест на определение антигена в кале). У 17 больных результат анализа был положительный, и по показаниям им была назначена антихеликобактерная (АХБТ) терапия по тройной схеме (омепразол, фуразолидон, амоксициллин).

Проведено сравнение показателей фракций билирубина у больных СЖ в зависимости от применения АХБТ.

Контрольной группой были 39 больных СЖ, которым назначали гастропротекторы, а также антацидные препараты.

Показатели фракций билирубина приведены в таблице 26.

Таблица 26.

Показатели фракций билирубина (мкмоль/л) больных СЖ в зависимости от применения АХБТ

Показатели фракций билирубина	Группы детей	
	А (n=39)	В (n=17)
1) при поступлении		
-прямой билирубин	10,2±0,5	8,5±0,6
-непрямой билирубин	45,2±4,4	36,1±6,6
2) при выписке		
-прямой билирубин	7,9±0,4*	9,1±0,7
-непрямой билирубин	26,3±3,2*	24,4±2,9
Среднее число дней ($M \pm m$), прошедших между первым и последующим забором крови	8,3±0,4	9,1±0,9

Примечание: различия между показателями при поступлении и при выписке достоверны: *- $p < 0,05$; группы больных: А – без АХБТ; В – с АХБТ

У всех детей с СЖ преобладала непрямая фракция билирубина, однако уровень прямой фракции относительно непрямой у них был также высоким: коэффициент К 30,7-35,2, а процент прямого от общего – 22,7-29,5 % (таблица 27).

Таблица 27.

Динамика фракций билирубина детей старшего возраста с СЖ в зависимости от применения АХБТ

Показатели фракций билирубина	Группы больных	
	А (n=39)	В (n=17)
1) при поступлении		
а) прямой билирубин/непрямой билирубин (К);	30,7±2,5	35,2±4,7
б) процент прямого билирубина от общего	22,7±1,6	29,5±3,9
2) при выписке		
а) прямой билирубин/непрямой (К);	47,2±6,5*	46,1±8,8
б) прямой/общий	28,8±2,1*	29,0±2,7
3) коэффициент роста билирубина за сутки (КР)		
а) непрямого	-2,7±0,5	-2,0±1,3
б) прямого	-0,4±0,08	0,4±0,3
Дни между первым и последующим забором крови для проведения анализа	7,3±0,4	9,1±0,9

Примечание 1: различия между показателями при поступлении и при выписке достоверны: *- $p < 0,05$

Примечание 2: А – без АХБТ; В – с АХБТ

При выписке у всех детей уровни двух фракций билирубина снижались, однако доля прямой фракции повышалась (К – 47,2, также повышается процентное соотношение прямой фракции к общей - 28,8%, $p < 0,05$).

У всех больных СЖ более интенсивно происходит уменьшение непрямой фракции ($-2,7 \pm 0,5$ мкмоль/л/сут) по сравнению с динамикой прямой фракцией билирубина ($-0,4$ мкмоль/л/сут) ($p < 0,001$).

Детальный анализ полученных данных указывает на различия между содержанием и динамикой двух фракций билирубина у больных с СЖ в зависимости от применения АХБТ (таблицы 26, 27).

У больных, получавших АХБТ, за время пребывания в стационаре не уменьшилось соотношение между прямой и непрямой фракциями (коэффициент К), и процентное соотношение между прямым и общим билирубином также не менялось (таблица 26).

Посуточное изменение непрямого билирубина было таким же, как и у детей не получавших АХБТ, однако посуточное изменение прямого билирубина не уменьшалось, а даже нарастало (без АХБТ – $0,4 \pm 0,08$, а у получавших – $+0,4 \pm 0,3$, $p < 0,05$, таблица 27).

Таким образом, при применении АХБТ у больных СЖ за время госпитализации уровень фракции непрямого билирубина снижался медленнее, а прямой – даже нарастал. При этом у детей с СЖ, которые получали антацидные препараты и гастропротекторы, наоборот, происходило резкое снижение и не прямой и прямой фракции. Это позволяет говорить об отрицательном влиянии препаратов АХБТ на ферментные системы, участвующие в биотрансформации билирубина.

Ниже приведен клинический пример, иллюстрирующий отрицательное влияние АХБТ препаратами, метаболизирующимися в печени, на активность ГТФ систему больного синдромом Жильбера (рисунок 11).

Клинический пример 3.

Подросток Михаил, 14 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение в плановом порядке для обследования по поводу болей в эпигастральной области.

Анамнез жизни.

Ребенок от I беременности, протекавшей с гестозом легкой степени тяжести, угрозой прерывания, пневмонией (стационарное лечение), хронической

внутриутробной гипоксией плода; I срочных самостоятельных родов, осложнившихся двукратным обвитием пуповины вокруг шеи ребенка. Масса тела при рождении 3900 г, длина тела - 54 см. Рос и развивался соответственно возрасту.

Состоит на учете у ортопеда с Ds: сколиоз 1 степени, плоскостопие.

Генетический анамнез отягощен по линии матери - ишемический инсульт в молодом возрасте, эпилепсия; по линии отца – ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Анамнез заболевания.

Боли в животе беспокоят ребенка в течение трех лет. Год назад перенес острым вирусный гастроэнтерит, после чего появилась желтушность кожи и склер, а также участились боли в эпигастрии ноющего характера, с иррадиацией в левое подреберье. Несколько недель назад присоединились боли в эпигастрии натощак, тошнота, головные боли, слабость. При обследовании по месту жительства выявлена гипербилирубинемия 43,8 мкмоль/л (непрямой билирубин 37,2 мкмоль/л. Эпизодов ахолии стула и потемнения мочи не было. Девочка была консультирована гастроэнтерологом, выставлен диагноз – спастическая дискинезия толстого кишечника, синдром Жильбера (?). Назначена терапия без выраженного эффекта.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение:

Мальчик астенического типа телосложения, пониженного питания. Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Рост – 163см, масса тела – 45кг. Appetit снижен. Кожа смуглая, чистая, эластичная, сухая, с явлениями фолликулита. Все видимые слизистые бледно-розовые, блестящие, чистые. Склеры субиктеричные. Костно–мышечная система: гипермобильность суставов, неправильный прикус, асимметрия треугольников талии, нарушение осанки. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, равномерно участвует в акте дыхания, не вздут, умеренно болезненный в эпигастрии, области проекции желчного пузыря, сигмовидная кишка при пальпации спазмирована,

пальпируются плотные каловые массы. Симптом Ортнера отрицательный. Печень не выступает за край реберной дуги, при пальпации – край острый, плотно-эластической консистенции, безболезненный, селезенка не пальпируется. Стул со слов со склонностью к запорам. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Дизурических явлений нет. Нервная система: эмоционально стабилен, активен, дистальный гипергидроз. Щитовидная железа не увеличена в объеме, эластичной консистенции.

Данные лабораторных и инструментальных обследований:

-общий анализ крови без воспалительных изменений: Нв – 140 г/л Эр – $4,4 \times 10^{12}/л$.

-биохимический анализ крови: общий билирубин 58,5 мкмоль/л, прямой 10,7 мкмоль/л, непрямой 47,8 мкмоль/л, АЛТ, АСТ, общий белок, ферменты поджелудочной железы, глюкоза, железо в пределах референтных значений.

-Анализ кала на антиген H. Pylori положительный

-УЗИ брюшной полости и почек: эхо-признаки гастродуоденальной патологии, мезаденита

-Эзофагодуоденоскопия: пищевод: признаки эзофагита в нижней трети, недостаточность кардии, язва луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии фрагментации, недостаточности сфинктера Одди.

-Досмотр кишечника с барием: неравномерная гаустрация, колоноптоз.

По данным проведенных обследований выставлен диагноз:

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки впервые выявленная, активная стадия. НР+. Гастродуоденит. Рефлюкс-эзофагит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера?). Синдром раздраженного кишечника без диареи. Синдром вегетативной дистонии по смешанному типу. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (сколиоз 1 степени, плоскостопие).

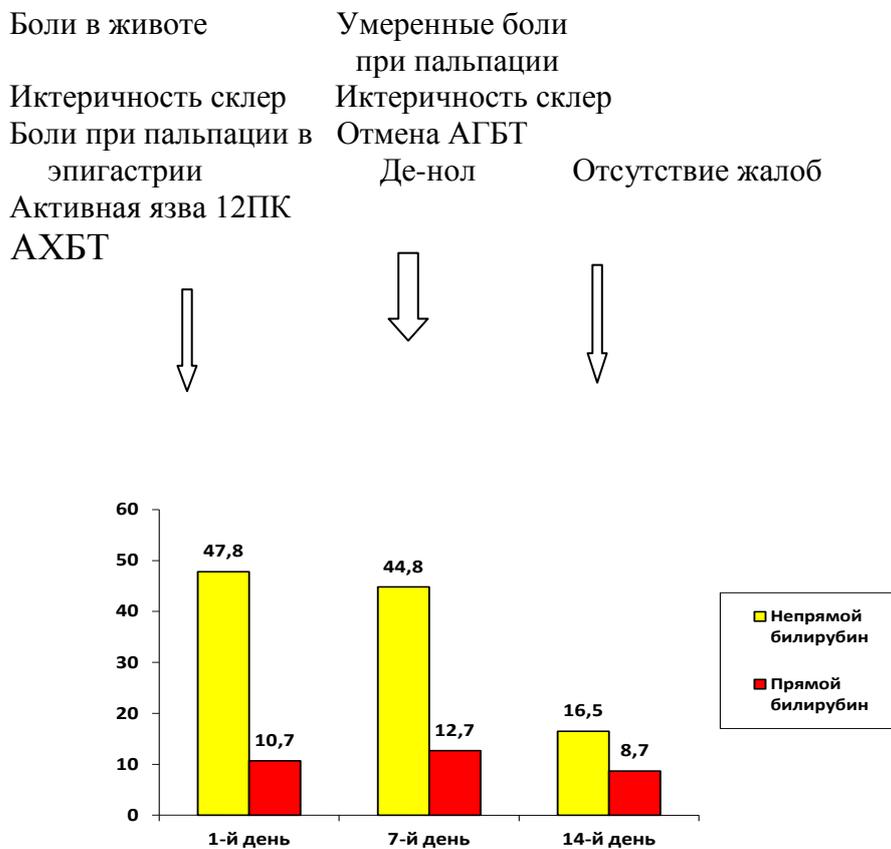
Назначена терапия: эрадикационная терапия по тройной схеме омез, амоксициллин, фуразолидон; прокинетики, пребиотики.

В динамике через 7 дней было проведен контроль биохимического анализа крови, проведена эзофагогастродуоденоскопия:

- уровень непрямой фракции билирубина снизился незначительно – до 44,8 мкмоль/л, прямой фракций – увеличился до 12,7 мкмоль/л

.- эзофагогастродуоденоскопия: язва луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии белого рубца

Рисунок 8. Динамика уровней фракций билирубина у больного СЖ, получающего АХБТ



Учитывая сохраняющиеся высокие уровни фракций билирубина, отсутствие изменения соотношения фракций билирубина и посуточное нарастание прямого билирубина, было решено отменить АХБТ и назначить де-нол, фенобарбитал.

В динамике через неделю был повторно сделан биохимический анализ крови, который показал снижение уровня билирубина - непрямого до

16,5мкмоль/л, прямого до 8,7мкмоль/л. Также отмечено улучшение объективного состояния.

Ребенок был выписан для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

3. Сравнительная характеристика фено-генотипических признаков новорожденных с КЖ и больных СЖ

3.1. Массо-ростовые характеристики детей при рождении

Предварительный анализ показал, что дети с «физиологической» и «затянувшейся» желтухой по массе и длине тела при рождении не отличаются между собой (таблица 5). Поэтому для сопоставления с основными антропометрическими характеристиками при рождении больных СЖ, новорожденные с КЖ были объединены в одну группу.

Анализ массо-ростовых показателей детей с СЖ при рождении показал, что они рождаются как по массе ($p < 0,05$), так и по длине тела ($p < 0,01$) значительно больше детей с КЖ (таблица 28).

Таблица 28.

Массо-ростовые показатели при рождении у детей с СЖ и новорожденных с КЖ

	Показатель	1. Дети с СЖ	2. Дети с КЖ	3. группа сравнения	Р
Масса тела, г	$M \pm m$	$3541 \pm 32,1$	$3446 \pm 21,1$	$3458 \pm 10,3$	$1-2 < 0,05$; $1-3 < 0,05$
Длина тела, см	$M \pm m$	$52,1 \pm 0,1$	$51,4 \pm 0,1$	$51,5 \pm 0,05$	$1-2 < 0,01$; $1-3 < 0,001$
	N	182	338	1677	

Распределение по массе и длине тела при рождении у больных с СЖ смещено в сторону больших значений (рисунки 13, 13).

Рисунок 9. Распределение массы тела при рождении у детей с СЖ и КЖ

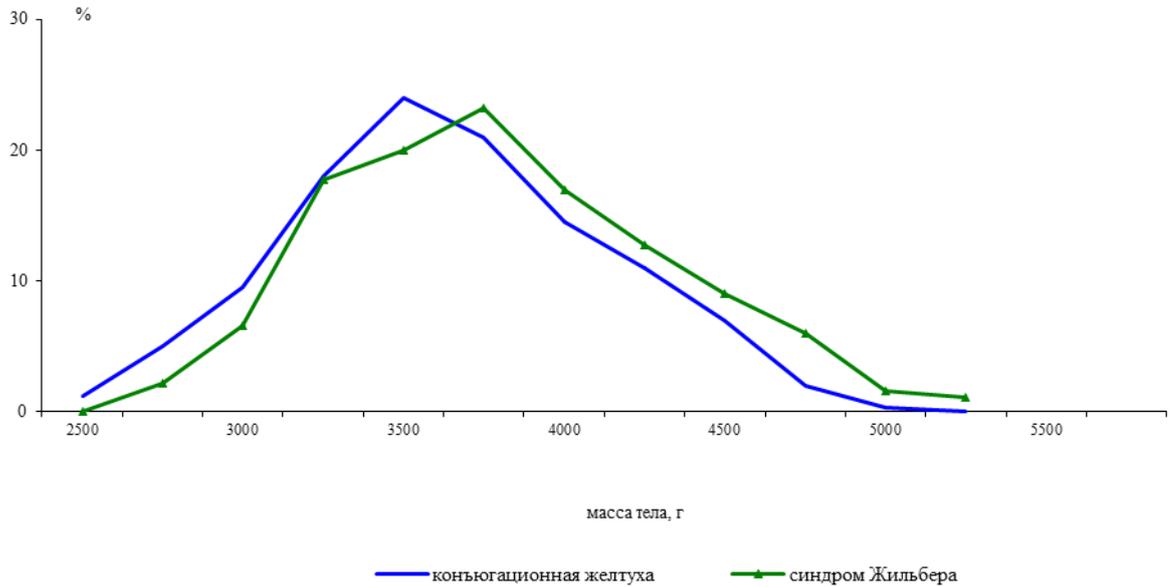
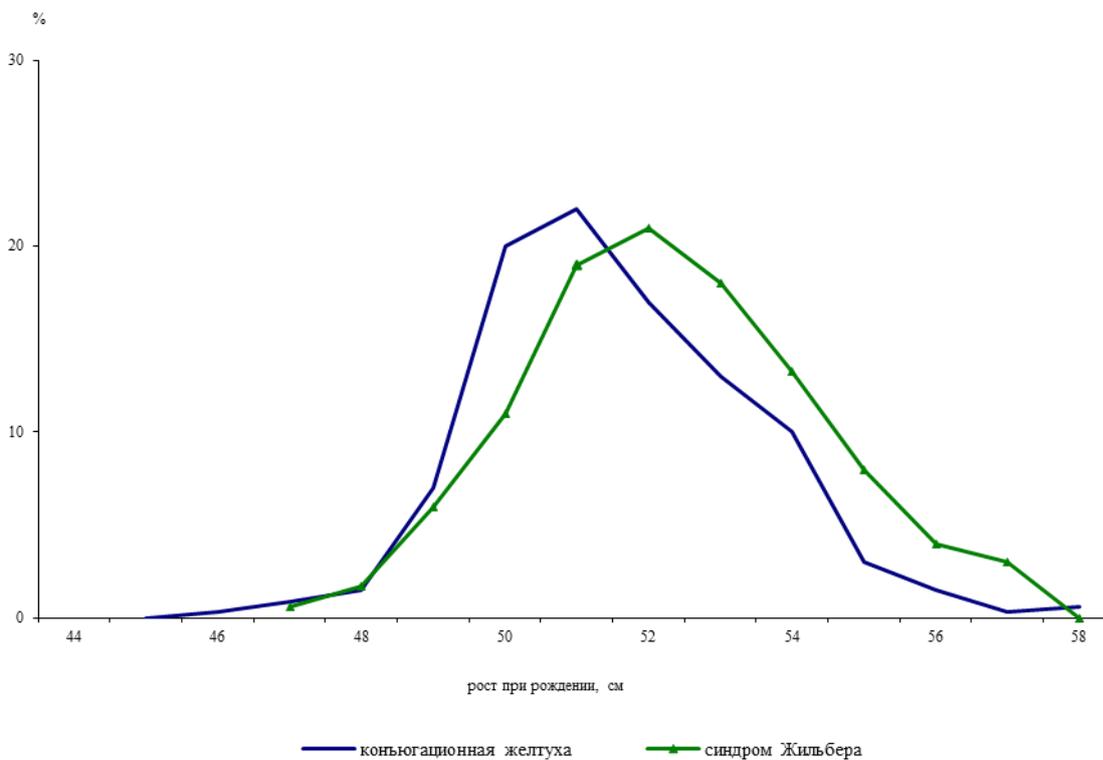


Рисунок 10. Распределение длины тела при рождении у детей с СЖ и КЖ



Показатели массы и роста новорожденных не отличались от соответствующих характеристик детей контрольной группы.

Коэффициент корреляции между массой тела и ростом во всех группах был высоким: у детей с СЖ 0,71, у новорожденных с КЖ 0,84 и у детей группы сравнения 0,81. Однако у детей с СЖ этот коэффициент оказался самым низким по сравнению с другими детьми ($p < 0,01$) за счет того, что длина тела была относительно больше массы тела (рост отклоняется на 30,0%, а масса тела на 19,7%).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что больные СЖ отличаются более крупными массо-ростовыми характеристиками по сравнению с аналогичными показателями детей с КЖ и контрольной группой доношенных новорожденных.

3.2. Особенности обмена билирубина

Как показывают данные, дети всех групп имели выраженные нарушения метаболизма билирубина (таблица 29,30; рисунки 11, 12).

У новорожденных детей как с «физиологической», так и с «затянувшейся» желтухой уровни прямого и непрямого билирубина при поступлении были повышены. При этом имело место преобладание фракции непрямого билирубина при относительно низкой концентрации прямого (коэффициент К 5,9-5,0).

Следует отметить, что у детей с ЗЖ, хотя в стационар они поступали в более старшем возрасте, уровень непрямой фракции билирубина, как при первом определении, так и при последующем, был гораздо выше, чем у детей с ФЖ ($p < 0,001$), в то время как содержание прямой фракции как при поступлении, так и при выписке у них было одинаковым (таблица 29).

За время пребывания в стационаре обе фракции билирубина значительно снижались ($p < 0,001$), и с возрастом прослеживается тенденция к относительному уменьшению фракции непрямого билирубина за счет повышения доли прямого билирубина (коэффициент К 12,3-9,0).

Таблица 29.

Динамика фракций билирубина у новорожденных с КЖ и детей с СЖ

Показатели	3. дети с СЖ		1. дети с ФЖ		1. дети с ЗЖ	
	при поступлении (n=188)	при поступлении (n=56)	при поступлении (n=63)	при выписке (n=63)	при поступлении (n=76)	при выписке (n=76)
Прямой билирубин: M±m	9,9±0,2	8,3±0,4**	8,0±0,2	6,0±0,26***	8,1±0,2	6,2±0,2***
Непрямой билирубин: M±m	36,6±1,6	24,6±2,1***	134,4±6,8	48,9±3,1***	160,7±7,8	68,5±3,8***
Прямой билирубин/ непрямой билирубин (К)	27,0	33,7	5,9	12,3	5,0	9,0
Возраст	13,1±0,20 лет		9,2±0,50 дней	-	19,6±0,82 дней	
Дни между первым и последующим забором крови	8,2±0,5		9,8±0,6		9,0±1,1	

Примечание: различия между уровнем фракций билирубина при поступлении и при выписке достоверны при $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

При этом метаболизм непрямого билирубина идет более интенсивно. Корреляция между уровнем непрямого билирубина и возрастом ребенка значительно выше, чем корреляция между прямым билирубином и возрастом ($p < 0,001$, таблица 30).

Таблица 30.

Зависимость концентрации билирубина от возраста, а также между прямой и непрямой фракцией билирубина у новорожденных с КЖ и детей с СЖ

Коэффициент корреляции	1. дети с «физиологической» желтухой	2. дети с «затянувшейся» желтухой	3. дети с синдромом Жильбера
Прямой билирубин/возраст:	-0,28	-0,29	-0,14
Непрямой билирубин/возраст:	-0,7	-0,6	-0,29***
P	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
Прямой билирубин от непрямого билирубина	0,57	0,66	-0,04***

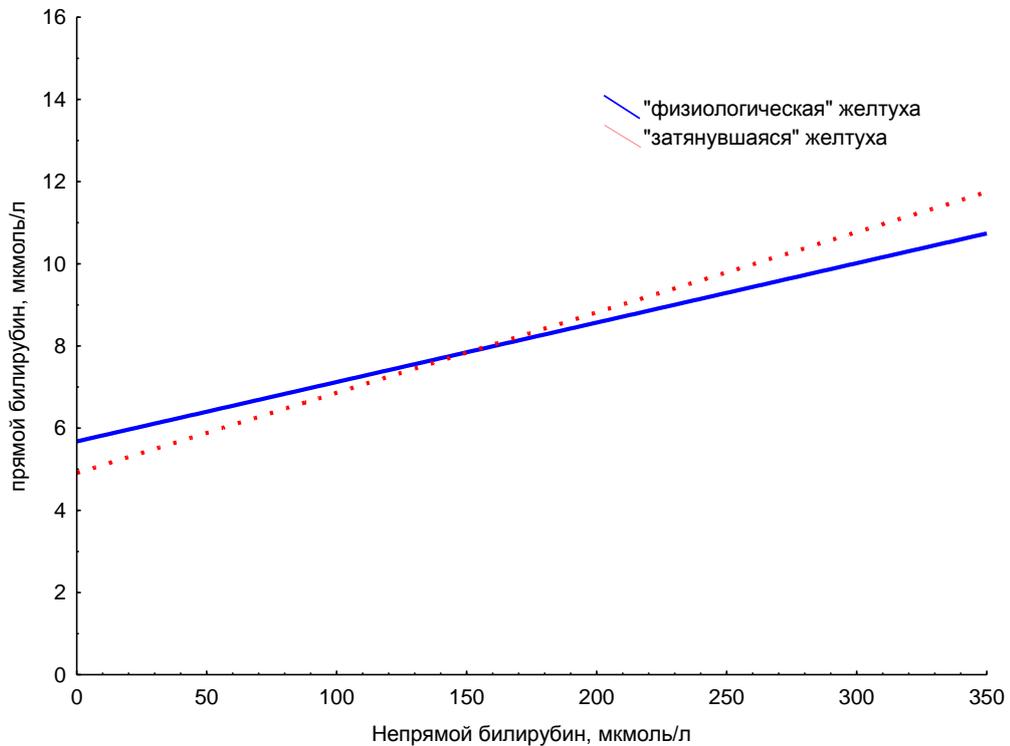
Примечание: r- коэффициент корреляции, ***- $P_{3-1,2} < 0,001$,

В неонатальном возрасте между содержанием прямого и непрямого билирубина имеет место линейная зависимость, что говорит о наличии функциональной связи двух форм билирубина (таблица 30, рисунки 11,12).

Очевидно, что полученные данные указывают на процесс созревания ферментных систем печени, но у детей с ЗЖ задержка созревания выражена в большей степени, чем у детей с ФЖ.

Что касается обмена билирубина у детей с СЖ, то он отличается от обмена у детей с неонатальными желтухами (таблица 30, рисунок 12).

Рисунок 11. Регрессия прямого билирубина по непрямому у новорожденных с КЖ



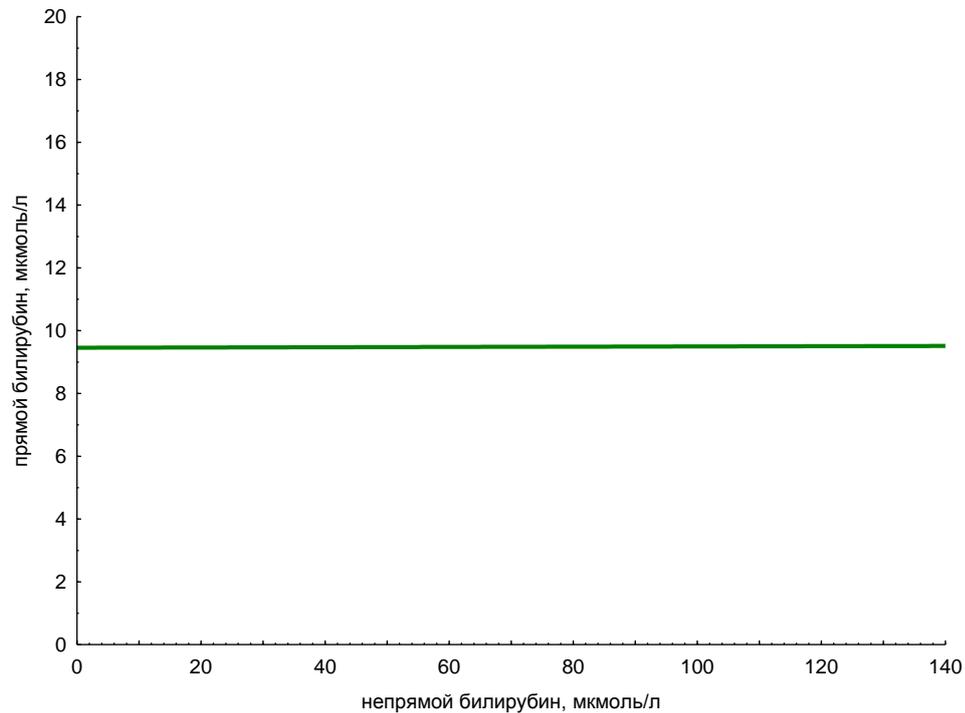
Содержание фракций как прямого, так и непрямого билирубина за время госпитализации больных с СЖ также снижалось, а соотношение прямого билирубина к непрямому было высоким – 27,0-33,7.

Особенностью для детей с СЖ является более низкая корреляция между непрямым билирубином и возрастом ($p < 0,001$) и отсутствие корреляции между прямым билирубином и возрастом, что указывает на более медленное созревание (восстановление активности после криза) систем обмена билирубина у этих детей (таблица 30).

Более медленное созревание можно объяснить генетическими нарушениями.

Также у них не обнаружено взаимосвязи метаболизма прямого билирубина и непрямого (таблица 30, рисунок 12).

Рисунок 12. Регрессия прямого билирубина по непрямому у детей с СЖ



Таким образом, больных СЖ по сравнению с детьми с КЖ характеризуются низкой зависимостью между не прямой фракцией билирубина и возрастом и отсутствием корреляции между прямой фракцией билирубина и возрастом, а также отсутствием взаимосвязи метаболизма между двумя фракциями.

Эти данные могут указывать на то, что при СЖ процессы конъюгации билирубина и выведение прямого билирубина через клеточные мембраны разобщены.

3.3. Распределение групп крови по системам ABO и Rhesus

При анализе распределения фенотипов по системе ABO у больных ч СЖ были выявлены существенные различия как с группой сравнения, так и с детьми с ФЖ и ЗЖ.(таблица 31 и 32).

Анализируя полученные данные, можно сказать, что для синдрома Жильбера характерно уменьшение доли детей с группой крови А (26,5%) по сравнению с детьми с «затянувшейся» желтухой (37,6%).

Таблица 31.

Фенотипы и генные частоты по системе АВО и Rhesus у детей с КЖ и СЖ

Система	Фенотип	1. дети с синдромом Жильбера		2. дети с «физиологической» желтухой		3. дети с «затянувшейся» желтухой		4. группа сравнения		p
		Кол-во детей	%	Кол-во детей	%	Кол-во детей	%	Кол-во детей	%	
ABO	O (I)	38	36,89	75	38,66	65	32,99	172	33,53	-
	A (II)	26	25,24	69	35,57	74	37,56	195	38,01	1-3<0,05 1-4<0,05
	B (III)	30	29,13	39	20,10	40	20,31	103	20,08	1-4<0,05
	AB (IV)	9	8,74	11	5,67	18	9,14	43	8,38	-
	∑	103	100,0	194	100,0	197	100,0	513	100,0	
	Частота генов									
	pO	0,5986±0,0342		0,6382±0,0243		0,5684±0,0250		0,5776±0,0154		2-3<0,05 2-4<0,05
	pA	0,1885±0,0273		0,2246±0,0211		0,2710±0,0224		0,2681±0,0138		1-3<0,05 1-4<0,05
	pB	0,2129±0,0285		0,1372±0,0174		0,1606±0,0185		0,1543±0,0113		1-2<0,05
	Гетерозиготность	0,5608±0,0272		0,5234±0,0219		0,5777±0,0173		0,5707±0,0111		-
Rhesus	Rh+	80		157		164		423		
	Rh-	23	22,3	37	19,1	33	16,8	90		
∑		103	100,0	194	100,0	197	100,0	513	100,0	

Что касается частот генов, то у детей с синдромом Жильбера значительно снижена частота гена А, а также увеличена частота гена В по сравнению с группой детей с «физиологической» желтухой (таблица 31).

Полученные данные указывают на выраженные отклонения по системе АВО среди больных с синдромом Жильбера в отличие от детей с КЖ, у которых различий с группой сравнения выявлено не было.

По системе Rhesus различий между группами выявлено не было (таблица 31).

Особенно четкие различия между группами больных и контрольной группой выявлены при анализе комбинаций фенотипов по системе АВО и резус (таблица 32).

При сравнении больных детей с СЖ и детей с КЖ было выявлено, что дети с СЖ достоверно отличаются как от детей с ФЖ, так и от детей с ЗЖ. В группе больных с СЖ значительно увеличена доля детей с фенотипом BRh⁺ и снижена ARh⁺ (таблица 32).

У детей с КЖ и здоровых новорожденных отклонений от теоретического распределения фенотипов выявлено не было.

Различий между новорожденными с «физиологической» и «затянувшейся» желтухой также не было.

Таким образом, больные СЖ отличаются от детей с неонатальными КЖ по массо-ростовым характеристиками при рождении, по особенностям метаболизма билирубина и по фено-генотипическим характеристикам.

Эти данные подтверждают генетическую природу СЖ и указывают на фено-генотипические особенности по системе АВО и резус этих больных.

Возможно, генетические нарушения при СЖ приводят к ЗЖ с более высокими уровнями билирубина, а группой риска по формированию СЖ будут новорожденные с более высокими показателями массы и роста и дети с группой крови BRh⁺.

Таблица 32.

Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rh) групп крови у больных СЖ и новорожденных с КЖ

Фенотип	Теоретическая частота	1. дети с синдромом Жильбера			2. дети с «физиологической» желтухой			3. дети с «затянувшейся» желтухой			4. группа сравнения		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	14	0,136	31,70	56	0,288	60,9	58	0,294	61,8	160	0,3119	161,04
O Rh+	0,2760	31	0,301	27,88	58	0,299	53,6	56	0,284	54,4	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	27	0,262	16,84	34	0,176	32,3	34	0,173	32,8	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	8	0,078	6,86	9	0,046	13,2	16	0,081	13,4	35	0,0682	34,86
A Rh-	0,0668	12	0,117	6,75	13	0,067	12,9	16	0,081	13,2	35	0,0682	34,25
O Rh-	0,0587	7	0,068	5,93	17	0,088	11,4	9	0,046	11,6	34	0,0663	30,12
B Rh-	0,0355	3	0,029	3,59	5	0,026	6,9	6	0,030	7,0	13	0,0253	18,19
AB Rh-	0,0145	1	0,010	1,46	2	0,010	2,8	2	0,011	2,9	8	0,0156	7,41
Σ		103	1,00		194			197			513	1,00	
χ		p<0,05			p>0,05			p>0,05			p>0,05		

Примечание: NO- фактическая численность фенотипа; FO- фактическая частота фенотипа, NE- теоретическая численность фенотипа

IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным Глушковой В.А. и Сухановой Л.П. от 2006 г. ежегодно в течение восьми лет среди всех новорожденных в Российской Федерации регистрировали не более 7 % детей с неонатальными желтухами, что в три раза меньше частоты неонатальных желтух, наблюдаемых нами в стационаре.

Столь высокий процент детей, направленных на стационарное лечение, можно объяснить тем, что, помимо ГТФ системы, нарушаются и другие системы организма ребенка. Это приводит к снижению его адаптационных возможностей и повышенной заболеваемости в периоде новорожденности.

Функциональная незрелость детей, родившихся в нормальные сроки, биологически не оправдана, и в основе ее лежит глубокая дисгармония развития. Такие новорожденные обладают пониженными адаптационными возможностями, что особенно проявляется в первые дни и недели жизни ребенка. Характерной особенностью развития систем у ребенка является наличие критических уровней в этих процессах. Воздействие экзогенных и эндогенных факторов может приводить к задержке развития функциональных систем.

С этой точки зрения мы оценивали воздействие различных факторов на скорость снижения фракций билирубина у детей с КЖ в зависимости от возраста госпитализации.

Проведенный нами детальный анализ акушерского анамнеза матерей новорожденных с «физиологической» и «затянувшейся» конъюгационными желтухами выявил различие во влиянии пренатальных факторов в этих группах. Было выявлено, что патология течения беременности и родов оказывает наиболее значимое влияние на детей с ЗЖ ($p < 0,05$).

Полученные нами данные по отрицательному влиянию патологии течения беременности и родов согласуются с данными предыдущих исследований, посвященных КЖ (Логинова А.А., Солнцев В.В., Ушакова Р.А.).

Несмотря на патологически протекавшую беременность, все новорожденные родились с высокими оценками по шкале Апгар на 1-й и 5-й

минутах. Характерно было повышение доли детей в группе с ЗЖ, родившихся в легкой асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 7 через 5 минут 8 баллов. При этом девочки с ЗЖ рождались с более высокими оценками, чем мальчики. В группе детей с ФЖ таких различий выявлено не было.

Для оценки внутриутробного развития детей с КЖ проанализировали основные антропометрические характеристики всех детей при рождении. Полученные данные мы сравнивали с аналогичными характеристиками доношенных новорожденных из различных родильных домов (архив профессора Ботвиньева О.К.).

Проведенный анализ показал, что массо-ростовые характеристики всех детей (как мальчиков, так и девочек) не отличались от показателей новорожденных группы сравнения. Коэффициент корреляции во всех группах превышал 0,80.

Полученные данные позволили нам сделать вывод, что для всех детей и с ФЖ и с ЗЖ нарушение внутриутробного развития не характерно, и патологически протекающие беременность и роды не оказывают влияния на их основные антропометрические показатели.

Наличие средних массо-ростовых характеристик, как показатель нормального внутриутробного развития ребенка, было описано Ботвиньевым О.К. в 1986 г.

Дети со средними показателями массы и роста могут быть отнесены в группу «адаптивной нормы», имеют максимальные адаптационные возможности и, вероятнее всего, минимальные генетические отклонения, и заболевают чаще под влиянием внешнесредовых факторов. На задержку созревания ГТФ системы печени при отсутствии нарушения внутриутробного развития указывал также и Ефимов М.С.

Современные представления о роли генотипа в формировании адаптационных возможностей организма естественно ставят вопрос, - на какой генотип апплицируются экзогенные факторы? Очевидно, что в первую очередь более низким порогом к действию внешних факторов будет обладать

видоизмененный генотип, что и будет отражаться в патологии на фенотипическом уровне. В наших наблюдениях – на биохимическом.

Для оценки влияния генетических факторов на развитие ЗЖ у мальчиков и девочек мы анализировали распределение групп крови по системам АВО и Rhesus, а также их комбинаторику. Этот метод был впервые предложен Ботвиньевым О.К. в 1986 г.

Анализ полученных данных показал, что новорожденные как с ФЖ, так и с ЗЖ не имеют фено-генотипических особенностей, и не отличаются между собой и с группой сравнения здоровых детей по распределению групп крови по системам АВО и Rhesus.

Таким образом, был сделан вывод, что на задержку созревания ГТФ системы печени новорожденных с конъюгационной желтухой влияют преимущественно внешнесредовые факторы, таких как осложненное течение беременности и родов. Это хорошо согласуется с определением мультифакториальной патологии.

С целью выявления особенностей созревания ферментных систем печени у новорожденных с КЖ, мы оценивали уровень фракций билирубина у этих детей.

Степень активности и динамику созревания ферментных систем печени мы оценивали по разработанному нами коэффициенту роста билирубина за сутки (КР), а также коэффициентам соотношения прямого билирубина к непрямому и процентного соотношения прямого билирубина к общему. Эти показатели мы рассчитывали при поступлении и при выписке.

Наше исследование показало, что у всех детей имело место значимое нарушение метаболизма билирубина. У всех детей уровень общего билирубина при поступлении был повышен одинаково за счет непрямой фракции.

За время госпитализации у всех детей мы отмечали значительное снижение фракций билирубина, что отражает резкое повышение к моменту выписки коэффициента соотношения прямого билирубина к непрямому (при поступлении он составляет 5,1-5,5 у новорожденных с ФЖ и 4,8-4,5 у детей с ЗЖ, а при выписке – 11,8-14,3 и 9,0-10,5 соответственно), ($p < 0,05$). При этом у детей с ЗЖ

сохранялись при выписке повышенные цифры непрямой фракции билирубина, как и по сравнению с детьми с ФЖ, так и по сравнению с нормой для данного возраста.

Мы изучали зависимость концентрации фракций билирубина от возраста новорожденных методом регрессионного анализа.

Полученные данные позволили нам сделать вывод, что у детей с ФЖ и ЗЖ имеет место линейная зависимость между возрастом и уровнями фракций билирубина (коэффициент корреляции между непрямой фракцией билирубина и возрастом в группе ФЖ - -0,43, ЗЖ - -0,62).

У детей с ФЖ конъюгационная система печени за время госпитализации (с возрастом) созревает быстрее, чем у детей с ЗЖ ($p < 0,05$).

Что касается прямого билирубина, то связь между прямой фракцией билирубина и возрастом у детей с ФЖ и ЗЖ сопоставима (-0,29 и -0,28 соответственно). Таким образом, степень зрелости ферментной системы, участвующей в экскреции прямого билирубина из гепатоцита, у новорожденных с ФЖ и ЗЖ одинакова.

Полученные данные говорят о том, что у всех детей с КЖ имела место задержка созревания ГТФ системы, и особенно она значима у детей с ЗЖ. Активность и созревание ферментов, участвующих в экскреции прямого билирубина в желчные протоки, у всех детей с КЖ находится на сопоставимом уровне.

Детальный анализ сопутствующей патологии детей с КЖ показал, что новорожденные, госпитализированные в наш стационар, имеют задержку созревания не только ГТФ системы печени, но и других функциональных систем. Незрелость этих систем приводит к тому, что у детей в неонатальном периоде наблюдают различные микробно-воспалительные заболевания (везикулопустулез, катаральный отит, конъюнктивит и др.), а также приводит к задержке некоторых безусловных рефлексов.

Метаболизм лекарственных веществ в организме человека включает ряд важных процессов, основная часть которых происходит с участием ферментных

систем печени. Одни лекарственные вещества способны стимулировать, другие угнетать или конкурентно ингибировать эти системы.

Некоторые препараты (цефалоспорины II поколения) не метаболизируются в печени, а выводятся почками в неизменном виде.

К препаратам, частично биотрансформирующихся в печени, относятся цефалоспорин III поколения - цефуроксим, макролиды и некоторые противогрибковые препараты.

С целью оценки влияния антибиотиков на активность ГТФ системы печени новорожденных с ФЖ и КЖ мы оценивали уровень билирубина в трех подгруппах. В первой подгруппе были дети, которые не получали антибиотики и были группой сравнения; вторую группу составили дети, получавшие антибиотик, не метаболизирующийся в печени (цефалоспорины II поколения), а в третью - антибиотики, которые подвергаются метаболизму в печени (цефалоспорины III поколения, макролиды, противогрибковые препараты).

Антибактериальные препараты новорожденным были назначены по поводу локальных воспалительных заболеваний (везикулопустулез, кандидоз кожи и слизистых, катаральный омфалит, конъюнктивит, вульвит, баланит).

В группу сравнения входили дети, которые поступали для дообследования. Ведущий диагноз был конъюгационная желтуха.

Проведенный нами анализ показал, что во всех подгруппах детей, как с ФЖ, так и с ЗЖ, фракции билирубина снижались за сутки одинаково). Уровень непрямой фракции билирубина у новорожденных с ЗЖ был сопоставим с аналогичными показателями новорожденных с ФЖ, что еще раз доказывает связь с задержкой созревания ГТФ.

Был сделан вывод, что назначаемые нами антибиотики не влияют на активность ГТФ системы печени, что говорит об устойчивости ГТФ системы к этим препаратам у новорожденных с КЖ, несмотря на активные процессы созревания у них в этом возрасте.

Показатели красной крови у детей с ФЖ и ЗЖ были сопоставимы с возрастными референтными значениями. Анализ этих данных позволяет нам говорить об отсутствии признаков гемолиза в исследуемых нами группах новорожденных с КЖ, и связывать изменение показателей непрямой фракции билирубина именно с незрелостью ГТФ системы.

Мы проводили оценку влияния фототерапии на скорость снижения фракций билирубина у детей с ФЖ и ЗЖ. Этот метод лечения мы проводили новорожденным детям, у которых концентрация билирубина в любые сутки жизни превышала 250 мкмоль/л. Другой группе детей был назначен метаболический комплекс – раствор 5% глюкозы и L-карнитин.

Анализ полученных данных показал (таблица), что у всех детей за время наблюдения, независимо от метода лечения, происходило снижение непрямой фракции билирубина, то есть созревание конъюгационной системы печени.

Закономерным было также и то, что у детей, получавших фототерапию, билирубин снижался за сутки гораздо быстрее и в группе ФЖ, и в группе ЗЖ ($p < 0,001$) по сравнению с новорожденными, получавшими метаболический комплекс. Это было расценено как влияние светового излучения на биотрансформацию билирубина в коже в отсутствие воздействия на ГТФ систему печени.

При комплексном обследовании детей, госпитализированных в терапевтические отделения нашей больницы с различными гастроэнтерологическими заболеваниями, в течение нескольких лет мы ежегодно выявляли в среднем 10% детей с СЖ.

Вследствие того, что в процессе исследования не было получено достаточного количества данных по анамнезу жизни больных СЖ, мы не можем достоверно характеризовать патологию течения беременности и родов.

Что касается семейного анамнеза, то родственники детей с СЖ чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией ЖКТ.

Как и у детей с КЖ, у больных СЖ мы оценивали их массо-ростовые характеристики при рождении.

Исследование полученных данных показало, что дети с СЖ как по массе, так и по длине тела рождаются более крупными, с дисгармоничным физическим развитием (коэффициент корреляции между массой тела и ростом - 0,71).

Полученные данные могут указывать на то, что у больных СЖ имеет место нарушение метаболизма уже во время внутриутробного развития, и это, очевидно, стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, что приводит к более быстрому внутриутробному росту. В большей степени это характерно для длины тела.

Больные с СЖ отличаются особенными фено-генотипическими признаками. У них выявлено преобладание доли детей с фенотипом BRh+, и снижение – с ARh+ ($p < 0,05$).

Зарубежные и отечественные исследователи определяют СЖ, как заболевание, при котором повышение в крови непрямого билирубина часто сопровождается различными гастроэнтерологическими жалобами.

Проведенное нами исследование показывает связь активности патологии ЖКТ с кризом гипербилирубинемии у больных СЖ. При этом на одного больного с СЖ приходилось не менее двух органических патологий (чаще гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) и функциональных заболеваний (спазм и недостаточность сфинктера Одди, СРК и др.). И чаще всего у этих больных была поражена двенадцатиперстная кишка ($p < 0,001$).

Связь криза гипербилирубинемии у больных СЖ с заболеваниями двенадцатиперстной кишки, можно объяснить ее общим эмбриогенетическим происхождением с печенью. И, следовательно, больные с синдромом Жильбера, являются группой риска по развитию гастроэнтерологической патологии и нуждаются в комплексном обследовании, в том числе в проведении им фиброгастродуоденоскопии, а также в проведении различных профилактических мероприятий (диета, режим питания, противорецидивная терапия и т.п.).

Исследование влияния антибактериальных препаратов на уровень повышения и динамику фракций билирубина у новорожденных показало, что

ГТФ система устойчива к воздействию этих препаратов, как при «физиологической», так и при «затянувшейся» конъюгационных желтухах.

У детей старшего возраста с СЖ мы также оценивали устойчивость ГТФ системы печени, оценивая уровень фракций билирубина их соотношение и скорость его снижения.

Анализ полученных данных показал отрицательное влияние АХБТ препаратами, метаболизирующимися в печени, на показатели как непрямой, так и прямой фракции билирубина у больных СЖ.

По сравнению с больными СЖ, которые получали препараты из группы антацидов и гастропротекторов, у пациентов, которым была назначена АГБТ, за время госпитализации не было отмечено снижения, как соотношения фракций, так и процентного соотношения прямого билирубина к общему. Непрямая фракция билирубина в двух группах больных СЖ за сутки снижалась одинаково, а прямая фракция при применении АГБТ даже нарастала ($p < 0,001$).

Неблагоприятное воздействие антибиотиков (фуразолидон и амоксициллин) ингибитора протоновой помпы (омепразол), входящих в схему лечения заболеваний верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*, на печень у больных СЖ, вероятно, связано с конкурентным ингибированием ферментов печени, участвующих в метаболизме билирубина.

Результаты исследования дают возможность предположить отрицательное воздействие не только на ГТФ систему, но и на систему транспорта через мембрану гепатоцита у больных СЖ. И тогда при лечении больных с СЖ необходимо подбирать препараты с учетом их гепатотоксичности, и контролировать динамику фракций билирубина их их соотношения в процессе лечения.

Мы проводили сравнительный анализ фено-генотипических особенностей больных с КЖ и СЖ.

Было показано, что дети с СЖ рождаются более крупными, чем дети с КЖ, их распределение по массе и длине тела смещено в сторону больших значений

($p < 0,05$). Новорожденные же с КЖ не отличаются по основным антропометрическим характеристикам от детей контрольной группы.

У детей с ФЖ и ЗЖ имеет место средняя и высокая отрицательная линейная зависимость концентрации как непрямой, так и прямой фракций билирубина от возраста.

У больных же с СЖ корреляционная зависимость достоверно ниже, что говорит о медленном восстановлении ферментных систем печени после криза гипербилирубинемии за период госпитализации, и может быть объяснено генетическими нарушениями.

Для СЖ характерна разобщенность метаболизма прямого и непрямого билирубина в отличие от КЖ, при этом корреляция между фракциями билирубина при ФЖ и ЗЖ сопоставима.

Что касается фено-генотипических особенностей по системам АВО и Rhesus, то у детей как с ФЖ, так и с ЗЖ не выявлено характерных отличий от контрольной группы.

Дети с СЖ имеют выраженные фено-генотипические отклонения (значительно снижена частота гена А ($p < 0,05$), уменьшена доля детей с ARh+ и увеличена – с BRh+) по сравнению с контрольной группой, а также с новорожденными с КЖ, что подтверждает генетическую природу патологии.

Таким образом, дети с КЖ и СЖ различаются по изученным антропометрическим характеристикам, особенностям метаболизма билирубина и фено-генотипическим признакам.

Тогда формирование группы риска по СЖ возможно за счет детей с высокими массо-ростовыми показателями при рождении и группой крови BRh+. И детям с КЖ из группы риска по СЖ необходимо проводить медико-генетическое консультирование для подтверждения диагноза

ВЫВОДЫ

1. Доношенные новорожденные с конъюгационными желтухами рождаются в большинстве случаев от патологически протекающей беременности и родов, однако их массо-ростовые характеристики не отличаются от практически здоровых детей. Дети с «затянувшейся» желтухой чаще рождаются от женщин с наиболее выраженной патологией беременности и родов, чем можно объяснить задержку созревания у них ГТФ системы печени.

2. Процессы созревания ГТФ системы печени у детей с «физиологической» желтухой идут более интенсивно, чем у детей с «затянувшейся» желтухой, но у детей этих групп она довольно устойчива к воздействию неблагоприятных внешних факторов. Назначение таким больным антибиотиков, метаболизирующихся в печени, не вызывает отрицательного влияния на темпы созревания ГТФ системы.

У больных синдромом Жильбера, наоборот, устойчивость ГТФ системы печени нарушена, и разнообразные неблагоприятные факторы снижают ее активность. Так, назначение этим больным препаратов, метаболизирующихся в печени, в схеме АХБТ (омепразол, амоксициллин, фуразолидон) ведет к повышению уровней непрямого и прямого билирубина. Поэтому при назначении лекарственных препаратов больным синдромом Жильбера нужно учитывать их гепатотоксичность.

3. Дети с синдромом Жильбера отличаются более высокими характеристиками массы ($p < 0,05$) и длины тела ($p < 0,01$) при рождении по сравнению с детьми с конъюгационными желтухами и группой сравнения.

4. Существует связь между поражением различных отделов ЖКТ и синдромом Жильбера. Наиболее часто поражается двенадцатиперстная кишка, на долю которой приходится 41,6% органической и функциональной патологии. Активация патологического процесса в ЖКТ приводит к снижению активности ГТФ системы и клинически проявляется кризом.

5. Больные с синдромом Жильбера значительно отличаются от здоровых детей и от новорожденных с конъюгационной желтухой по системе АВО и Rhesus. Среди

них значительно снижена доля детей с ARh+ ($p < 0,05$) и значительно увеличена – с BRh+ ($p < 0,05$), что подтверждает генетическую природу данной патологии. Новорожденные как с «физиологической», так и с «затянувшейся» конъюгационной желтухой не отличаются от группы сравнения по распределению групп крови по системе ABO и резус.

6. Новорожденные с конъюгационными желтухами, имеющие повышенные показатели массы и роста при рождении и группу крови BRh+, будут составлять группу риска по развитию синдрома Жильбера.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детей с конъюгационными желтухами нужно считать группой повышенного риска по развитию интеркуррентных, в основном микробно-воспалительных, заболеваний, что требует пристального диспансерного наблюдения.
2. Антибиотики из группы цефалоспоринов II, III поколений, макролиды, а также противогрибковые препараты не оказывают отрицательного влияния на ГТФ систему новорожденных с конъюгационными желтухами, поэтому могут быть им назначены.
3. Для косвенной оценки активности ГТФ системы печени показано определение уровней фракций билирубина, а также их соотношения в динамике.
4. Активность гастроэнтерологической патологии у ребенка провоцирует криз при синдроме Жильбера, поэтому эти дети являются группой риска по гастроэнтерологическим заболеваниям и нуждаются в проведении комплекса профилактических мероприятий (режим питания, диета и т.п.).
5. Наличие абдоминальных жалоб у детей с синдромом Жильбера является поводом для их комплексного обследования, в том числе проведения ФЭГДС.
6. Устойчивость ГТФ системы у больных синдромом Жильбера снижена по отношению к антибиотикам, метаболизирующимся в печени, в том числе входящих в схему АХБТ (омепразол, амоксициллин, фуразолидон). Поэтому при лечении таких больных необходимо подбирать препараты с учетом их метаболизма в печени и контролировать уровни фракций билирубина, а также их соотношение в процессе лечения.
7. Дети с «затянувшейся» желтухой с крупными массо-ростовыми характеристиками и группой крови VRh⁺ являются группой риска по развитию синдрома Жильбера и требуют отдельного диспансерного наблюдения, а также медико-генетического консультирования.

Список литературы

1. Абрамченко В. В., Шабалов Н. П. Клиническая перинатология. Петрозаводск: ООО «Издательство Интел Тех», 2004. - 424 с.
2. Алажилль Д., Одивьер М. Заболевание печени и желчных путей у детей: перевод с франц. – М.: Медицина, 1982. - 488 с.
3. Амзаракова Т.Ф., Душинина А.К. Выявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух // В мире научных открытий. – 2010. - №4 (10). - Часть 9. - С.95-97.
4. Анастасевич Л.А., Симонова Л.В. Желтухи у новорожденных // Лечащий врач. - 2006. - № 10. - С.66-71.
5. Асецкая И.Л. Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп. Атмосфера // Пульмонология и аллергология.- 2003.- №4.- С.20-24.
6. Ахмедов В.А. Практическая гастроэнтерология. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 416 с.
7. Баканов М.И. Биохимия печени: физиология и патология // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, №2. – С.12-20.
8. Баканов М.И. Основные биохимические показатели крови здоровых детей. В кн. Баранова А.А., Щеплягиной. Л.А.: Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). Руководство для врачей. Том 2. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 450–457.
9. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. – М.: - Литтерра, 2007. – В 2 книгах.
10. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – М.: Издательство Н-Л, 2009. – 528 с.
11. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. –Рига: Звайгзне», 1984. – 405 с.

12. Ботвиньев О.К. Системный анализ связей между фенотипическими признаками и состоянием здоровья детей // Автореф. дис. докт. мед. наук. – М.: – 1984. – 46 с.
13. Ботвиньев О.К., Колотилина А.И., Разумовская И.Е., Еремеева А.В. Фенотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №6.- С.29-35.
14. Ботвиньев О.К., Курбатова О.Л., Алтухов Ю.П. Популяционно-генетический подход к проблеме неспецифической биологической устойчивости человеческого организма: Сообщение2: Клиническая характеристика врожденных аномалий и генетическая структура больных детей с учетом их веса и длины тела при рождении // Генетика. – 1980. – т.16. - №10. – С.1884-1894;
15. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Русский медицинский журнал. - 2012. - №3.- С.103-110.
16. Василенко В.Х. Справочник по гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1976. - 384 с.
17. Володин Н. Н., Антонов А. Г., Аронскинд Е. В. и др. Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1. — № 6. — С.9–18.
18. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. - М.: Гэотар-Медиа, 2004. - 448 с.
19. Володин Н.Н. Национальное руководство по неонатологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 749 с.
20. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы их дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - №5. - С.18-23.
21. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н. Тактика ведения новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией //Доктор.Ру. - 2009. - №1.- С.35-44.

22. Волянюк Е.В., Кузнецова А.В.. Тактика педиатра при неонатальной желтухе // Казанская государственная медицинская академия. Практическая медицина. - 2009. - №7 (39).- С.13-15.
23. Геннис Р.Б. Биомембраны: молекулярная структура и функция. - М.: Мир, 1997. - 431 с.
24. Геппе Н.А., Нестеренко О.С., Волощук И.Н. Поражение гепато-билиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях// Детский доктор .- 1999. - С. 30–33
25. Гользанд И.В. Заболевания печени и желчного пузыря у детей. - М.: Медицина, 1975. – 200 с.
26. Губергриц Н.Б. Доброкачественные гипербилирубинемии: всегда ли они абсолютно доброкачественные // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2011. – №39. - С.5-10.
27. Даминова С.И. Изменения функционального состояния печени при неонатальных гипербилирубинемиях различного генеза и методы их коррекции. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Казань, 2003. - 20 с.
28. Дегтярев Д. Н., Иванова А. В., Сигова Ю. А. Синдром Криглера-Найяра // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1998.- №4. - С.44-48.
29. Делягин В.М., Бурков С.Г. Семейные формы функциональных гипербилирубинемий в работе практикующего врача //Лечащий врач. – 1998. - №2. – С.52-56.
30. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных: лекция для врачей. - М.:, 2003. - 75 с.
31. Дунаевский О.А. Дифференциальная диагностика желтух. - Л.: Медицина, 1977. - 256 с.
32. Ефимов М.С. Активность глюкуронилтрансферазной системы печени при гипербилирубинемии у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М.: – 1969. – 23 с.;
33. Запруднов А.М. , Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 376 с.

34. Зернов Н.Г. Юрков Ю.А. Биохимические исследования в педиатрии. – М.: Медицина, 1969. - 306 с.;
35. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Современные аспекты организации неонатальной помощи. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. — 464 с.
36. Ивашкин Н.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. – М.: Вести, 2002. - 451 с.
37. Каганова Т.И., Логинова А.А. Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №3(10). - С.137-140.
38. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет.- 2012.- №9.- С.37-44.
39. Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. - М.: Миклош, 2009. – 600 с.
40. Камышников В.С. Норма в лабораторной медицине: справочник. - М.: Медпрессинформ, 2014. – 336 с.
41. Кешишян Е. С. Алгоритм ведения затяжной желтухи у детей первых месяцев жизни //Доктор.Ру.- 2010.- №1 (52).- С.33-37.
42. Кильдярова Р.Р., Лобанова Ю.Ф.. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие. – М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2014. – 124 с.
43. Ковалева О.В. Влияние регуляции микрoэкологических нарушений кишечника на течение затяжных конъюгационных гипербилирубинемий. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Оренбург, 2005. – 25 с.
44. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 448 с.
45. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. - М.: АПП «Джангар», 2001. – 216 с.
46. Коновалова М.А. Болезни печени у детей в кн. Ивашкина В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002. – 416 с.

47. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Горяйнова А.Н. и др. Неонатальные желтухи. - М.: 2004. - 69 с.
48. Кручинина М.В., Курилович С.А., Светлова И.О., Громов А.А., Генералов В.М., Бакиров Т.С. Диэлектрофорез эритроцитов: новые возможности в диагностике непрямых гипербилирубинемий // Бюллетень СО РАМН. – 2009. - № 3 (137). – С.29-35.
49. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Оганесян К.А. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий // Клиническая медицина. – 2001. - № 3. – С.8-13.
50. Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. и др. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражения печени у детей // Журнал инфектологии. – 2010. - № 2(2). – С.6-13.
51. Логинова А.А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе // Педиатрия. – 2011. – № 1 (90). – С.13-20.
52. Логинова А.А. Особенности альбуминсвязывающей функции плазмы у детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде и способы ее коррекции. Автореф. дисс. Канд. Мед. Наук.- Самара. – 2013. – 26 с.
53. Маммаев С.Н. Генетические аспекты неконъюгированных гипербилирубинемий // РЖГГК. - 2005. -№3. - С.28-33.
54. Мехрякова И.А. Физиологическая и неонатальная гипербилирубинемии у доношенного новорожденного в условиях свободного грудного вскармливания. Дисс. ...канд. мед. наук. – Самара, 1997. - 122с.
55. Мехрякова И.А. и соавт. Некоторые аспекты гипербилирубинемии на современном этапе // Материалы научной сессии ПГМА – ИГМА. Пермь, 2005. - С. 147–150.
56. Панфилов С.А., Панфилова Е.В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта с курсом патологической анатомии. - М.: БИНОМ — Лаборатория знаний, 2003. -342 с.

57. Петров В. И., Ледяев М. Я., Заячникова Т. Е. Применение препарата «Элькар» у новорожденных с малой массой при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями в миокарде // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 49 (1). — С. 23–28.
58. Подымова С.Д. Болезни печени. - М.: Медицина, 1993. - 544 с.
59. Полачек К. Гипербилирубинемия новорожденных. В кн. Хоуштека И. , Лхотака Л., Сыроватки А.. – М.: Медицина, 1968. – 297 с.
60. Пыков М.И., Захарова И.Н., Калоева З.В., Катаева Л.А., Резниченко Е.В. // Вопросы детской диетологии. - 2011. – №3 (9). – С.57-62.
61. Райд Д.Л., Рубин П.К., Уолтерс М.Р. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: – Медицинская литература, 2009. – 416 с.
62. Рамазанов В.О., Габитова Д.М. Синдром Жильбера // Успехи современного естествознания. – 2011. - №11. – С.99.
63. Рачев Л., Тодоров Й., Статева Ст.. Обмен веществ в детском возрасте. – София: Медицина и физкультура, 1967. - 464 с.
64. Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Никитина Т.С. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия // Доктор.Ру. – 2012. - №3 (71). – С.43-45.
65. Русанова Н.Н., Коченгина С.А., Теплова С.Н. Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни // Педиатрия. - 2000. - № 1. - С.26–29.
66. Салмова В.С. Пигментные гепатозы. Лекции по педиатрии. Том 3. Гастроэнтерология. Под редакцией Демина В.Ф., Ключниковой С.О., Цветковой Л.Н., Мухиной Ю.Г. - РГМУ, Москва, 2003. – С.216–225;
67. Скрыпник И.Н. , Маслова А.С. Доброкачественные гипербилирубинемии // Новости медицины и фармации. – 2012 - № 419. – С.9-11.
68. Солнцев В.В. Прогнозирования течения затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных // СТМ]. – 2011. - № 2 . - С.165-167.
69. Таболин В. А. Билирубиновый обмен и желтуха новорожденных. — М.: Медицина, 1967. – 228 с.

70. Таболин В.А.. Нарушение билирубинового и пигментного обмена. В кн. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей.- М.: Медицина, 1971. - С. 125-133.
71. Талли Н.Дж., Исаков В.А., Сигал А., Уэлтман М.Д. Гастроэнтерология и гепатология (перевод с англ.). - М.: - Практическая медицина, 2012. – 565 с.
72. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. Под ред. Литвина Н.А. - М.: Новая волна, 2003. – 880 с.
73. Ушакова Р.А. Затяжное течение желтухи у новорожденных и детей раннего возраста и роль TORCH инфекций // Лечебное дело.- 2006. №2. – С.14-21.
74. Хазанов А.И. Ферментопатические или семейные негемолитические гипербилирубинемии. В кн. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. Руководство для врачей. Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2009. – С. 439-445.
75. Халецкая О.В., Солнцев В.В.. Лечение новорожденных и детей раннего возраста с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией // Медицинский альманах. – 2012. – №2(21). – С.182-186.
76. Халецкая О.В., Солнцев В.В. Затяжные варианты течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных: факторы риска и их профилактика // Медицинский альманах. 2009. - № 4 (9). - С.99-102.
77. Шабалов Н.П.. Неонатология. 2-й том. - М.: «МЕДпресс-информ». – 2006.- С.111-166;
78. Швец Н.И., Бенца Т.М. Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков // Сучасна гастроэнтерология. – 2009. - № 3(47). – С.43-48.
79. Шулятьев И.С. Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005. -26 с.
80. Щакирова Э.М., Сафина Л.З., Шакирова Л.Зи др. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения // Практическая медицина. – 2012. - №7 (62). – С.97-100.

81. Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Эффективность препарата Хофитол в терапии желтух новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – №2 (52). – С.20-22;
82. Яцык Г.В., Беляева И.А., Одинаева Н.Д. Желтухи новорожденных. – М.: «АдамантЪ», 2008. – 32с.
83. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ. Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана. - М.: Медицина, 1991. - 527 с.
84. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. - М.: Триада-Х, 1997. - 480 с.
85. Мембраны и болезнь. Под ред. Л. Болис, Д.Ф. Хоффман, А. Лиф. - М.: Медицина, 1980. - 408 с.
86. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. - Москва, 2009.
87. Неонатальные желтухи: пособие для врачей./ Н.А.Коровина, А.Л. Заплатников, А.Н.Горяйнова, Е.С. Кешищян, М.И. Пыков, И.И. Рюмина. -М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. - 52 с.
88. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н. Н. Володина. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 848 с.
89. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание: Руководство Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения. — 2002. — С. 308.
90. Руководство по педиатрии: неонатология. Под ред. Г. В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. — М.: Династия, 2006. — 464 с.
91. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Том 4. Неонатология. Под ред. А. Д. Царегородцева, В. А. Таболина. М.: Медпрактика, 2003.
92. Abdul Qader Tahir Ismail, Anjum Gandhi, Nagui El-Shimy. Intractable neonatal jaundice due to hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome // BMJ Case reports. doi:10.1136/bcr.05.2011.4293.

93. Adachi Y., Yamashita M., Nanno T., Yamamoto T.. Proportion of conjugated bilirubin in bile in relation to hepatic bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity // *Clinical Biochemistry*. – 1990. – Vol. 23. – P.131–134.
94. Aram S. Rudenski, David J. Halsall. Genetic testing for Gilbert's syndrome: how useful is it in determining the cause of jaundice? // *Clinical chemistry*. – 1994. Vol. 4. - P.1604-1609.
95. Balistrri W. F. Nontransplant options for the treatment of metabolic liver disease: saving livers while saving lives // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 9. – P. 782-787.
96. Bartlett M.G., Gourley G.R.. Assessment of UGT polymorphisms and neonatal jaundice // *Semin Perinatol*. - 2011. – Vol.35 (3). – P. 127-133.
97. Bhutani V.K., Stevenson D.K. The need for technologies to prevent bilirubin induced neurologic dysfunction syndrome // *Seminars in perinatology*. – 2011. –Vol. 35. – P. 97–100.
98. Bosma B.J., Chowdhury N. R., Goldhoon B.G. et al. Sequence of exons and flanking regions of human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene complex and identification of a genetic mutation in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type I // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 15. – P. 941-947.
99. Brites D. The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation // *Frontiers in pharmacology*. - 2012. – Vol. 3 (88). – P. 1-27.
100. Brito M.A., Silva R.F.M., Brites D. Bilirubin induces loss of membrane lipids and exposure of phosphatidylserine in human erythrocytes // *J. Cell Biol. Toxicol*. - 2002. – Vol. 18. – P. 181–192.
101. Cebecauerova D., Jirasek T., Budisova L. et al. Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome // *Gastroenterology*. - 2005. – Vol. 129. – P. 315-320.
102. Char V., Keclard L., Diara JP, et al. Association of UGT1A1 polymorphism with prevalence and age at onset of cholelithiasis in sickle cell anemia // *Haematologica*. – 2005. – Vol. 90. – P. 188–199.

103. Chalasany N., Crowdhury N.R., Crowdhury J.R., Boyer T.D. Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-Najjar syndrome and homozygous for Gilbert-type genetic defect // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol.112(6). – P. 2099-2103.
104. Chang F-Y., Lee C-C, Huang C-C., Hsu K-S. Unconjugated bilirubin exposure impairs hippocampal long-term synaptic plasticity // *Public library of science*. - 2009.- Vol. 4(6). - e5876.
105. Clarche D.J., Moghrabi N., Monaghan G. et al. Genetic defect of the UDP-glucuronosyltransferase-1 gene that cause familial non-gemolytic unconjugated hyperbilirubinemiaes // *Clin. Chim. Acta*. – 1997. – Vol. 266, №1. – P. 63-74.
106. Clementi M., Di Gianantonio E., Fabris L. et al. Inheritance of hyperbilirubinemia: evidence for a major autosomal recessive gene // *Dig. Liver Dis*. – 2007. – Vol. 39 (4). – P. 351–355.
107. Cline B.K., Vreman H.J., Faber K. et al. Phototherapy device effectiveness in Nigeria: irradiance assessment and potential for improvement // *J Trop Pediatr*. - 2013.Vol. 59, P. 32-36.
108. Copeman J.B., Cucca F., Hearne C.M. et al. Linkage disequilibrium mapping of a type 1 diabetes susceptibility gene (IDDM7) to chromosome 2q31–q33 // *Nat Genet*. - 1995. – Vol. 9. – P. 80-85.
109. Correa K.K., Nanjundian P., Wirtschafter D.D. et al. Idiopathic neonatal giant cell hepatitis presenting with acute hepatic failure on postnatal day one // *J. Perinatol*. - 2002. - Vol. 22.№ 3. - P. 249–251.
110. Costa E. Hematologically important mutations: bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene mutations in Gilbert and Crigler-Najjar syndromes // *Blood Cells Mol. Dis*. - 2006 Jan. — Feb. – Vol. 36 (1). – Vol. 77–80.
111. Court M.H. Isoform-selective probe substrates for in vitro studies of human UDP-glucuroniltransferases // *Methods in enzymology*. – 2005. – Vol. 400. – P. 104-116.
112. Cui Y., Konig J., Leier I. et al. Hepatic Uptake of Bilirubin and its conjugates by the Human Organic Anion Transporter SLC21A6 // *The journal of biological chemistry*. – 2001. – Vol. 276. – P. 9626-9630.

113. Dennery P. A. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice // *Semin. Neonat.* – 2002. - 7 (2). – P. 111–119.
114. Dennery P.A., Seidman D.S., Stevenson D.K. Neonatal hyperbilirubinemia // *New England journal of medicine.* – 2001. – Vol. 344. P. 581-590.
115. Doré S., Takahashi M., Ferris C.D. Neuroprotective action of bilirubin against oxidative stress in primary hippocampal cultures // *Annals of the New York academy of sciences.* - 1999. – Vol. 890. – P. 167–172.
116. Doré S., Takahashi M., Ferris C.D. et al. Bilirubin, formed by activation of hemeoxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury // *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America.* - 1999. – Vol. 96(5). – P. 2445-2450.
117. Drozniewska M., Haus M. PAX3 gene deletion detected by microarray analysis in a girl with hearing loss // *Molecular Cytogenetics.* – 2014. – Vol. 7/ -30.
118. E. van de Steeg, Stránecký V., Hartmannová H. et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver // *Journal of clinical investigation.* – 2012. – Vol. 122. - P. 519-528.
119. Evans D. Neonatal jaundice // *Clinical evidence.* – 2007. - № 0319. – P 1-10.
120. Fagerheim T., Raeymaekers M., Tonnessen F. E. et al. A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2 // *Med Genet.* – 1999. – Vol. 36. – P. 664-669.
121. Farago B., Melegh B. Gilbert's syndrome // *Orv. Hetil.* - 2008. - Vol. 149. № 27. - P. 1277–1282.
122. Faure S., P. De Santa Barbara. Molecular embryology of the foregut // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2011 May. – Vol. 52 (Suppl 1). - S2–3. - doi:10.1097/MPG.0b013e3182105a1a.
123. Ferraris A., D'Amato G., Nobili V. et al. Combined test for UGT1A1 -3279T-->G and A(TA) nTAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients // *Genet Test.* – 2006. № 10(2). – P. 121-125.
124. Finegold M.J. Common diagnostic problems in pediatric liver pathology // *Clin Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6(2). - 421-54.

125. Fox I.J., Chowdhury J.R., Kaufman S.S. et al. Treatment of Crigler-Najjar type I with hepatocyte transplantation // *New English journal of medicine*. - 1998. – Vol. 338. -1422-1426.
126. Frreira D., Oliveira A., Freitas A. Applying data mining techniques to improve diagnosis in neonatal jaundice // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. – 2012. – Vol. 12. P. 143-154.
127. Gazzin S., Strazielle N., Tiribelli C., J-F. Gherzi-Egeas. Transport and metabolism at blood–brain interfaces and in neural cells: relevance to bilirubin-induced encephalopathy // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1-13.
128. Gherzi-Egea J.F. Perrin R., Leininger-Muller B. G. Subcellular localization of cytochrome P450, and activities of several enzymes responsible for drug metabolism in the human brain // *Biochemical Pharmacology*. - 1993. – Vol. 45. –P. 647–658;
129. Gill K. L., Houston J. B., Galetin A. Characterization of in vitro glucuronidation clearance of a range of drugs in human kidney microsomes: comparison with liver and intestinal glucuronidation and impact of albumin // *Drug metabolism and disposition*. – 2012. - 4 (40). P. 825-835.
130. H.H. Van Es, Bout A., Liu J. et al. Assignment of the human UDP glucuronosyltransferase gene (UGT1A1) to chromosome region 2q37 // *Cytogenetics and cell genetics*. – 1993. – Vol. 63. – P. 114-116.
131. Hadano S., Hand C. K., Osuga H. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2 // *Nature Genetics*. – 2001. – Vol. 29. – P. 166 – 173.
132. Hines R.N. Ontogeny of human hepatic cytochromes P450 // *Journal of biochemical and molecular toxicology*. - 2007. – Vol. 21. P. 169–175.
133. Horsfall L.J., Nazareth I., Pereira S.P., Petersen I. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 28(10). – P. 1643-7.
134. Hsia D. Y., Allen F. H., Gellis S. S. et al. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus // *N Engl J Med*. – 1952. – Vol. 247. – P. 668–671.

135. Ito T., Katagir C., Ikeno S. Phenobarbital following phototherapy for Crigler-Najjar Syndrome Type II with good fetal outcome // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. — 2001. — Vol. 27. — P. 33-35.
136. Jahanshahifard S., Ahmadpour-Kacho M., Zahed Pasha Y. Effects of phototherapy on cytokines' levels and white blood cells in term neonate with hyperbilirubinemia. - *J Clin Neonatol*. – 2012. – Vol. 1(3). – P. 139–142.
137. Jedlitschky G., Cassidy A.J., Sales M. et al. Cloning and characterization of a novel human olfactory UDP-glucuronosyltransferase // *Biochemistry journal*. – 1999. – Vol. 340. – P. 837-843.
138. Jedlitschky G., Leier I., Duchholz U. ATP-dependent transport of bilirubin glucuronides by the multidrug resistance protein MRP1 and its hepatocyte canalicular isoform MRP2 // *Biochemistry journal*. – 1997. – Vol. 327. – P. 305-310.
139. Johnson L., Bhutani V. K., Karp K. et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992–2004) // *J. of Perinatology*. - 2009 Feb. – Vol. 29 (suppl. 1). - S25–S45.
140. Johnston W. H., Angara V., Baumal R. et al. Erythroblastosis fetal is and hyperbilirubinemia. A five-year follow-up with neurological, psychological, and audiological evaluation // *Pediatrics*. – 1967. – Vol. 39. – P. 888-892.
141. Kadakol A., Sappal B., Ghosh S. Interaction of coding region mutations and the Gilbert-type promoter abnormality of the gene causes moderate degrees of unconjugated hyperbilirubinemia and may lead to neonatal kernicterus // *Journal of medical genetics*. – 2001. – Vol. 38. – P. 244-249.
142. Kaplan M., Hammerman C. Gilbert syndrome in the newborn // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2007 Oct. – Vol. 9 (10). – P. 765–766.
143. Kaplan M., Renbaum P., Ephrat L. et al. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia // *Proc Natl Acad Sci USA*. -1997. – Vol. 94(22). – P. 12128–12132.

144. Kawade N., Onishi S.. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature on this activity in the human liver // *Biochemistry journal.* – 1981. – Vol. 196. – P. 257-260.
145. Knibbe C.A., Krekels E.H., van der Anker J.N. et al. Morphine glucuronidation in preterm neonates, infants and children younger than 3 years // *Clinical pharmacokinetics.* – 2009. – Vol. 48. – P. 371-385.
146. Kock K., Brouwer K.L.R.. A prospective on efflux transport proteins in the liver // *Clinical pharmacology and therapeutics.* – 2012. – Vol. 92 (5). - P. 599-612.
147. Koiwai O., Nishizawa M., Hasada K. et al. Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase // *Human molecular genetics.* – 1995. – Vol. 4. – P. 1183-1186.
148. Konig J., Cui Y., Nies A.T. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide // *Journal of biological chemistry.* – 2000. – Vol. 275. – P. 23161-23168.
149. Krawczyk M., Wang D.Q, Portincasa P, Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation // *Seminars in liver diseases.* – 2011. – Vol. 31. – P. 157–172.
150. Kryczka W., Walewska_Zielecka B., Dutkiewicz E. Acute seronegative hepatitis C manifesting itself as adult giant cell hepatitis – a case report and review of literature // *Med. Sci. Monit.* - 2003. - Vol. 9. Suppl. 3. - P. 29–31.
151. Liu, J., Long J., Zhang S. et al. Polymorphic variants of SLCO1B1 in neonatal hyperbilirubinemia in China // *Italian journal of pediatrics.* – 2013, Vol. 39 (49). – P. 1-5.
152. Luke S., Verma R. S. Origin of human chromosome 2 // *Nature Genetics.* – 1992. – Vol. 2. – P. 11 – 12.
153. Macias R.I.R., Marin J.J.G., Serrano M.A. Excretion of biliary compounds during intrauterine life // *World journal of gastroenterology.* – 2009. – Vol. 15 (7). – P. 817-828.
154. Maisels M.J.. Risk assessment and follow-up are the keys to preventing severe hyperbilirubinemia // *Journal of pediatrics.* – 2011. – Vol. 87. – P. 275–276.

155. Manevski N., Troberg J., Svaluto-Moreolo P. Albumin stimulates the activity of the human UDPGlucuronosyltransferases 1A7, 1A8, 1A10, 2A1 and 2B15, but the effects are enzyme and substrate dependent // Public library of science. - 2013. – Vol. 8 (1). - e54767.
156. Maruo Y., Poon K.K., Ito M. et al. Co-occurrence of three different mutations in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene in a Chinese family with Crigler-Najjar syndrome type I and Gilbert's syndrome // Clin Genet. – 2003. – Vol. 64(5). – P. 420-423.
157. Matsui K., Maruo Y., Sato H., Takeuchi Y. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome // BMC gastroenterology. – 2010. – Vol. 10. – P. 57- 64.
158. Matyakhina L., Pack S., Kirschner L. et al. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumors // J Med Genet. - 2003. – Vol. 40. – P. 268-277.
159. Monaghan G., McLellan A., McGeehan A. et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn // J Pediatr. – 1999. – Vol. 134(4). - P. 441-446.
160. Muss B., Schwanz G.. Characterization of Inversions as a Type of Structural Chromosome Aberration // Int J Hum Genet. – 2007. – Vol. 7(2). – P. 141-161.
161. Nagar S., Blanchard R.L. Pharmacogenetics of uridine diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) 1A family members and its role in patient response to irinotecan // Drug metabolism reviews. – 2006. – Vol. 38. – P. 393-409.
162. Najati N., Gharebaghi M.M., Mortazavi F. Underlying etiologies of prolonged icterus in neonates // Pak J Biol Sci. – 2010. – Vol. 13 (14). P. 711-714.
163. Newman T. B., Maisels M. J. How to avoid kernicterus // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 142. – P. 212–213.
164. Newman T.B., Vittinghoff E., McCulloch C.E. Efficacy of phototherapy for Newborns with Hyperbilirubinemia: a cautionary example of an instrumental variable analysis // Medical decision making. – 2012. – Vol. 32(1). – P. 83-92.
165. Nishimura Y., Maeda S., Ikushiro S. Inhibitory effects of adenine nucleotides and related substances on UDP-glucuronosyltransferase: structure effect relationships and

- evidence for an allosteric mechanism // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2007. – Vol. 1770. - P. 1557–1566.
166. Owens D., Ewans J. Population studies on Gilbert's syndrome // *Journal of medical genetics*. – 1975. – Vol.12. – P. 152-156.
167. Passos O.A., Fernandes M.T., Galvao L.C. et al. Neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection: clinical and histopathologic forms // *J. Pediatr (Rio_J.)*. - 1996. - Vol. 72.(3). - P. 159–163.
168. Perlstein T.S., Pande R.L., Beckman J.A., Creager M.A. Serum total bilirubin level and prevalent lower extremity peripheral arterial disease. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2008. – Vol. 28. (1). – P. 166–172.
169. Pras I., Arber N., Aksentijevich I. et al. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p // *Nature Genetics*. – 1994. – Vol. 6. – P. 415 – 419.
170. Saki F., Hemmati F., Haghghat M. Prevalence of Gilbert syndrome in parents of neonates with pathologic indirect hyperbilirubinemia // *Ann Saudi Med.*- 2011 Mar-Apr. – Vol. 31(2). - P. 140–144.
171. Sanna S., Busonero F., Maschio A et al. Common variants in the SLCO1B3 locus are associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia // *Human molecular genetics*. – 2009. – Vol. 14 (18). – P. 2711-2718.
172. Sarici S.U.: Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia // *Journal Trop Pediatrics*. – 2010. – Vol. 56. P. 128-129.
173. Sebastiani P. , Solovieff N., Hartley S.W. et al. A genome-wide association study of total bilirubin and cholelithiasis risk in sickle cell anemia // *Public library of science*. – 2012. – Vol. 7. - issue 4. - e34741.
174. Seppen J., Bosma P.J., Goldhoorn B.G. Discrimination between Crigler-Najjar type I and II by expression of mutant bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase // *Journal of clinical investigations*. – 1994. – Vol. 94. – P. 2385–2391.

175. Shibuya A., Itoh T., Tukey R.H., Fujiwara R. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia // *Scientific reports*. – 2013. Vol. 3. – P. 2903.
176. Shogo J. Miyagi, Abby C. Collier. The development of UDP-Glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6 in the pediatric liver // *Drug metabolism and disposition*. – 2011. – Vol. 5(39). – P. 912-919.
177. Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D. Bilirubin-Induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid // *J. Hepatol.* - 2001. - Vol. 34. № 3. - P. 467–470.
178. Slusher T.M., Zipursky M., Bhutani M.. A global need for affordable neonatal jaundice technologies // *Seminars in perinatology*. – 2011. – Vol. 35. –P. 185–191.
179. Stanley I., Mei Chung, John K. et al. Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114 (1). P. 130–153.
180. Stevenson D.K., Fanaroff A.A., Maisels M.J. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 1 (108). P. 30-40.
181. Sticova E., Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications // *World journal of gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19 (38). P. 6398-6403.
182. Strassburg C.P., Strassburg A., Kneip S. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults // *Gut*. – 2002. Vol. 50. P. 259–265.
183. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2013. – Vol. 28(2). – P. 83-92.
184. Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects // *Current pharmaceutical design*. – 2009. Vol. 15. P. 2869–2883.
185. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases // *Frontiers in pharmacology*. - 2012. – Vol. 3. Article 55. P. 1-7.

186. Watchko J. F., Lin Z. , Clark R.H. et al. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates // *Pediatrics*. – 2009. – №5. Vol. 124. – P. 868-875.
187. Watchko J.F., Maisels M. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcomes // *Archives of disease in childhood*. – 2003. - Vol. 88(6). – P. F455–F458.
188. Wegiel B., Otterbein L.E. Go-green: the anti-inflammatory effects of biliverdin reductase // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1-9.
189. Wilson J.H.P., Sinaasappel M., Lotgering F.K., Langendonk J.G. Recommendations for pregnancies in patients with Crigler-Najjar syndrome // *JIMD reports*. – 2013. – Vol. 7. - P. 59-62.
190. Wong Y. K., Wood B.S. Relative roles of phototherapy and phenobarbitone in treatment of nonhaemolytic neonatal jaundice // *Archives of disease in childhood*. – 1973. – Vol. 48. P. 704-708.
191. Wyllie R., Hyams J., Kay M. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. – 2011. – 1123p.
192. Zaccaro C., Sweitzer S., Peppino S. et al. Role of cytochrome P450 1A2 in bilirubin degradation studies in Cyp1a2 (-/-) mutant mice // *Biochemical Pharmacology*. – 2001. – Vol. 61. - P. 843–849.
193. Zhang L., Liu W., Tanswell A.K., X Luo. The effects of bilirubin on evoked potentials and long-term potentiation in rat hippocampus in vivo // *Pediatric research*. - 2003. – Vol. 53. - P.939–944.
194. American academy of pediatrics. Clinical practice guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of gestation // *Pediatrics*. - 2004 - № 114. – P. 297-316.
195. An Evidence Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. Technical report / S. Ip [et al.]. Am. Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114 (1). P. 130–153.
196. *Avery's disease of the newborn*. 8th ed. Ed. by H. W. Taeusch, R. A. Ballard, C. A. Gleason. // Elsevier Inc. – 2005. P. 1633.

197. Canadian pediatric society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) – summary // *Pediatr Child Health*. – 2007. – Vol. 12(5). – P. 401-407.
198. *Current Pediatric diagnosis and treatment*. 13th ed. Ed. by W. W. Hay, J. R. Groothuis, A. R. Hayward et al. By Appleton & large. – 1997. – 1217.
199. *Manual of Neonatal Care*. 4th ed. Ed. by J. P. Cloherty, A. R. Stark. N.-Y.: Lippincott-Raven. – 1998. – 765.