

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

І. М. ЯЧНИК^{1,3}, Н. П. КАРПЕНКО³, О. В. МЕТЛЕНКО^{2,3}, Р. В. РЕГОТУН³, Є. Л. МАРКІН³, Є. А. ЛИСЕНКО³¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна/

Синдром жовтяниці в хірургії та інтенсивній терапії

Резюме

Жовтяниця (лат. Icterus) – жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок, викликане підвищеним вмістом білірубину в крові, тканинах і сечі. Жовтяниця – це симптомокомплекс, що характеризується жовтяничним забарвленням шкіри та слизових оболонок, спричиненим накопиченням білірубину в тканинах і крові. Стаття присвячена вивченню синдрому жовтяниці в педіатрії, її патогенезу та діагностики.

Ключові слова: жовтяниця, білірубін, гепатит

Жовтяничне забарвлення шкіри є добре видимою ознакою, що привертає увагу не тільки лікарів, а й самого хворого і його оточення. Значно складніше визначити причину жовтяниці, адже вона трапляється при багатьох інфекційних та неінфекційних захворюваннях. Проводити диференційну діагностику з виділенням етіологічно значимого фактора найчастіше доводиться інфекціоністам, оскільки виявивши у пацієнта жовтяницю лікарі починають міркувати насамперед про вірусні гепатити.

Стаття присвячена вивченню синдрому жовтяниці в педіатрії, її патогенезу та діагностики.

Матеріал і методи дослідження

Жовтяниця (з грецької icterus) – жовте забарвлення шкірного покриву і видимих слизових оболонок в результаті накопичення пігменту білірубину в сироватці крові і наступного його відкладання в тканинах унаслідок порушення динамічної рівноваги між швидкістю його утворення і виділення [1].

Нормальні показники загального білірубину сироватки крові складають 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. Яскраво виражена жовтяниця супроводжується показниками вище 120 мкмоль/л [2, 3].

Причиною будь-якої жовтяниці є порушення рівноваги між утворенням і виділенням білірубину. На сьогодні загальноприйнята патогенетична класифікація жовтяниць, запропонована А. Ф. Блюгером у 1968 р., згідно з якою виділяють жовтяницю надпечінкову (гемолітичну), печінкову і підпечінкову (механічну). Але необхідно брати до уваги, що «чистих форм» жовтяниці зазвичай не буває – при гемолітичній жовтяниці приєднується механічний компонент унаслідок згущення жовчі і закупорювання жовчних проток; до механічної жовтяниці приєднується ураження клітин

печінки, і вона набуває характеру паренхіматозної тощо. Загальною для всіх жовтяниць біохімічною ознакою є підвищення рівня білірубину в сироватці крові.

Основна частина білірубину утворюється з 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). Він не проходить нирковий фільтр і не потрапляє в сечу (гідрофобність), але він добре розчиняється в ліпідах, тому легко накопичується в жировій тканині (ліпофільність). Непрямий білірубін транспортується в плазмі у вигляді тісної сполуки з альбуміном. Захоплення білірубину печінкою відбувається швидко, але без поглинання зв'язаного з ним альбуміну плазми. Непрямий білірубін у гепатоцитах з'єднується з глюкуроновою кислотою з утворенням прямого (кон'югованого, зв'язаного) білірубину, що забезпечує його гідрофільність, і може виділятися з сечею.

Прямий білірубін секретується в жовчні каналці, разом з іншими складовими частинами жовчі, і далі надходить у кишечник. В кишечнику під дією бактеріальної флори відбувається декон'югація пігмента і поновлення його до різних сполук, які називаються стеркобіліногенами. Більша їх частина виділяється з хімузом, надаючи випорожненням коричневого кольору. Частина білірубину (близько 20 %) і стеркобіліногену абсорбується в кишечнику, перетворюючись в крові в уробіліноген, повторно екскретується в жовч, а невелика частина виводиться з сечею. Також у нирках екскретується прямий білірубін, чим пояснюється темний колір сечі при печінковій (паренхіматозній) і підпечінковій жовтяницях, тоді як при надпечінковій жовтяниці білірубін у сечі відсутній і колір сечі не змінюється. При 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 трапляється у дітей при надлишковому

споживанні продуктів, до складу яких входить каротин, і соків із них (морква, гарбуз, апельсини, хурма та інші). При цьому забарвлення шкіри наростає поступово, колір шкіри жовтувато-помаранчевий. 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, її належність до тієї чи іншої групи, а потім вже проводити аналіз клініко-лабораторних показників усередині групи.

Надпечінкова жовтяниця обумовлена надлишком утворення білірубину, який перевищує здатність печінки до його виділення. Її часто називають гемолітичною, адже в основі лежить патологічний гемоліз, пов'язаний зі скороченням життя еритроїдної клітини за рахунок її руйнування. Причинами розвитку є гемолітичні анемії (мембранопатії, гемоглобіно- і ферментопатії, аутоімунна анемія), механічні гемолітичні анемії (ГУС, ДВЗ-синдром, синдром Машковца, ушкодження клапанів серця, укуси змії та інші), 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, відмічається збільшення стеркобіліногену в хімусі і уробіліногену в сечі. Клінічно спостерігається різний ступінь жовтяничного забарвлення слизових і шкіри (передусім змінюється колір склер), потемніння сечі (особливо характерне для внутрішньосудинного гемолізу), збільшення печінки і селезінки. Лабораторні ознаки – зниження гемоглобіну, еритроцитів, збільшення числа ретикулоцитів, концентрації непрямого білірубину (який рідко перевищує 3–5 норм), лактатдегідрогенази (ЛДГ), прискорення ШОЕ. Також проводять дослідження осмотичної стійкості еритроцитів і оцінюють реакцію Кумбса. Активність печінковоклітинних ферментів не змінюється [7].

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

Іншими рідкісними причинами збільшення 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 можливими причинами порушення білірубінового обміну і може бути обумовлена ізольованим або комбінованим порушенням захоплення, зв'язування (кон'югації) і виведення (екскреції) білірубину гепатоцитами. Підвищення білірубину (прямої або непрямої фракції) залежить від того, яка функція гепатоцита страждає. Але найчастіше при печінковій жовтяниці відмічається підвищення прямої фракції білірубину.

Порушення захоплення й зв'язування білірубину супроводжуються підвищенням у крові непрямого білірубину. Порушення виді-

лення білірубину характеризується підвищенням рівня прямого (зв'язаного) білірубину і виділенням його з сечею. Часто при розвитку 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 спостерігається при синдромах Жильбера, Криглера – Надьєра тощо.

Більшість гострих, а також хронічних захворювань печінки, не дивлячись на різні механізми ураження гепатоцита, крім синдрому жовтяниці, можуть супроводжуватися розвитком синдрому цитолізу, що характеризується підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази; мезенхімально-запального синдрому (підвищення концентрації загального білка, β - і γ -глобулінів, Ig A, Ig G, Ig M, зміна показників осадкових колоїдних проб). Розвиток холестатичного синдрому клінічно проявляється явною і тривалою жовтяницею, яка згодом набуває зеленуватого відтінку, значним збільшенням розмірів печінки, свербіжем шкіри, стійкою прямою гіпербілірубінемією, підвищенням рівня лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, холестерину, тригліцеридів.

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

Розвиток печінкових жовтяниць спостерігається 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. Найбільше вивчені гепатити А, В, С, D, E. Діагностика гострих вірусних гепатитів починається зі знань епідеміологічного фону щодо вірусного гепатиту А в регіоні перебування. При зборі анамнезу необхідно уточнювати дані про виїзд у місцевість, ендемічну по вірусному гепатиту А, наявність контакту з хворими на вірусний гепатит А, дані про трансфузії, оперативні втручання, ін'єкції, інструментальні обстеження, процедури гемодіалізу, стоматологічне лікування та інші маніпуляції (медичні та немедичні, пов'язані з ураженням шкіри і слизових); незахищені статеві та побутові контакти з хворими на гострі й хронічні форми вірусних гепатитів, носіями HBsAg, споживання 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 передусім стає помітною на слизових, а далі – на шкірних покривах. Гепатомегалія і спленомегалія корелюють зі ступенем тяжкості хвороби. Спленомегалія частіше реєструється у дітей раннього віку.

Прямий білірубін із крові фільтрується в сечу і починає визначатися в сечі з кінця переджовтяничного періоду, паралельно з цим у сечі збільшується обсяг уробіліногену. В міру наростання

внутрішньопечінкового блоку жовчовивідних шляхів обсяг прямого білірубину в сечі зростає, а уробіліногену – знижується. В періоді реконвалесценції спостерігається зворотна динаміка. Підтвердженням порушення білірубінового обміну (кон'югації і більшого ступеня екскреції) є приріст рівня загального білірубину в сироватці крові з переважанням прямої фракції, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази (ГТПП) і холестерину. Розвиток синдрому цитолізу з високом ступенем вірогідності підтверджує діагноз гострого гепатиту. При тяжких формах вірусних гепатитів може розвинути гепатоцелюлярна недостатність. В 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 жовтяниця стає 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 виникати при інфекційному мононуклеозі, лептоспірозі, ієрсініозних інфекціях, при парвовірусній та ентеровірусній інфекціях, туберкульозі, сифілісі, при глистних інвазіях (токсокароз, ехінокоз, опісторхоз), лейшманіозі та інших. Особливістю прояву жовтяниці є поява її в пік захворювання на фоні синдрому інтоксикації і специфічних для даного захворювання ураження органів і систем, розвиток гепатомегалії або гепатоспленомегалії. Безжовтяничні варіанти гепатитів реєструються при вказаних захворюваннях значно частіше.

Синдром жовтяниці як прояв паренхіматозного гепатиту може бути при сепсисі. Жовтяниця, як правило, помірна, і не відповідає різко вираженій тяжкості інфекційного процесу. Септичні форми захворювання як самостійні клінічні форми характерні для лістеріозу (включно з природженим), 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. При цьому характерний розвиток синдрому жовтяниці, як для гострих, так і для гепатитів з хронічним перебігом. Клінічні прояви і лабораторні показники принципово не відрізнялися від таких же при вірусних гепатитах у дітей в цілому. 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 бувають природжені й набуті форми гепатитів. Спектр герпес-індукованих уражень печінки досить широкий: від безсимптомного гепатиту (гострий і хронічний) до фульмінантних форм, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

У всіх дітей із природженим ЦМВ-гепатитом ураження печінки поєднується зі змінами зі сторони 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. Природжений ЦМВ-гепатит у третини 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 безсимптомного 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. Жовтяниця при різних варіантах початку захворювання може проявитися в різні строки і бути різною за інтенсивністю. В усіх пацієнтів відмічається гепатомегалія або гепатоспленомегалія. В гемограмі спостерігаються прискорена ШОЕ, помірна тромбоцитопенія, рідше лейкопенія і анемія, також слід звернути увагу на підвищення 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 непрямой фракції (синдром Кригlera – Найяра, Жильбера), або обох фракцій (Ротора і Дабіна – Джонсона) без суттєвого підвищення рівня трансфераз. Відмічається незначне збільшення печінки, можуть бути прояви астеносенесцентивного і диспепсичного синдромів.

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

Синдром Дабіна – Джонсона може проявитися в будь-якому віці. В основі розвитку цього синдрому лежить дефект транспорту прямого білірубину в просвіт жовчних каналців. Періодично з'являється слабка або помірна жовтяниця. Синдром Кригlera – Найяра може бути двох типів. При першому типі реєструється повний дефект кон'югації білірубину і підвищення непрямой білірубину до 300–850 мкмоль/л. Проявляється в перші години і в перші дні після народження різко вираженою жовтяницею і тяжкими неврологічними порушеннями за рахунок білірубінової енцефалопатії. Може відмічатися активність амінотрансфераз. Більш доброякісний – другий тип цього синдрому. В основі цього варіанта лежить недостатність глюкуронілтрансферазної системи. Захворювання починається на першому році життя і перебігає без ураження центральної нервової системи. Перші прояви синдрому Ротора фіксують у дитячому віці. В основі розвитку цього синдрому лежить поєднання дефектів екскреції і захоплення білірубину. В сироватці крові 3–6-кратне збільшення загального білірубину, який на 50 % і більше представлений прямою фракцією. Сеча темна за рахунок прямого білірубину. До пігментних гепатозів належить синдром Мейленграхта і синдром Калька, які дуже нагадують синдром Жильбера. Відрізняється в першому випадку переміжною гіпербілірубінемією в період статевого дозрівання, а в другому – непрямую гіпербілірубінемією після гострого вірусного гепатиту [2, 4, 6].

Синдром жовтяниці може розвиватися при первинному склерозуючому холангіті за рахунок холестазу, а також при природженому 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, з 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. Поява жовтяниці досягає максимуму зазвичай до 5–8 доби. Закономірний також розвиток енцефалопатії, диспепсичного, геморагічного синдромів. Крім того, може бути діагностований синдром шунтування печінки (підвищення концентрації в крові аміаку, фенолу тощо) і холестатичний синдром.

До найширше застосовуваних препаратів з можливим ураженням печінки лікарською речовиною належать протитуберкульозні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, 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 й біохімічно їх складно відрізнити від ураження печінки іншої етіології. Переважно спостерігається розвиток безжовтяничних форм гепатитів. Фульмінантна недостатність печінки описана при використанні понад 40 препаратів, у тому числі парацетамолу й інших нестероїдних протизапальних засобів, а також ізоніазиду і вальпроєвої кислоти. Розвиток холестатичного 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 визначається 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 слабо виражена, може мати рецидивний характер, потім вона посилюється. 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 жовчовивідлення в дванадцятипалу кишку, насправді є холестатичною (камелі жовчних проток, пухлини, паразити тощо). Провідним механізмом при цьому є порушення екскреції білірубіну. Незалежно від причини їх розвитку симптоми холестази будуть провідними, а синдром цитолізу може бути відсутній або мінімально виражений. Залежно від рівня ураження гепатобілярної системи виділяють захворювання, які проявляють позапечінковий і внутрішньопечінковий холестаз. Диференційна діагностика між ними ґрунтується на поєднанні трьох ознак: стійкості ахолії хімусу, рівня гаммаглутамілтранспептидази крові та ультразвукової візуалізації жовчного міхура натще.

При проведенні диференційної діагностики з печінковими жовтяницями необхідно звернути увагу на відсутність симптомів інтоксикації, які передували жовтяниці, наявність сильного або нападоподібного болю, можливий хвилеподібний характер жовтяниці (при жовчнокам'яній хворобі), на можливу асиметрію збільшення печінки або її горбистість з відсутністю більшого 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), в результаті утворення кісти печінки в личинкову стадію ехінококозу. Характерний поступовий початок захворювання, можливий розвиток синдрому екзантеми, виражена еозинфілія. В діагностиці допомагають мікроскопія хімусу і дуоденального вмісту, серологічні методи [2, 3, 6].

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

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

Фізіологічна жовтяниця. Обумовлена транзиторним підвищенням концентрації білірубіну в крові. Клінічні прояви: жовтяниця стає видимою протягом 24–36 годин після народження, підвищується впродовж перших 3–4 днів життя, починає знижуватись з кінця першого тижня життя, минає на другому – третьому тижнях життя. Шкірні покриви мають помаранчевий відтінок, загальний стан дитини задовільний, розміри печінки і селезінки в нормі, звичайний колір калу і сечі. Лабораторні показники: максимальна концентрація загального білірубіну за рахунок непрямої фракції реєструється на 3–4 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 концентрації загального білірубину в крові (більше 256 мкмоль/л у доношених і більше 171 мкмоль/л у недоношених). Відносно зростання прямої фракції білірубину також слід розглядати як ознаку 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, відмічається збільшення розмірів печінки і селезінки; зазвичай – нормальний колір калу і сечі. Лабораторні зміни загальні 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 періоді новонародженості також можуть стати причиною вираженої непрямой гіпербілірубінемії. Найнебезпечніше ускладнення непрямой гіпербілірубінемії в періоді новонародженості – розвиток нейротоксичного ефекту («ядерна жовтяниця»), що 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 і природженому гіпотиреозі, при високій кишковій непрохідності та інших станах. Клінічні особливості цих жовтяниць: поява не раніше 24 годин після народження, зростання 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 у 1963 році, а також I. Arias, L. Gartner, S. Seiffert і M. Furman у 1964 році, хоча її опис зроблено 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 інгібує печінкову глюкуронілтрансферазу, перешкоджаючи кон'югації білірубину; висока концентрація вільних жирних кислот, які зв'язують глюкуронову кислоту й інші похідні. Але в останні роки доведено, що жовтяниця природного годування є генетично детермінованим станом (алель UGT1A1*6). Це нормальний фізіологічний стан для малюків, які перебувають на природному вигодовуванні. Як правило, максимальний рівень білірубину не перевищує 250 мкмоль/л (рідко може досягти 425 мкмоль/л) за рахунок непрямой фракції. Якщо природне годування протягом короткого періоду не проводиться, 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 в усіх малюків на природному вигодовуванні завжди

стабілізується до нормальних цифр. Якщо ж жовтяниця персистує протягом 3-х і більше місяців життя, слід поміркувати про інший етіологічний варіант жовтяниці [4, 22].

До групи печінкових жовтяниць із порушенням кон'югації і екскреції білірубину в новонароджених належать інфекційні та 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, сифілісу, туберкульозу та інших захворювань), паразити (токсоплазми), умовно-патогенні мікроорганізми (при сепсисі). Клінічна картина жовтяниці включає в себе ряд загальних ознак: діти часто народжуються недоношеними або незрілими, з затримкою внутрішньоутробного розвитку, маловагові для терміну гестації. Особливостями цих жовтяниць є включення в патологічний процес інших органів і систем із розвитком характерних для них метаболічних або ендокринних порушень. Жовтяниця з'являється рано і має хвилеподібний характер. В цьому випадку буде відмічатися збільшення печінки і селезінки, раннє приєднання геморагічного синдрому, непостійний характер ахолії хімусу, темно-жовта сеча, біохімічний синдром холестази, 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 і обмеженою здатністю їх виведення з організму. В основі цих змін лежать вікові особливості, які є в більшості випадків оборотними, тому їх називають транзиторним неонатальним холестазом.

Іншою статистично значимою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є біліарна атрезія. Біліарна атрезія є головним показником для трансплантації печінки, але важливішу роль у загальному стані дитини відіграють своєчасно проведена портоентеростомія за Kasai (операція портоентеростомія була запропонована японським хірургом Morio Kasai в 50-х роках XX століття). Захворювання характеризується прогресуючою склерозуючою холангіопатією, яка призводить до повної обструкції екстрапечінкового біліарного тракту і ранньої смертності. Для синдромальної форми біліарної атрезії характерне поєднання з різними природженими аномаліями розвитку (поліспленією, аспленією, транспозицією внутрішніх органів, інтестинальною мальоротацією 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 відмічається практично при всіх набутих хворобах обміну речовин – це група захворювань, які виникають у результаті структурних порушень генів, що відповідають за синтез різноманітних функціональних білків. Найчастіше ці хвороби обумовлені якісним або кількісним дефектом ферментів (цитоплазматичних, лізосомних, пероксисомних) або транспортних білків. У результаті цього в більшості випадків відбувається накопичення речовин, які порушують функції цілого ряду органів і систем, що проявляється полісистемністю і прогресивним перебігом. Традиційно набути хвороби обміну речовин поділяють на

порушення обміну вуглеводів, амінокислот, органічних кислот, ліпідів, металів.

Можна виділити деякі загальні клініко-лабораторні синдроми, притаманні метаболічним хворобам печінки: жовтяниця, гепатомегалія, спленомегалія, синдром цитолізу, синдром холестазу. Хвороби обміну можуть проявлятися в будь-якому віці. При дебюті в ранньому дитячому віці характерні затримка психомоторного і фізичного розвитку, судомний синдром, порушення кістково-м'язової системи. Хвороби накопичення з початком в більш пізньому 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, непереносимість фруктози), порушення амінокислотного обміну (набута тирозинемія I типу), набуті хвороби обміну, що перебігають із синдромом холестазу (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 у дітей різного віку. Інтерпретація клініко-лабораторних даних і встановлення діагнозу нерідко становлять труднощі для 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^{1,3}, N. P. Karpenko³, O. V. Metlenko^{2,3}, R. V. Rehotun³, E. L. Markin³, E. A. Lysenko³

¹P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Jaundice (lat. Icterus) is an icteric discoloration of the skin and visible mucous membranes, caused by an increased content of bilirubin in the blood, tissues and urine. Jaundice is a symptom complex characterized by icteric discoloration of the skin and mucous membranes, caused by the accumulation of bilirubin in the tissues and blood. The article is devoted to the study of jaundice syndrome in pediatrics, its pathogenesis and diagnosis.

Key words: jaundice, bilirubin, hepatitis

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. Cholestasis beyond the neonatal and Infancy Periods / Racha Khalaf, Claudia Phen, Sara Karjoo, Michael Wilsey // Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Netw. – 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. Internal Medicine: An Illustrated Radiological Guide Softcover reprint of the original 2nd ed. 2017 Edition
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. Diagnostic approach to the patient with jaundice / J. Winger, A. Michelfelder // Primary Care. – 2011. – No. 38 (3). – P. 469–482.
9. Joseph Abel. Jaundice / Joseph Abel, Samant Hrishikesh. – Stat Pearls, Treasure Island, 2022.
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. Jaundice in older children and adolescents / D. Pashankar, R. A. Schreiber // Pediatrics in Review. – 2001. – No. 22 (7). – P. 219 – 26.
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 / Eleonora Druve // 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. – London, 1994. – P. 101.
20. Berthelot P. Physiology and Disorders of Human Bilirubin Metabolism. Bilirubin / P. Berthelot, Ph. Duvaldestin, J. Fevery // CDC Press. – 2018. – PP. 173–214.
21. Mathew K. G. Medicine: Prep Manual for Undergraduates / K. G. Mathew // Elsevier India. – 2008. – PP. 296 – 297.
22. Hall J. E. Textbook of Medical Physiology. Saunders / J. E. Hall, A. C. Guyton. // Elsevier. – 2011. – P. 841.
23. Beckingham I. J. ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system. Investigation of liver and biliary disease / I. J. Beckingham, S.D. Ryder // BMJ. – 2001. – No. 322 (7277). – P. 33–36.
24. Liver Function Tests. Medline Plus. US National Library of Medicine. Retrieved 16 January 2021.