

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

І. М. ЯЧНИК, Н. П. КАРПЕНКО, О. В. МЕТЛЕНКО, Р. В. РЕГОТУН, Є. Л. МАРКІН, Є. А. ЛИСЕНКО

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна/

Синдром жовтяниці в хірургії та інтенсивній терапії

Резюме

Стаття присвячена вивченню синдрому жовтяниці в педіатрії, особливостям класифікації, патогенезу та діагностики цієї патології. Наголошено, що при диференційній діагностиці слід визначити природу жовтяниці, встановити її належність до тієї чи іншої групи, а потім вже аналізувати клініко-лабораторні показники усередині групи.

Ключові слова: жовтяниця, білірубін, гепатоцити

Жовте забарвлення шкіри є добре видимою ознакою, яка привертає увагу не тільки лікарів, а й самого хворого та його оточення, тому діагностика синдрому жовтяниці не становить труднощів. Значно складніше визначити причину жовтяниці, адже вона трапляється при багатьох інфекційних та неінфекційних захворюваннях. Здійснювати диференційну діагностику з виділенням етіологічно значущого фактора найчастіше доводиться інфекціоністам, оскільки, виявивши у пацієнта жовтяницю, лікарі починають підозрювати насамперед вірусні гепатити.

Мета – вивчити синдром жовтяниці в педіатрії, розібрати патогенез та діагностику.

Матеріали і методи дослідження

Жовтяниця (з грецької *icterus*) – жовте забарвлення шкірних покривів і видимих слизових оболонок у результаті накопичення пігменту білірубину в сироватці крові та наступного його відкладання у тканинах унаслідок порушення динамічної рівноваги між швидкостями його утворення і виділення [1].

Нормальні показники загального білірубину сироватки крові становлять 3,4–20,4 мкмоль/л, непрямий (некон'югований, вільний) білірубін представлений значеннями до 16,5 мкмоль/л, прямий (кон'югований, зв'язаний) білірубін – від 0 до 5,1 мкмоль/л. Синдром жовтяниці можна визначити при об'єктивному огляді пацієнта при значеннях білірубину на рівні 40–70 мкмоль/л. Яскрава жовтяниця спостерігається при показниках вище 120 мкмоль/л [2, 3].

Причиною будь-якої жовтяниці є порушення рівноваги між утворенням і виділенням білірубину. Загальноприйнятою є патогенетична класифікація жовтяниць, запропонована А. Ф. Блюгер у 1968 р., згідно з якою виділяють жовтяницю надпечінкову (гемолітичну), печінкову і підпечінкову (механічну). Але необхідно брати до уваги, що «чисті форми» жовтяниці зазвичай не трапляються, оскільки при гемолітичній жовтяниці приєднується механічний компонент унаслідок згущення жовчі і закупорювання жовчних протоків; до механічної жовтяниці приєднується ураження клітин печінки, вона набуває характеру паренхіматозної тощо.

Загальною для всіх жовтяниць біохімічною ознакою є підвищення рівня білірубину в сироватці крові.

Основна частина білірубину утворюється із гему: 80 % при руйнуванні старіючих еритроцитів у клітинах ретикулоендотеліальної системи і 20 % – при руйнуванні інших гемопротеїнів. Спочатку гем перетворюється на білівердин (зелений пігмент), далі – на білірубін (помаранчевий колір). Цей нерозчинний у воді білірубін називають непрямим (некон'югованим, вільним) білірубіном. Він не проходить крізь нирковий фільтр і не потрапляє в сечу (гідрофобність), але він добре розчиняється в ліпідах, тому легко накопичується в жировій тканині (ліпофільність). Непрямий білірубін транспортується у плазмі у вигляді стійкої сполуки з альбуміном. Захоплення білірубину печінкою відбувається швидко, але без поглинання зв'язаного з ним альбуміну плазми. Непрямий білірубін у гепатоцитах зв'язується з глюкуроноювою кислотою з утворенням прямого (кон'югованого, зв'язаного) білірубину, що забезпечує його гідрофільність і може виділятися із сечею.

Прямий білірубін секретується в жовчні каналці разом з іншими складовими частинами жовчі і далі надходить у кишечник. У кишечнику під дією бактерійної флори відбувається декон'югація пігменту і поновлення його до різних сполук, які називаються стеркобіліногенами. Більша їх частина виділяється з хімусом, що надає випорожненням коричневого кольору. Частина білірубину (близько 20 %) і стеркобіліногену абсорбується в кишечнику, перетворюючись у крові на уробіліноген, повторно екскретується в жовч, а невелика частина виводиться із сечею. Також у нирках екскретується прямий білірубін, чим пояснюється темний колір сечі при печінковій (паренхіматозній) і підпечінковій жовтяниці, тоді як при надпечінковій жовтяниці білірубину у сечі немає, тож її колір не змінюється. В діагностиці жовтяниць необхідно оцінювати всі етапи руйнування і транспортування гемоглобіну: від руйнування еритроцитів до виділення білірубину з жовчю і нирками [4].

Іноді за жовтяницю приймають своєрідне жовтувато-помаранчеве забарвлення шкіри при збільшеному надходженні каротину з харчуванням. Це часто буває у дітей при надлишковому вживанні продуктів, до складу яких входить каротин, і соків із них (морква, гарбуз, апельсини, хурма та інші). При цьому шкіра

забарвлюється поступово, набуваючи жовтувато-помаранчевого відтінку. Особливо виділяється забарвлення на шкірі долонь, підшов, у ділянці підборіддя, навколо великих суглобів, при цьому склери не жовті. Розміри печінки не змінюються. Показники білірубину в нормі. Для виключення жовтяниці при такому стані достатньо уважно оглянути пацієнта і вивчити анамнез. Раціональне харчування приводить до відновлення нормального забарвлення шкіри [2, 5, 6].

При диференційній діагностиці слід визначити природу жовтяниці, встановити її належність до тієї чи іншої групи, а потім вже аналізувати клініко-лабораторні показники усередині групи.

Надпечінкова жовтяниця обумовлена надлишком утворення білірубину, який перевищує спроможність печінки до його виділення. Її часто називають «гемолітичною», оскільки в основі лежить патологічний гемоліз, пов'язаний зі скороченням тривалості життя еритроїдної клітини за рахунок її руйнування. Причинами розвитку є гемолітичні анемії (мембранопатії, гемоглобіно- і ферментопатії, автоімунна анемія), механічні гемолітичні анемії (ГВС, ДВЗ-синдром, синдром Машковця, ушкодження клапанів серця, укуси змії тощо), гемолітична хвороба новонароджених, переливання несумісної крові, отруєння гемолітичними отрутами, свинцем. Це захворювання об'єднує гемоліз еритроцитів, у зв'язку з чим підвищується рівень непрямого білірубину в крові, відзначається збільшення стеркобіліногену в хімусі і уробіліногену в сечі. Клінічно спостерігають різний ступінь жовтяничного забарвлення слизових оболонок і шкіри (насамперед змінюється колір склер), потемніння сечі (особливо характерне для внутрішньосудинного гемолізу), збільшення печінки і селезінки. Лабораторні ознаки – зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів, збільшення числа ретикулоцитів, концентрації непрямого білірубину (який рідко перевищує 3–5 норм), лактатдегідрогенази (ЛДГ), прискорення ШОЕ. Також досліджують осмотичну стійкість еритроцитів і оцінюють реакцію Кумбса. Активність печінковоклітинних ферментів не змінюється [7].

У дітей із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) уперше виявити гемолітичну анемію дозволяє прийом лікарських засобів (нітрофурану, налідиксова кислота, сульфаніаміди, препарати для лікування туберкульозу, аспірин, аскорбінова кислота, вітамін К, триметоприм та інші), які провокують розвиток гемолітичного кризи.

Іншими рідкісними причинами збільшення рівня непрямого білірубину з розвитком жовтяниці можуть бути великі гематоми, інфаркти різних органів, порушення зв'язування білірубину з альбуміном (при прийомі деяких лікарських препаратів).

Печінкова жовтяниця є найчисленнішою групою за можливіми причинами порушення білірубінового обміну і може бути обумовлена ізольованим або комбінованим порушенням захоплення, зв'язування (кон'югації) і виведення (екскреції) білірубину гепатоцитами. Підвищення рівня білірубину (прямої або непрямої фракції) залежить від того, яка функція гепатоцитів страждає. Але найчастіше при печінковій жовтяниці виявляють підвищення прямої фракції білірубину.

Порушення захоплення і зв'язування білірубину супроводжується підвищенням у крові рівня непрямого білірубину. Порушення виділення білірубину характеризується підвищенням рівня прямого (зв'язаного) білірубину і виділенням його із сечею. Часто при роз-

витку печінкової жовтяниці порушується не одна, а декілька функцій гепатоцита. Так, при гострих і хронічних гепатитах спостерігається порушення екскреції і частково – захоплення білірубину; порушення захоплення і кон'югації спостерігають при синдромах Жильбера, Кригlera–Надьяра тощо.

Більшість гострих, а також хронічних захворювань печінки, незважаючи на різні механізми ураження гепатоцитів, крім синдрому жовтяниці, можуть супроводжуватись розвитком синдрому цитолізу, що характеризується підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази; мезенхімально-запального синдрому (підвищення концентрації загального білка, β - і γ -глобулінів, IgA, IgG, IgM, зміна показників осадкових колоїдних проб). Розвиток холестатичного синдрому клінічно проявляється явною і тривалою жовтяницею, яка згодом набуває зеленуватого відтінку, значним збільшенням печінки у розмірах, свербіжем шкіри, стійкою прямою гіпербілірубінемією, підвищенням рівнів лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази (ГТП), холестерину, тригліцеридів.

У частини пацієнтів із захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів розвивається гостра печінкова недостатність – клінічний синдром, який супроводжується гострим некрозом клітин печінки, для якого характерні розвиток жовтяниці, зменшення розміру печінки, кома і лабораторні маркери гепатоцелюлярної недостатності; зниження рівня загального білка, альбумінів, протромбінового індексу, холінстерази, холестерину, фібриногену, сечовини, глюкози [5, 8–10].

Розвиток печінкових жовтяниць спостерігають при багатьох інфекційних захворюваннях і, насамперед, при вірусних гепатитах. На сьогодні відомо дев'ять самостійних нозологічних форм – це гепатити А, В, С, D, E, F, G, TT і SEN. Найкраще вивчені гепатити А, В, С, D, E. Діагностика гострих вірусних гепатитів починається зі знань епідеміологічного фону щодо гепатиту А у регіоні перебування. При зборі анамнезу необхідно уточнювати дані про виїзд в ендемічну місцевість щодо гепатиту А, наявність контакту з хворими на гепатит А, дані про трансфузії, оперативні втручання, ін'єкції, інструментальні обстеження, процедури гемодіалізу, стоматологічне лікування та інші маніпуляції (медичні і немедичні, пов'язані з ураженням шкіри і слизових оболонок); незахищені статеві та побутові контакти з хворими на гострі й хронічні форми вірусних гепатитів, носіями HBsAg, вживання ін'єкційних наркотиків за 6 місяців до захворювання.

Клінічні та лабораторні симптоми різних форм гострих вірусних гепатитів добре вивчені. Всі маніфестні форми гострих вірусних гепатитів об'єднує циклічний перебіг із послідовною зміною інкубаційного, переджовтяничного, жовтяничного періодів захворювання і періоду реконвалесценції. Жовтяничний період починається з появи жовтяниці різної інтенсивності, яка спочатку стає помітною на слизових оболонках, а далі – на шкірних покривах. Гепатомегалія і спленомегалія корелює зі ступенем тяжкості хвороби. Спленомегалія частіше реєструється у дітей раннього віку.

Прямий білірубін із крові фільтрується в сечу і починає визначатися у ній з кінця переджовтяничного періоду, паралельно з цим у сечі збільшується обсяг уробіліногену. У міру наростання внутрішньопечінкового блоку жовчовивідних шляхів рівень прямого

білірубін у сечі зростає, а уробіліногену – знижується. В період реконвалесценції спостерігається зворотна динаміка. Підтвердженням порушення білірубінного обміну (кон'югації і більшого ступеня екскреції) є приріст рівня загального білірубін у сироватці крові з переважанням прямої фракції, лужної фосфатази, ГТП і холестерину. Розвиток синдрому цитолізу з високим ступенем вірогідності підтверджує діагноз гострого гепатиту. При тяжких формах вірусних гепатитів може розвинути гепатоцелюлярна недостатність. У діагностиці вірусних гепатитів використовують ІФА і ПЛР-діагностику.

У 70 % випадків причиною розвитку хронічних гепатитів є гепатотропні віруси В, С, D і G. Синдром жовтяниці реєструється рідко. З переходом у цироз жовтяниці є постійною. Холестатичний синдром зі стійкою прямою гіпербілірубінемією в дитячій практиці трапляється рідко, як правило, в передпубертатному періоді [2, 5, 6, 8–10].

Паренхіматозний гепатит із розвитком жовтяниці може розвиватись при інфекційному мононуклеозі, лептоспірозі, ерсиніозних інфекціях, при парвовірусній і ентеровірусній інфекціях, туберкульозі, сифілісі, при глистяних інвазіях (токсокароз, ехінокоз, опісторхоз), лейшманіозі та інших. Особливістю прояву жовтяниці є поява її в пік захворювання на фоні синдрому інтоксикації і специфічних для такого захворювання ураження органів і систем, розвиток гепато- або гепатоспленомегалії. Безжовтяничні варіанти гепатитів реєструються при вказаних захворюваннях значно частіше.

Синдром жовтяниці як прояв паренхіматозного гепатиту може бути при сепсисі. Жовтяниці як правило помірна і не відповідає значній тяжкості інфекційного процесу. Септичні форми захворювання як самостійні клінічні форми, характерні для лістеріозу (включно з уродженням), сальмонельозу, черевного тифу. Частіше вони трапляються у дітей перших трьох років життя або імунокомпрометованих пацієнтів [5, 6, 11, 12].

Ураження печінки можуть викликати майже всі герпесвіруси (HHV-1 – HHV-7), але гепатотропна дія доведена у HHV-4 (Епштейна–Барр вірус), HHV-5 (цитомегаловірус), HHV-6. Розвиток синдрому жовтяниці при цьому характерний як при гострих, так і при гепатитах із хронічним перебігом. Клінічні прояви і лабораторні показники принципово не відрізнялися від таких же при вірусних гепатитах у дітей загалом. Гепатит при цьому може розвиватись не тільки в імунокомпрометованих пацієнтів у рамках генералізованих форм захворювання, а й в імунокомпетентних як самостійна клінічна форма. При цьому трапляються вроджені та набуті форми гепатитів. Спектр герпесіндукованих уражень печінки досить широкий: від безсимптомного гепатиту (гострий і хронічний) до фульмінантних форм, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

У всіх дітей із вродженим ЦМВ-гепатитом ураження печінки поєднується зі зміною інших органів і систем, серед яких найчастіше трапляється ураження жовчовивідних проток із формуванням вади розвитку (атрезії і кісти). При ЦМВ-гепатиті закономірний розвиток синдрому холестазу. Вроджений ЦМВ-гепатит у 1/3 пацієнтів призводить до розвитку цирозу печінки. Поява жовтяниці при ЦМВ-інфекції може бути пов'язана також із підвищеним гемолізом еритроцитів [5, 12–14].

Автоімунний гепатит характеризується широким спектром клінічних проявів – від безсимптомних до тяжкого з наявністю позапечінкових проявів (автоімунний тиреоїдит, виразковий коліт, гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенія тощо) або без них. Автоімунний гепатит може мати гострий перебіг, що нагадує гострий гепатит. Жовтяниці при різних варіантах початку захворювання може проявитись в різні строки і мати різну інтенсивність. У всіх пацієнтів відзначається гепато- або гепатоспленомегалія. В гемограмі спостерігають прискорену ШОЕ, помірну тромбоцитопенію, рідше – лейкопенію і анемію, також слід звернути увагу на підвищення рівня γ -глобуліну, IgG. Діагностика ґрунтується на виявленні автоантитіл до клітин гладкої мускулатури, антинуклеарних, антимітохондріальних антитіл [15].

Пігментні гепатози також перебігають із розвитком жовтяниці, передусім за рахунок підвищення рівня непрямої фракції (синдром Крігlera–Найяра, Жильбера), або обох фракцій (Ротора і Дабіна–Джонсона) без суттєвого підвищення рівня трансфераз. Відзначається незначне збільшення печінки, можуть бути прояви астеносенесцентного і диспепсичного синдромів.

Найчастіше із вивчених пігментних гепатозів трапляється синдром Жильбера. У пацієнтів спостерігається набутий частковий дефект захоплення і кон'югації непрямого білірубін. Жовтяниці різної інтенсивності: від субіктеричності склер до жовтяничного забарвлення шкірних покривів з періодичним його підсиленням. Лабораторні показники характеризуються підвищенням рівня непрямого білірубін, нормальним або субнормальним рівнем печінкових ферментів. Частіше зазнають ураження хлопчики в передпубертатний та пубертатний періоди.

Синдром Дабіна–Джонсона може проявитись у будь-якому віці. В основі розвитку цього синдрому лежить дефект транспорту прямого білірубін у просвіт жовчних каналців. Періодично з'являється жовтяниці, її прояви слабкі або помірні. Синдром Крігlera–Найяра може бути двох типів. При першому типі реєструється повний дефект кон'югації білірубін і підвищення рівня непрямого білірубін до 300–850 мкмоль/л. Проявляється в перші години і в перші дні після народження різкою жовтяницею і тяжкими неврологічними порушеннями внаслідок білірубінної енцефалопатії. Може відзначатися активність амінотрансфераз. Більш доброякісний – другий тип цього синдрому. В основі цього варіанту лежить недостатність глюкуронілтрансферазної системи. Захворювання починається на першому році життя і перебігає без ураження центральної нервової системи. Синдром Ротора вперше проявляється в дитячому віці. В основі розвитку цього синдрому лежить поєднання дефектів екскреції і захоплення білірубін. В сироватці крові виявляють 3–6-разове збільшення рівня загального білірубін, який на 50 % і більше представлений прямою фракцією. Сеча темна за рахунок прямого білірубін. До пігментних гепатозів належать синдром Мейленграхта і синдром Калька, які дуже нагадують синдром Жильбера. В першому випадку характерна переїмжна гіпербілірубінемія в період статевого дозрівання, а в другому – непряма гіпербілірубінемія після гострого вірусного гепатиту [2, 4, 6].

Синдром жовтяниці може розвиватись при первинному склерозивному холангіті за рахунок холестазу, а також при вродженому фіброзі печінки у випадку розвитку холангіту [16–18].

Токсичне ураження печінки та ураження печінки лікарськими препаратами. Гепатотоксичні речовини можуть викликати гостре, підгостре і хронічне ураження печінки з широким спектром клінічних синдромів і морфологічних змін, із можливим розвитком гепатиту і цирозу. Клінічні прояви будуть визначатися індивідуальною чутливістю організму до діючих речовин, дозою препарату, тривалістю дії.

Гепатотоксичну дію мають хлоровані вуглеводи і нафталіни, дефеніли, бензол і його похідні, метали і металоїди (свинець, ртуть, золото, марганець, миш'як, фосфор). Природні гепатотропні отрути входять до складу різних грибів роду *Amanita* (біла поганка, строчки). Для токсичних гепатитів, крім синдрому цитолізу, характерний розвиток гострої печінкової недостатності. Прояви жовтяниці досягають максимуму зазвичай до 5–8-ї доби. Закономірний розвиток енцефалопатії, диспепсичного, геморагічного синдромів. Також можуть бути діагностовані синдром шунтування печінки (підвищення концентрації у крові аміаку, фенолу та інших) і холеста-тичний синдром.

До числа найширше застосовуваних препаратів із можливим ураженням печінки лікарською речовиною належать протитуберкульозні, нестероїдні протизапальні, протисудомні препарати, нейролептики, антидепресанти, речовини для наркозу. Ураження печінки лікарськими речовинами може починатися як гострий гепатит із синдромом жовтяниці, набувати затяжного перебігу і прогресувати до цирозу. Клінічно і біохімічно їх складно відрізнити від ураження печінки іншою етіологією. Переважно спостерігається розвиток безжовтяничних форм гепатитів. Фулмінантна недостатність печінки описана при використанні понад 40 препаратів, у тому числі парацетамолу й інших нестероїдних протизапальних засобів, а також ізоніазиду і вальпроєвої кислоти. Розвиток холеста-тичного синдрому характерний при використанні цефалоспоринів III покоління, макролідів. Гепатотоксична дія препаратів реалізується в інтервалі від 5 до 90 днів. Підтвердженням ураження печінки лікарськими речовинами є зниження активності печінкових ферментів на 50 % в період від 8 до 30 днів після відміни препарату.

Гіпербілірубінемія і синдром жовтяниці не характерні для гострої жирової дегенерації печінки при синдромі Рея (Рейє) [2, 6, 19, 20].

Кінцевою стадією розвитку деяких захворювань є цироз печінки. Поліетіологічність захворювання зумовлена багатогранністю причинних факторів – це хронічні вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, муковісцидоз, набуті хвороби обміну, аномалії розвитку жовчовивідних шляхів та інші. В 10–35 % випадків розвивається первинний міліарний цироз печінки. Жовтяниця на початковій стадії цирозу слабка, може мати рецидивний характер, потім вона підсилюється. В сироватці крові гіпербілірубінемія пов'язана з підвищенням прямої фракції, в подальшому відбувається наростання непрямої. Характерний розвиток синдрому портальної гіпертензії, астеновегетативного, диспепсичного, геморагічного, гепатолієнального синдромів, позапечінкових знаків, відставання у фізичному розвитку, енцефалопатії. Біохімічні маркери: синдром цитолізу, гепатоцелюлярна недостатність, мезенхімально-запальні синдроми [2, 5].

Підпечінкова або механічна (обтураційна) жовтяниця розвивається при виникненні внутрішніх або зовнішніх перешкод для жовчовиділення в дванадцятипалу кишку, насправді є холеста-тичною (камні жовчних проток, пухлини, паразити та інше). Провідним

механізмом при цьому є порушення екскреції білірубину. Незалежно від причини їх розвитку симптоми холестази будуть провідними, а синдрому цитолізу може не бути або він буде мінімальним. Залежно від рівня ураження гепатобілярної системи виділяють захворювання, які проявляються позапечінковим і внутрішньопечінковим холестазом. Диференційна діагностика між ними ґрунтується на поєднанні трьох ознак: стійкості ахолії хімусу, рівня ГТПП крові та ультразвукової візуалізації жовчного міхура натще.

При диференційній діагностиці з печінковими жовтяницями необхідно звернути увагу на відсутність симптомів інтоксикації, які передували жовтяниці, наявність сильного або нападаподібного болю, можливий хвилеподібний характер жовтяниці (при жовчочкам'яній хворобі), на можливу асиметрію, збільшення печінки або її горбистість з відсутністю болювого синдрому (при пухлинах), відсутність спленомегалії. Велике значення мають інструментальні методи дослідження. Гельмінтози, як правило, призводять до розвитку механічної жовтяниці за рахунок паразитування в жовчних протоках і жовчному міхурі (фасціольоз, клонорхоз, опісторхоз), за рахунок проникнення дорослих видів аскарид у жовчовивідні протоки (аскаридоз), у результаті утворення кісти печінки в личинковій стадії ехінококозу. Характерний поступовий початок захворювання, можливий розвиток синдрому екзантеми, значна еозінофілія. В діагностиці допомагає мікроскопія хімусу і дуоденальної вмісту, серологічні методи [2, 3, 6].

Окремо треба зупинитись на жовтяницях неонатального періоду. Гіпербілірубінемія найчастіше трапляється в новонароджених. Механізм розвитку гіпербілірубінемії може бути різним. Неонатальна жовтяниця частіше має фізіологічний характер, але може бути симптомом захворювання. Транзиторне підвищення концентрації білірубину в крові у перші 3–4 доби після народження відзначається практично у всіх новонароджених дітей. Приблизно у половини доношених і більшості недоношених це супроводжується розвитком жовтяниці. Візуальна поява жовтяниці у новонародженого відзначається при концентрації білірубину від 68 до 137 мкмоль/л.

Важливою задачею є розпізнання фізіологічних особливостей і патологічних порушень білірубінового обміну.

Фізіологічна жовтяниця обумовлена транзиторним підвищенням концентрації білірубину у крові. Клінічні прояви: жовтяниця стає видимою протягом 24–36 годин після народження, підвищується протягом перших 3–4 днів життя, починає знижуватись з кінця першого тижня життя, зникає на другому–третьому тижні життя. Шкірні покриви мають помаранчевий відтінок, загальний стан дитини задовільний, розміри печінки і селезінки в нормі, звичайний колір калу й сечі. Лабораторні показники: максимальна концентрація загального білірубину за рахунок непрямої фракції реєструється на 3–4-у добу; показники гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів не змінюються.

До патологічних жовтяниць новонароджених належать будь-які відхилення від «нормального перебігу» фізіологічної жовтяниці: більш рання (до 24 годин життя) або більш пізня (після 3–4 діб) її поява, тривале збереження (більше 3 тижнів), «хвилеподібний» перебіг, блідість або зеленуватий відтінок шкіри, погіршення загального стану дитини на фоні прогресування наростання жовтяниці, темний колір сечі або знебарвлений кал, збільшення кон-

центрації загального білірубину в крові (більше 256 мкмоль/л у доношених і більше 171 мкмоль/л у недоношених). Відносно зростання прямої фракції білірубину також повинно розглядатися як ознака патології.

Основною причиною гемолітичної жовтяниці у новонародженого є посилений гемоліз еритроцитів. Жовтяниця може почати розвиватися уже в перші години життя (в перші 24 години після народження); зростає протягом перших 3–5 днів життя; починає згасати з кінця першого – на початку другого тижня життя; зникає до кінця третього тижня життя; загальний стан дитини залежить від ступеня гемолізу і гіпербілірубінемії; в перші години і дні життя, як правило відзначається збільшення розмірів печінки і селезінки; колір калу і сечі зазвичай нормальний. Лабораторні зміни будуть загальними для групи надпечінкових жовтяниць, а також позитивна пряма проба Кумбса (при ГХН за резус-фактором). Для набутих гемолітичних жовтяниць характерний повільніший темп (після 24 годин життя) появи вищеперерахованих клінічних і лабораторних ознак. Великі гематоми (в тому числі кефалогематоми) і масивні крововиливи в період новонародженості також можуть стати причиною значної непрямой гіпербілірубінемії. Найнебезпечніше ускладнення непрямой гіпербілірубінемії в період новонародженості – розвиток нейротоксичного ефекту («ядерна жовтяниця»), призводить до тяжкого неврологічного порушення. Найчастіше спостерігається розвиток кон'югаційних жовтяниць, зумовлених порушенням кон'югації білірубину в гепатоцитах. До них належить жовтяниця умовно здорових недоношених і незрілих новонароджених дітей, жовтяниця при діабетичній фетопатії та вродженому гіпотиреозі, при високій кишковій непрохідності та інших станах. Клінічні особливості цих жовтяниць: поява не раніше 24 годин після народження, наростання клінічної симптоматики після 4 днів життя, відсутність згасання до кінця 3-го тижня життя. Шкірні покриви мають помаранчевий відтінок, немає збільшення розмірів печінки і селезінки; звичайний колір калу і сечі. Загальний білірубін крові підвищується за рахунок непрямой фракції [21, 22].

Жовтяниця природного годування. Жовтяниця від складу грудного молока була описана A. Newman і S. Gross в 1963 році, а також I. Arias, L. Gartner, S. Seiffter і M. Furman в 1964 році, хоча її опис трапляється ще в XIX столітті в працях німецького лікаря Фрідріха Теодора Фрерихса. Причини можуть бути різними (незвичайний метаболіт прогестерону pregnane-3 (альфа), 20 (бета)-diol, який пригнічує печінкову глюкуронілтрансферазу, перешкоджаючи кон'югації білірубину; висока концентрація вільних жирних кислот, які зв'язують глюкуронову кислоту та інші похідні. Але в останні роки доведено, що жовтяниця природного годування є генетично детермінованим станом (аллель UGT1A1*6). Це нормальний фізіологічний стан для немовлят, які перебувають на природному вигодовуванні. Як правило, максимальний рівень білірубину не перевищує 250 мкмоль/л (рідко може досягнути 425 мкмоль/л) за рахунок непрямой фракції. Якщо природне годування на короткий період не здійснюється, рівень білірубину різко падає і після поновлення годування грудьми не перевищує 80–85 мкмоль/л з повною нормалізацією до 3-го тижня життя. Важливо, що рівень білірубину у всіх немовлят на природному вигодовуванні завжди стабілізується до нормальних цифр. Якщо ж відзначається персистування жовтяниці протягом 3 і більше місяців життя, слід поміркувати про інший етіологічний варіант жовтяниці [4, 22].

До групи печінкових жовтяниць з порушенням кон'югації і екскреції білірубину у новонароджених належать інфекційні й токсичні ураження печінки, рідше трапляються метаболічні й ендокринні порушення. Етіологічними факторами інфекційного гепатиту є віруси (ЦМВ та інші герпесвіруси, віруси краснухи, Коксакі, гепатиту В, С), бактерії (лістерії, хламідіофіли, збудники сифілісу, туберкульозу та інших захворювань), паразити (токсоплазми), умовно-патогенні мікроорганізми (при сепсисі). Клінічна картина жовтяниці включає ряд загальних ознак: діти часто народжуються недоношеними або незрілими із затримкою внутрішньоутробного розвитку, маловагові для терміну гестації. Особливостями цих жовтяниць є включення в патологічний процес інших органів і систем з розвитком характерного для тієї чи іншої інфекції метаболічного або ендокринного порушення. Жовтяниця з'являється рано і має хвилеподібний характер. У цьому випадку буде відзначатися збільшення печінки і селезінки, раннє приєднання геморагічного синдрому, непостійний характер ахолії хімусу, темно-жовта сеча, біохімічний синдром холестазу, цитолізу, порушення синтетичної функції печінки [21].

Механічні жовтяниці – гіпербілірубінемія за рахунок порушення екскреції білірубину в кишечник. Найчастішою причиною порушення відтоку жовчі у новонароджених є невідповідність між підвищеною продукцією білірубину, жовчних кислот та інших компонентів жовчі, а також обмеженою здатністю до їх виведення з організму. В основі цих змін лежать вікові особливості, які є в більшості випадків зворотними і тому позначені терміном «транзиторний неонатальний холестаз».

Іншою статистично значущою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є біліарна атрезія. Біліарну атрезію вважають головним показником для трансплантації печінки, але важливішу роль у загальному стані дитини відіграють своєчасна портоентеростомія за Kasai (операція портоентеростомія була запропонована японським хірургом Morio Kasai в 50-х роках XX століття). Захворювання характеризується прогресивною склерозивною холангіопатією, яка призводить до повної обструкції екстрапечінкового міліарного тракту і ранньої смертності. Для синдромальної форми біліарної атрезії характерне поєднання з різними вродженими аномаліями розвитку (поліспленією, аспленією, транспозицією внутрішніх органів, інтестинальною мальотацією та іншими вадами). При несиндромальній формі біліарної атрезії інші аномалії розвитку відсутні. Близько 25 % дітей з біліарною атрезією мають поодинокі або множинні інтрапечінкові кісти. Згущення жовчі може бути ускладненням гемолітичної хвороби новонароджених [21, 22].

Ураження печінки закономірно відзначається практично при всіх набутих хворобах обміну речовин – це група захворювань, що виникають у результаті структурних порушень генів, які відповідають за синтез різноманітних функціональних білків. Найчастіше ці хвороби обумовлені якісним або кількісним дефектом ферментів (цитоплазматичних, лізосомних, пероксисомних) або транспортних білків, у результаті чого в більшості випадків відбувається накопичення речовин, які порушують функції ряду органів і систем, що проявляється полісистемністю і прогресивним перебігом. Традиційно набуті хвороби обміну речовин поділяються на порушення обміну вуглеводів, амінокислот, органічних кислот, ліпідів, металів.

Можна виділити деякі загальні клініко-лабораторні синдроми при метаболічних хворобах печінки: жовтяниця, гепатомегалія, сплено-мегалія, синдром цитолізу, синдром холестаза. Хвороби обміну можуть проявлятися в будь-якому віці. При дебюті в ранньому дитячому віці характерна затримка психомоторного і фізичного розвитку, судомний синдром, порушення кістково-м'язової системи. Хвороби накопичення з початком у пізнішому віці можуть проявлятися клініко-лабораторними ознаками хронічного гепатиту, цирозу печінки, зниженням здатності до навчання, м'язовою слабкістю, болючими спазмами м'язів, утрудненням під час ходи, порушеннями психіки і поведінки. Під час діагностики також слід враховувати біохімічні порушення: кетоацидоз, гіпоглікемію, гіперамоніємію, диспротейнемію. Синдром жовтяниці може проявлятися в різних стадіях розвитку захворювання і бути обумовленим холестазом, гострою печінковою недостатністю або цирозом. Найчастіше ураження печінки з розвитком жовтяниці при набутих метаболічних хворобах печінки викликають лізосомні хвороби (хвороба Гоше, Німана-Піка типу С), хвороби метаболізму металів (набутий гемохроматоз 1 типу, хвороба Вільсона), порушення метаболізму вуглеводів (хвороби накопичення глікогену I, III, IV, VI, IX типів, непереносність фруктози), порушення амінокислотного обміну (набута тирозинемія I типу), набуті хвороби обміну, які перебігають із синдромом холестаза (синдром Алажилла, прогресивний сімейний внутрішньоклітинний холестаза), а також дефіцит альфа-1-антитрипсину [23, 24].

Висновки

Жовтяниця у дітей – це поліетіологічний синдром, який виникає в результаті порушення пігментного обміну в дітей різного віку. Інтерпретація клініко-лабораторних даних і встановлення діагнозу нерідко викликає труднощі у лікарів, оскільки синдром жовтяниці є міждисциплінарною проблемою.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Summary

Jaundice syndrome in surgery and intensive care

I. M. Yachnyk, N. P. Karpenko, O. V. Metlenko, R. V. Rehotun, E. L. Markin, E. A. Lysenko

P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the study of jaundice syndrome in pediatrics, features of classification, pathogenesis and diagnosis of this pathology. It is emphasized that during differential diagnosis, the nature of jaundice should be determined, its belonging to one or another group should be established, and then the clinical and laboratory indicators within the group should be analyzed.

Key words: jaundice, bilirubin, hepatocytes

Список використаної літератури

1. Torre D. M. Kochar's Clinical Medicine for Students / D. M. Torre, G. C. Lamb, R. M. Schapira. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 101.
2. Bassari R. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment / R. Bassari, J. B. Koea // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – No. 21 (5). – P. 1404–1413.
3. Racha Khalaf, Claudia Phen, Sara Karjoo and Michael Wilsey. Cholestasis beyond the neonatal and Infancy Periods // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Netr.* – 2016. – No. 19 (1). – P. 1–11.
4. Inherited Disorders of Bilirubin Clearance / Naureen Memon, Barry Weinberger, Thomas Hegyl, Lauren M Aleksunes // *Pediatr. Res.* – 2016. – No. 79 (3). – P. 378–386.
5. Al – Tubaikh, Jarrah Ali. 2017. *Internal Medicine.*
6. Kaplan M. Hereditary Contribution to Neonatal Hyperbilirubinemia / M. Kaplan, C. Hammerman // *Fetal and Neonatal Physiology.* Elsevier. – 2017. – P. 933–942.
7. Maisels M. J. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge / M. J. Maisels // *CMAJ.* – 2015. – No. 187 (5). – P. 335–43.
8. Winger J., Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Primary Care.* – 2011. – No. 38 (3). – P. 469–82.
9. Joseph Abel, Samant Hrishikesh. 2022. *Jaundice.* Stat Pearls, Treasure Island.
10. The Lecturio Medical Concept Library. Retrieved 27 July 2021.
11. Kalakonda Aditya, Jenkins Bianca A, John Savio. 2022. *Physiology, Bilirubin.* Stat Pearls, Treasure Island.
12. Tripathi Nishant, Jialal Ishwarlal. 2022. *Conjugated Hyperbilirubinemia.* Stat Pearls, Treasure Island
13. Tholey Danielle. January 2023. *Jaundice.* Merck Manual.
14. Bilirubin Metabolism – an overview. Science Direct Topics. www.sciencedirect.com. Retrieved 23 April 2022.
15. CDC – Liver Flukes. www.cdc.gov. 18 April 2019. Retrieved 5 June 2020.
16. Pashankar D., Schreiber R.A. July 2001. *Jaundice in older children and adolescents.* *Pediatrics in Review.* – No. 22 (7). – P. 219–226.
17. Jagadisan B. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate? / B. Jagadisan, A. Srivastava // *Indian J. Pediatr.* – 2016. – No. 83 (11). – P. 1311–1320.
18. Eleonora Druve Taraves Priamry sclerosing cholangitis in children and adolescents. // *Arq. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 54. – No. 4.
19. Farwell G.G. The clinicopathological spectrum of drug – induced liver dises. Drug – induced liver diseases / G. G. Farwell // Churchill Livingstone. – 1994. – P. 101.
20. Berthelot P. 18 January 2018. *Physiology and Disorders of Human Bilirubin Metabolism* / P. Berthelot, Ph. Duvaldestin, J. Fevery // *Bilirubin,* CDC Press. P. 173–214.
21. Mathew K. G. *Medicine: Prep Manual for Undergraduates / Mathew K.G.* // Elsevier India. – 2008. – P. 296–297.
22. Hall J.E., Guyton A.C. 2011. *Textbook of Medical Physiology.* Saunders/Elsevier. – P. 841.
23. Beckingham I. J. 2001. *ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system.* Investigation of liver and biliary disease / I. J. Beckingham, S. D. Ryder // *BMJ.* – No. 322 (7277). – P. 33–36.
24. *Liver Function Tests.* Medline Plus // US National Library of Medicine. Retrieved 16, 2021.