

УДК: 616.3-008.5-02-092-091-053.31
DOI:10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.14

Ю. Д. Годованець, Ю. М. Волосівська,
Л. В. Агафонова

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ЖОВТЯНИЦІ НЕОНАТАЛЬНОГО
ПЕРІОДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
ГЛАВА I: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ,
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ
ТА ПАТОМОРФОЛОГІЯ,
КЛАСИФІКАЦІЯ

Резюме: Дані літератури свідчать про те, що країни з низьким та середнім рівнем доходу мають найбільшу частоту тяжких форм жовтяниці у новонароджених, яка характеризується непропорційно високими показниками захворюваності, смертності та розладів неврологічного розвитку у подальші роки життя порівняно з країнами з високими доходами населення. У I главі статті представлені основні поняття, епідеміологічні дані та фактори ризику розвитку неонатальної жовтяниці, розглядаються питання етіології, патогенезу та патоморфології гіпербілірубінемії.

Жовтяниця – це синдром зміни кольору шкірних покривів і слизових, що розвивається внаслідок накопичення в крові надлишкової кількості білірубину, тобто візуальний прояв гіпербілірубінемії. Жовтяниця є однією з найбільш поширених станів, що потребують медичної допомоги у новонароджених дітей. Неонатальна жовтяниця є надзвичайно поширеною – майже в кожного новонародженого відмічається підвищення рівня некон'югованого білірубину в сироватці крові більш ніж на 30 мкмоль/л протягом першого тижня життя. Клінічні прояви гіпербілірубінемії розвиваються приблизно у 60% доношених і 80% передчасно народжених дітей. Особливостями перебігу неонатальних жовтяниць є те, що вони можуть бути фізіологічними, зустрічатися у здорових дітей, однак можуть бути проявом цілого ряду захворювань. Тому неонатальні жовтяниці слід завжди розглядати як симптом потенційної небезпеки. Надходження некон'югованого білірубину у мозок новонародженого може викликати як короточасні, так і тривалі неврологічні розлади, що є причиною білірубінової енцефалопатії. Для позначення клінічних ознак гострої або хронічної білірубінової енцефалопатії у дітей з дуже високим рівнем білірубину, а також жовтяничного забарвлення мозку, пов'язаного з перенесеною жовтяницею, використовують термін «ядерна жовтяниця». Ядерна жовтяниця може виникати при більш низьких рівнях білірубину у новонароджених за наявності факторів ризику, зокрема у передчасно народжених немовлят.

З урахуванням патофізіологічних механізмів розвитку у новонароджених дітей виділяють гемолітичні, кон'югаційні, механічні та паренхіматозні гіпербілірубінемії. Патоморфологічно при неонатальних жовтяницях спостерігається відкладення некон'югованого білірубину в різних органах і тканинах – стан, який має назву білірубінової інтоксикації. Найбільшу небезпеку представляє зв'язування некон'югованого білірубину ліпідами мозку, що підтверджується патологоанатомічними гістологічними знахідками жовтого пігменту в базальних ядрах центральної нервової системи. Підшкірна жирова тканина поза сумнівом зв'язує певну частину білірубину. Цим пояснюється менший ступінь вираженості фізіологічної жовтяниці у доношених і навіть відсутність її у переносених дітей, в той час як у недоношених вона розвивається частіше, а вміст білірубину в крові у них є набагато вищим. Патологічні зміни, які відмічаються при патологоанатомічному дослідженні мозку недоношених дітей, можуть більше нагадувати неспецифічні пошкодження, ніж дійсну ядерну жовтяницю.

Ключові слова: новонароджений; жовтяниця; гіпербілірубінемія; етіологія; патогенез; патоморфологія; класифікація.

Визначення поняття. Основні терміни.

Жовтяниця - синдром зміни кольору шкірних покривів і слизових, що розвивається внаслідок накопичення в крові надлишкової кількості білірубину, тобто

візуальний прояв гіпербілірубінемії. [1, 2] На першому тижні життя більшість дітей мають рівень білірубину, який перевищує верхню межу норми для дорослої людини. [3]

Шифр за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду

P58.	Жовтяниця в новонародженого внаслідок інших видів надмірного гемолізу.
P59.	Неонатальна жовтяниця, обумовлена іншими і неуточненими причинами.
P59.0.	Неонатальна жовтяниця, пов'язана з передчасним родорозршенням.
P59.2.	Неонатальна жовтяниця внаслідок інших та неуточнених пошкоджень клітин печінки.
P59.8.	Неонатальна жовтяниця, обумовлена іншими уточненими причинами.
P59.9.	Неонатальна жовтяниця, неуточнена.
P53.3	Уроджений вірусний гепатит.
Q44.	Уроджені аномалії розвитку жовчного міхура, жовчних протоків та печінки.

Неонатальна жовтяниця (НЖ) є одним із найбільш частих станів періоду новонародженості. Переважно у немовлят діагностується фізіологічна жовтяниця (ФЖ), обумовлена особливостями розвитку та метаболізму в цьому віковому періоді і не є ознакою захворювання. ФЖ проявляється після 36 годин життя,

найбільш помітною стає у віці від 2 до 4 днів, протекає сприятливо, найчастіше не викликає проблем і зникає протягом 2-х тижнів. Жовтяниця у більшості випадків є безпечною, і може не потребувати ніякого лікування. Однак, з огляду на потенційну токсичність білірубину та у зв'язку з тим, що НЖ може бути симп-

томом інших захворювань, слід проводити моніторинг стану дитини для своєчасного виявлення проблем, що вимагають додаткових втручань, зокрема обстеження та лікування.

Патологічна жовтяниця (ПЖ) є одним з найбільш поширених захворювань, які потребують медичної допомоги у новонароджених. Патологічна жовтяниця пов'язана з більш високим рівнем білірубину в сироватці крові, визначається як стан гіпербілірубінемії і клінічно супроводжується жовтяничним забарвленням шкіри та склер. Високий рівень загального білірубину сироватки (ЗБС) є шкідливим, спричиняє негативну дію на організм, якщо не проводити своєчасного лікування та може мати несприятливі наслідки. Патологічна жовтяниця може виникати внаслідок багатьох причин, зокрема, несумісності за резус-фактором (Rh-фактором) та за системою АВО, інших причин гемолізу крові, а також, за умов септичного процесу внаслідок інфекції, при захворюваннях печінки, крововиливах, метаболічних розладах (наприклад, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази. (ГлбФД)) тощо. [4]

Надходження некон'югованого білірубину у мозок новонародженого може викликати як короточасні, так і тривалі неврологічні розлади, бути причиною білірубінової енцефалопатії (БЕ). Для позначення клінічних ознак гострої або хронічної БЕ, а також жовтяничного забарвлення мозку, пов'язаного з перенесеною жовтяницею, використовують термін «ядерна жовтяниця» (ЯЖ). Ризик ЯЖ підвищується у дітей з дуже високим рівнем білірубину. ЯЖ також може виникати при низьких рівнях білірубину у новонароджених, які мають фактори ризику, а також, у передчасно народжених немовлят. [5]

Неонатальний холестаза – стан, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушень її утворення, екскреції та виведення. [6]

Види та термінологія жовтяниць залежно від часу виникнення, тривалості, рівня білірубину та механізмів розвитку:

- Жовтяниця/гіпербілірубінемія, яка виникла в перші 24 години життя дитини.

- Пролонгована (затяжна) жовтяниця/гіпербілірубінемія, що не має тенденції до зменшення, клінічні ознаки якої спостерігаються після 14-го дня життя у доношених новонароджених та після 21-го дня життя у недоношених дітей. Пролонгована жовтяниця, як правило, є нешкідливою, частіше зустрічається у дітей на грудному вигодовуванні, але у деяких випадках може бути ознакою захворювання печінки.

- Пізня жовтяниця/гіпербілірубінемія, яка вперше виникла після 7-го дня життя новонародженого.

- Небезпечна жовтяниця/гіпербілірубінемія, при якій рівень ЗБС крові може бути нейротоксичним та спричинити ураження центральної нервової системи (ЦНС).

- Жовтяниця, яка супроводжується ознаками БЕ.

- Жовтяниця внаслідок холестазу – стан, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушень її утворення, екскреції та виведення.

Терміни «прямий» і «непрямий» білірубін використовуються як термінологія лабораторних аналізів при вимірюванні різних форм білірубину. Деякі тести вимірюють лише загальний білірубін і не розрізняють ці дві форми.

Епідеміологія

Жовтяниця є однією з найбільш поширених станів, що потребують медичної допомоги у новонароджених дітей. Упродовж першого тижня життя жовтяниця розвивається приблизно у 60% доношених і 80% передчасно народжених дітей [1]. Майже в кожного новонародженого відмічається підвищення рівня некон'югованого білірубину в сироватці крові більш ніж на 30 мкмоль/л протягом першого тижня життя. НЖ можуть бути як фізіологічними, так і бути проявом цілого ряду захворювань. Тому НЖ слід завжди розглядати як симптом потенційної небезпеки [7].

Відомості про роль етіологічних факторів, які збільшують частоту НЖ, за літературними даними досить різноманітні. Вважається, що патологія частіше зустрічається в недоношених дітей, у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та ознаками морфо-функціональної незрілості (МФН); у випадках перенесеної гострої або хронічної гіпоксії, при народженні дітей від матерів з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА), цукровим діабетом та внутрішньоутробними інфекціями (ВУІ), при імуноконфліктній вагітності тощо. Використання деяких лікарських препаратів може збільшити частоту НЖ, у той час як інші зменшують її випадки. Деякі рослинні лікарські засоби, які використовуються при грудному вигодовуванні, можуть також посилити клінічні прояви жовтяниці.

Захворюваність вище у дітей на грудному вигодовуванні або які отримують недостатній обсяг харчування. Механізм цього явища не зовсім зрозумілий, однак відомо, що у даному випадку збільшується ентерогепатична циркуляція білірубину, що ймовірно сприяє тривалій жовтяниці. Літературні дані свідчать, що жовтяниця грудного молока корелює з більш високими рівнями епідермального фактора росту, - як у грудному молоці, так і в сироватці крові у дітей раннього віку. Відмінності між грудним молоком і штучними сумішами дитячого харчування можуть бути менш суттєвими при використанні деяких сучасних формул дитячого харчування. Проте, використання формул, що містять гідролізат білка, сприяє екскреції білірубину.

Показники захворюваності на НЖ важко порівнювати, тому що автори різних досліджень не використовують єдиного підходу до визначення значної гіпербілірубінемії в новонароджених. Окрім того, ідентифікація жовтяниці залежить від візуальної оцінки, що широко варіює і залежить як від професійного рівня й уваги лікарів, так і певних особливостей, зокрема раси і гестаційного віку дитини. Клінічне виявлення та оцінка тяжкості НЖ може бути складною у немовлят з більш темним кольором шкіри. Саме тому при епідеміологічних дослідженнях є певні рамки щодо узагальнення показника захворюваності на НЖ. У 1986 році Maisels і Гіффорд повідомили про 6,1% дітей з рівнем білірубину в крові понад 220 мкмоль/л [8]. За результатами досліджень 2003 року, проведених у США, із 47801 дітей 4,3% мали рівень ЗБС у діапазоні, при якому, згідно керівних принципів рекомендацій ААР 1994 року, була рекомендована фототерапія, а 2,9% дітей мали значення в діапазоні, при якому пропонувалося розглянути необхідність фототерапії [9]. У країнах з більш низьким рівнем доходу населення частота тяжких форм НЖ може бути у 100 разів вищою, ніж в країнах з більш високим рів-

нем доходу [10]. Результати досліджень, проведених у Туреччині, повідомили про тяжкі форми жовтяниць у 10,5% доношених дітей та 25,3% майже доношених дітей. Тяжку жовтяницю було відмічено відповідно до гестаційного і післяпологового віку, що супроводжувалося підвищенням рівня ЗБС до 240 мкмоль/л на 4 добу в недоношених дітей і 290 мкмоль/л - у доношених дітей. У Данії 24 випадки зі 100 000 дітей, відповідно критеріїв, потребували трансфузії, у 9 випадках зі 100 000 дітей розвинулася гостра БЕ [11].

Результати досліджень дозволяють припустити, що деякі етнічні особливості щодо частоти і тяжкості НЖ можуть бути пов'язані з відмінностями розподілу генетичних варіантів метаболізму білірубину. Можливий вплив генетичних поліморфізмів на етнічні варіації частоти і тяжкості НЖ. За даними проведених досліджень, у тайванських новонароджених дітей, які несуть 211 і 388 варіанти в генах UGT1A1 і OATP2 і отримують грудне вигодовування, є схильність до особливо високого ризику тяжкої гіпербілірубінемії [12]. Ризик розвитку тяжких форм НЖ вище у дітей чоловічої статі. Ймовірно, це не пов'язано з темпами продукції білірубину, які аналогічні тим, що і в немовлят жіночої статі. Ризик значної жовтяниці у новонароджених є обернено пропорційним їх гестаційному віку [13].

Етіологія

Фізіологічна жовтяниця у новонароджених дітей розвивається внаслідок наступних причин [14]:

- Підвищена швидкість утворення білірубину за рахунок:

- фізіологічної поліцитемії;
- підвищеного розпаду еритроцитів, які вміщують фетальний гемоглобін та мають збільшену еритроцитарну масу;
- катаболічної спрямованості обміну речовин, що призводить до утворення білірубину з нееритроцитарних джерел - міоглобін, піролі, печінковий цитохром та ін..).

- Знижена функціональна здатність печінки по виведенню білірубину:

- знижений захват білірубину гепатоцитами;
- знижена активність глюкуронілтрансферази (ГТФ) та інших ферментних систем гепатоцитів, що відповідають за зв'язування білірубину з глюкуроноювою кислотою, і таким чином, перетворюють білірубін у водорозчинну форму (процес кон'югації білірубину); активність ГТФ збільшується на 50% впродовж першого тижня життя, досягаючи рівня дорослих у віці 1-2 місяця життя;

- недостатня екскреторна здатність печінки внаслідок низького вмісту білка, що зв'язує ліганди у гепатоцитах;

- Підвищена активність процесів «ентерогепатичної циркуляції» білірубину внаслідок обмеженого споживання поживних речовин, що продовжує час транзиту по кишечнику, у зв'язку із:

- високою активністю ферменту β-глюкуронідази в кишечнику;

- надходженням частини крові з кишечника через венозну (аранцієву протоку) в нижню порожнисту вену поза печінкою;

- транзитним дисбіозом кишечника.

Фактори ризику тяжких форм гіпербілірубінемії у новонароджених з боку матері:

- Гематологічні: група крові 0(I), Rh-фактор не-

гативний, присутність антиеритроцитарних антитіл (D,C,c,E,e and K та інші). [15]

- Жовтяниця в анамнезі у попередніх дітей, яка потребувала фототерапії та іншого лікування. [16]

- Цукровий діабет неконтрольований (будь-якого типу) - висока еритроцитарна маса в новонародженого; дитина від батьків зі Східної Азії. [16]

- Генетичні фактори: дитина від батьків зі Середземномор'я, [17]; ускладнений спадковий анамнез щодо гемолітичних розладів (напр., дефіцит G6PD, спадковий сфероцитоз) [16]

Фактори ризику неонатального періоду:

- Вигодовування грудним молоком:

- Недостатність β-глюкуронідази може відігравати певну роль, спричиняючи порушення зв'язування білірубину з глюкуроноювою кислотою, тим самим роблячи його доступним для реабсорбції. [2]

- Ліпопротеїнова ліпаза (водорозчинний фермент) та неестерифіковані

- жирні кислоти в грудному молоці можуть інгібувати нормальний обмін білірубину. [19, 20]

- Фактори, що затримують фізіологічну колонізацію кишечника, спричиняють накопичення високої концентрації білірубину в кишечнику.

- Недостатня кількість грудного молока (можливо із запізненням його продукції) або прийом суміші, що призводить до дегідратації та підвищеної ентерогепатичної циркуляції. [1]

- Гематологічні [20, 1, 16]

- Фактори, що викликають гемоліз (імунні чи неімунні). [2]

- Поліцитемія.

- Гематома або синці.

- Гастроінтестинальні – непрохідність кишечника [21]

- Інші:

- Інфекції.

- Передчасне народження.

- Чоловіча стать.

Тяжкі клінічні форми НЖ можуть виникати внаслідок підвищеного гемолізу еритроцитів в новонароджених, зокрема при аномальних формах еритроцитів (напр., серповидно-клітинна анемія); несумісності крові матері та дитини (за системою АВО та Rh-фактором); кефалогематомах; підвищеній кількості еритроцитів, що характерно для новонароджених, малих для гестаційного віку, та деяких близнюків; інфікуванні; відсутності деяких ферментів. Випадки, які є причиною недостатнього виведення білірубину з організму дитини, також можуть спричинити тяжкі форми НЖ. Серед них: деякі медикаменти; внутрішньоутробні інфекції (краснуха, сифіліс тощо); хвороби, при яких страждають функції печінки та/або жовчних шляхів (муковісцидоз, гепатит тощо); вроджені вади розвитку печінки та жовчовивідних шляхів; гіпоксія; холестази; інфекції (сепсис) [2]; генетичні або спадкові захворювання; передчасне народження. Додатковими факторами, які можуть впливати на підвищений рівень ЗБС крові у новонароджених, є недостатнє харчування, часте зригування; різке зниження маси тіла дитини та ін.

Некон'югований білірубін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр, поступаючи в мозок новонародженого. Некон'югований білірубін є потенційно токсичним для нервової тканини (головного і спинного мозку), тому важливо оцінювати фактори ризику розвитку гострого ушкодження ЦНС - білірубінової

енцефалопатії, якими є: неонатальна асфіксія; ацидоз; гострий гемолиз; неадекватна терапія НЖ або її відсутність; гіпоальбумінемія, передчасне народження.

Патогенез

Білірубін утворюється в ретикулоендотеліальній системі (РЕС) як кінцевий продукт катаболізму гему шляхом окиснювально-відновних реакцій. Приблизно 75% білірубину є наслідком деградації гемоглобіну, але певний внесок має також розпад міоглобіну, цитохромів і каталази.

Етапи обміну білірубину в організмі

I етап: У макрофагах печінки, селезінки і кістково-го мозку під впливом мікосомального ферменту гемоксигенази і за участю кисню і коферменту НАДФН гемоглобін розщеплюється на 4 основних компоненти: глобін, залізо, монооксид вуглецю і лінійний тетрапірол (або IX α -білівердин).

II етап: Цитозольний фермент білівердинредуктаза трансформує IX α -білівердин у жиророзчинну речовину IX α -білірубін (вільний або некон'югований, або непрямий білірубін), який здатний розчинятися в ліпідах, але нерозчинний у воді.

III етап: Непрямий білірубін, що утворився в макрофагах, у вільному стані надходить у кров, де міцно зв'язується з альбуміном і транспортується в синусоїди печінки (1 г альбуміну може зв'язати від 1 до 8,2 мг білірубину).

IV етап: У синусоїдах печінки на рівні мембрани гепатоциту некон'югований (непрямий) білірубін відділяється від альбуміну і дифундує за допомогою транспортних білків через шар води навколо гепатоциту і цитомембрану всередину гепатоциту.

V етап: У гепатоцитах під впливом мікосомального ферменту уридиндіфосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) некон'югований (непрямий) білірубін зв'язується (кон'югується) з глюкуроновою кислотою і, у значно меншій мірі - з сульфатами, ксиліозой і глюкозою. Утворюються моно- і диглюкуронід білірубину (кон'югований або прямий, або зв'язаний водорозчинний білірубін). Утворення прямого білірубину вимагає присутності кисню і глюкози.

VI етап: Кон'югований (прямий) білірубін екскретується в просвіт жовчних капілярів і в складі жовчі, пройшовши жовчні протоки, надходить у жовчний міхур і кишечник.

VII етап: У товстій кишці кон'югований (прямий) білірубін піддається гідролізу з утворенням уробіліногену (вільного білірубину). Частина уробіліногену реабсорбується в кишечнику і знову надходить у кров. Такий некон'югований білірубін може абсорбуватися в кровотік, збільшуючи вміст ЗБС крові.

Загальний цикл обміну білірубину має назву цикл «ентерогапатичної циркуляції». Гіпербілірубінемія у новонароджених виникає як наслідок дисбалансу між продукцією білірубину, його кон'югацією та елімінацією.

Патофізіологічним механізмом гемолітичної жовтяниці є посилений гемолиз еритроцитів. Частіше за всього причиною гемолізу в ранньому неонатальному періоді є несумісність крові матері та дитини за еритроцитарними антигенами. Жовтяниця і анемія, в такому випадку має назву «Гемолітична хвороба новонародженого» (ГХН). Однак причиною гемолізу можуть бути також структурні й ферментні аномалії мембрани еритроцитів (мікросфероцитарна анемія Мінковського-Шоффера), дефіцит ферменту ГлбФД),

дефекти будови і синтезу гемоглобіну (α і β -таласемії), а також, деякі лікарські препарати (високі дози окситоцину). Гемоліз може виникнути і при ряді інфекційних захворювань (вроджені інфекції – ЦМВІ, герпес, краснуха, токсоплазмоз, лістеріоз, сифіліс, неонатальний сепсис), збудники і токсини яких мають гемолізу-ючі властивості [1, 22, 23, 24].

Кон'югаційні жовтяниці обумовлені переважно порушеннями кон'югації білірубину у гепатоцитах. До них відноситься жовтяниця умовно здорових недоношених новонароджених дітей, жовтяниця при діабетичній фетопатії і вродженому гіпотиреозі, жовтяниця за умов високої кишкової непрохідності тощо. Значні порушення кон'югації білірубину відмічаються при деяких спадкових хворобах, зокрема, сімейній транзиторній гіпербілірубінемії типу Аріаса-Люеца-Дрискола, синдромі Криглера-Найяра, синдромі Жильбера [25, 26, 27].

Гіпербілірубінемії, обумовлені первинним порушенням екскреції кон'югованого білірубину (механічні жовтяниці) зумовлені невідповідністю між підвищеною продукцією білірубину, жовчних кислот та інших компонентів жовчі та обмеженою здатністю до їх виведення з організму. Останнє пояснюється відносною незрілістю ферментних систем печінки, що забезпечують захват компонентів жовчі з крові, їх внутрішньоклітинний транспорт й екскрецію до внутрішньопечінкової жовчної системи; підвищеною проникливістю міжклітинних мембран, зниженою холекінетичною активністю жовчовивідної системи та підвищеною реабсорбцією компонентів жовчі в кишечнику. Порушення періоду ранньої адаптації, гостра та хронічна гіпоксія, важка перинатальна патологія значно подовжують терміни становлення жовчовивідної системи, що може призводити до підвищення вмісту компонентів жовчі в крові, збільшення розмірів печінки, зміни кольору стільця до ахолії та сечі. Причинами цього є різного ступеня транзиторні деструктивні зміни жовчовивідних протоків, порушення проникливості мембран гепатоцитів і міжклітинних сполучень, які носять переважно зворотній характер і мають назву транзиторного неонатального холестазу [2, 27].

Іншою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є атрезія зовнішньопечінкових жовчних протоків. Рідше причинами є кисти, жовчні камені, жовчні пробки і здавлення загальної жовчної протоки пухлинами та іншими об'ємними утвореннями. Внутрішньопечінковий холестаз відмічається при синдромальній (синдром Алажиля) і несиндромальній формах гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних протоків, перинатальному склерозуючому холангіті, муковісцидозі. Крім того, аномалії розвитку жовчних шляхів, поряд з вадами розвитку інших органів, можуть спостерігатися при хромосомних захворюваннях – трисомії за 13, 18 та 21 парами хромосом.

Печінкові жовтяниці є наслідком дисфункції гепатоцитів з порушенням всіх етапів внутрішньоклітинного обміну. Основними причинами таких жовтяниць є інфекційні й токсичні ураження печінки, рідше зустрічаються метаболічні та ендокринні порушення.[2,14, 27]

Патоморфологія [1, 6, 15]

Морфологія надпечінкової жовтяниці: збільшення в крові фракції некон'югованого білірубину; збільшення вмісту уробіліну в сечі; забарвлення стільця в темний колір (плейохромія) за рахунок значної кількості стерко-

біліну; загальний гемосидероз; жовтяничне забарвлення шкіри, склер, слизових з лимонно-жовтим відтінком; блідість шкіри і збільшення селезінки (внаслідок анемії).

Морфологія паренхіматозної жовтяниці: порушення захоплення і кон'югації білірубину пошкодженими гепатоцитами, підвищення рівня кон'югованого і некон'югованого білірубину в крові; наявність уробіліну і білірубину в сечі; темне забарвлення стільця, хоча і менш інтенсивне, ніж при гемолітичній жовтяниці; жовтяниця з червонуватим відтінком; збільшення печінки, іноді збільшення селезінки.

Морфологія підпечінкової жовтяниці: порушення екскреції жовчі, різке збільшення в крові фракції кон'югованого білірубину; наявність білірубину в сечі;

ахолія калу через відсутність стеркобіліногену; жовтяниця зеленуватого відтінку;

холестаз (застій жовчі в печінці, осередки некрозу із склерозом - вторинний біліарний цироз; розширення і розрив жовчних протоків; холемія і холалемія; загальні явища інтоксикації; зниження синтезу факторів згортання в печінці; геморагічний синдром; аутоінтоксикація; ураження нирок; розвиток печінково-ниркової недостатності.

Морфологія білірубінової енцефалопатії: мозок набряклий; жовтяничне профарбовування звивини гіпокампу, ядер IV шлуночку, зорового бугра, оливи; гостре набухання нейронів, непрямий білірубін в не-

йронах і дрібних судинах.

Класифікація

З урахуванням різноманіття причин гіпербілірубінемії у немовлят є багато класифікацій НЖ. Зокрема, всі НЖ можна розділити на фізіологічні, які складають до 90% випадків та патологічні - до 10% випадків від загальної кількості жовтяниць. Відповідно за механізмами патогенезу всі жовтяниці поділяються на спадкові й неспадкові, вроджені й набуті. За лабораторними даними НЖ поділяються на гіпербілірубінемії з переважанням непрямого білірубину та гіпербілірубінемії з переважанням прямого білірубину.

Найбільш інформативною є патогенетична класифікація НЖ, яка базується на чотирьох основних механізмах розвитку патологічної гіпербілірубінемії:

1. Гіперпродукція білірубину (найчастіше за рахунок гемолізу еритроцитів)

2. Знижений кліренс білірубину за рахунок: дефекту захоплення білірубину гепатоцитами; порушення кон'югації білірубину в гепатоцитах; дефекту екскреції білірубину з гепатоцитів.

3. Порушення екскреції білірубину в кишечник (механічні жовтяниці).

4. Поєднані порушення кон'югації і екскреції білірубину.

Продовження огляду літератури за темою Жовтяниці неонатального періоду в наступному номері журналу.

Класифікація НЖ за механізмами патогенезу

Спадкові	Набуті
Підвищена продукція білірубину	
1. Еритроцитарні мембранопатії (мікросфероцитоз, еліптоцитоз та ін.). 2. Еритроцитарні ферментопатії (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази, гексокінази, вроджена еритропоетична порфірія та ін.). 3. Гемоглобінопатії - дефекти структури (серповидно-клітинна анемія, М-гемоглобінемії та ін.) і синтезу гемоглобіну (α, β, E-β, γ-таласемія), гему (вроджені еритропорфірії).	1. Гемолітична хвороба новонародженого як наслідок алоїмунного конфлікту плода і матері. 2. Секвестрація крові - крововиливи (кефалогематома, підапоневротичний крововилив у мозок, крововиливи у внутрішні органи, екхімози та ін.), гемангіоми. 3. Синдром крові, за заковтнута. 4. Поліцитемія. 5. Медикаментозний гемоліз (вітамін К, пеніцилін, сульфаніламід; окситоцин у матері та ін.). 6. Підвищена ентерогепатогенна циркуляція білірубину (пілоростеноз, жовтяниця грудного вигодовування, непрохідність кишечника та ін.). 7. Вітамін E-дефіцитна анемія і неонатальний пікноцитоз. 8. Імунопатологічні хвороби матері: автоімунна гемолітична анемія, червоний вовчак.
Понижений кліренс білірубину (печінкові жовтяниці)	
1. Дефект захоплення білірубину гепатоцитами (хвороба Жильбера). 2. Дефекти кон'югації білірубину (синдром Криглар-Найяра 1-го і 2-го типу, синдром Люцей-Дріскола). 3. Дефекти екскреції білірубину з гепатоциту (синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора). 4. Симптоматичні при гіпотиреозі, галактоземії, фруктоземії гіперметіонінемії, гіперамоніемії та ін.	1. Дефіцит гормонів (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм) або їх надлишок (жовтяниця материнського молока). 2. Енергетична і водна депривація (жовтяниця грудного вигодовування). 3. Інфекційні гепатити. 4. Токсичні гепатити (медикаментозні, сепсис, отруєння). 5. Тривале повне парентеральне харчування.
Обструктивні (механічні) жовтяниці (Обструктивна дитяча холангіопатія)	

<p>1. Атрезія або гіпоплазія позапечінкових жовчовідних шляхів фетального типу - синдромальні аномалії жовчних шляхів в поєднанні з іншими вадами розвитку (синдром Алажиля, або «норвезький» холестаза, трисомією за 13-й, 18-й, 21-й парами аутосом, лепречаунізм).</p> <p>2. Сімейні, несиндромальні холестази (з лімфедомою «північноамериканських індіанців», синдром Байлера, синдром Мак-Елфреша).</p> <p>3. Симптоматичні холестази при спадкових хворобах - муковісцидозі, дефіциті альфа-1-антітрипсину, гемохроматозі, гістіоцитозі Х, хворобі Німана-Піка, глікогенній хворобі, печінково-церебральному синдромі (синдром Цельвегера), адреногенітальному синдромі внаслідок дефіциту 3β-гідроксистероїддегідрогенази.</p> <p>4. Холестаза з розширенням внутрішньопечінкових шляхів (хвороба Каролі, поліцистна хвороба, природжений фіброз печінки).</p>	<p>1. Атрезія або гіпоплазія позапечінкових жовчних шляхів внаслідок перинатального гепатиту А.</p> <p>2. Внутрішньопечінкові атрезії і гіпоплазії жовчних шляхів при перинатальному гепатиті різної етіології, а також перпервинному біліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті, реакції «Трансплантат проти господаря», відторгненні пересаженої печінки.</p> <p>3. Стеноз загальної жовчної протоки або її кіста.</p> <p>4. Холедохолітиаз.</p> <p>5. Здавлення пухлинами та іншими утвореннями.</p> <p>6. Синдром згущення жовчі, синдром «Жовчної пробки».</p> <p>7. Транзиторний холестаза в структурі токсичного гепатиту та поліорганної недостатності при синдромі системної запальної відповіді; ятрогенний холестаза при переливанні препаратів крові, при тривалому парентеральному харчуванні і антибактеріальній терапії (і масивній!), катетеризації пупкової вени.</p>
<p style="text-align: center;">Жовтяниці змішаного генезу з домінуванням одного з компонентів:</p> <p>1. Транзиторна жовтяниця новонароджених.</p> <p>2. Неонатальна жовтяниця недоношених.</p> <p>3. Сепсис.</p> <p>4. Внутрішньоутробні інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, лістеріоз та ін.)</p>	

Література

- Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *CMAJ*. 2015;187(5):335-43. doi: 10.1503/cmaj.122117.
- Ramachandran A. Neonatal hyperbilirubinaemia. *Paediatrics and Child Health* 2016;26(4):162-8. doi: 10.1016/j.paed.2015.12.002
- Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68.
- Queensland Clinical Guidelines. Routine newborn assessment (previously Examination of the newborn baby). *Maternity and Neonatal Clinical Guideline MN14.4.V4.R19*. [Internet]. State of Queensland (Queensland Health) [Internet]; 2014[cited 2017 July 04]. 17p. Available from: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0029/141689/g-newexam.pdf
- Harsha L, Priya J, Shah KK, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015;8(8):1087-92. doi: 10.5958/0974-360X.2015.00189.4.
- Erlingman J, Loomes K. Causes of cholestasis in neonates and young infants [Internet]. 2017 [updated 2018 Jul 24; cited 2017 May 29]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants>
- Bhattacharyya N. Auditory brainstem response audiometry [Internet]. 2017 [update 2017 Mar 10; cited 2017 May 29]. *Medscape*. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/836277-overview>
- AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108(3):763-5. doi: 10.1542/peds.108.3.763.
- Queensland Clinical Guidelines. Establishing breastfeeding. Guideline No. MN16.19-V3-R21 [Internet]. Queensland Health. 2016 [cited 2017 Feb 10]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au>
- Harsha L, Priya J, Shah KK, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015;8(8):1087-92. doi: 10.5958/0974-360X.2015.00189.4.
- Patient Blood Management Guidelines: Module 6-Neonatal and Paediatrics [Internet]. 2016 [cited 2017 May 5]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6>
- Agamanolis DP. Bilirubin encephalopathy. In: *Neuropathology* [Internet]. 2014[updated: 2014 Mar; cited 2017 May 26]. Chap.3 Perinatal ischemia and stroke. Available from: <http://neuropathology-web.org/chapter3/chapter3eBilirubinencephalopathy.html>
- Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *JPediatr*. 2013;162(3):477-82. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.022.
- Wells C, Ahmed A, Musser A. Strategies for neonatal hyperbilirubinaemia: A literature review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2013;38(6):377-82. doi: 10.1097/NMC.0b013e3182a1fb7a.
- Calhoun D. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. *UpToDate* [Internet]. 2016 [updated 2018 Apr 11; cited 2017 Oct 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/postnatal-diagnosis-and-management-of-hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn>
- Bhandari V. Neonatal Jaundice [Internet]. 2017 [cited 2017 May 2]; Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>
- Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):461-6. doi: 10.1136/adc.2010.184416.
- Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *New Zealand Medical Journal*. 2016;129(1429):14-21.
- Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-86. doi: 10.1038/pr.2015.247.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into

molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1625-38. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.047.

21. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;39(2):115-28.

22. Malwade US, Jardine LA. Home- versus hospital-based phototherapy for the treatment of non-haemolytic jaundice in infants at more than 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2014[cited 2018 May 26];6 CD010212. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010212.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD010212.pub2.

23. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-86. doi: 10.1038/pr.2015.247.

24. Mesić I, Milas V, Međimurec M, Rimar Ž. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Coll Antropol*. 2014;38(1):173-8.

25. Neonatal jaundice. Clinical Guideline. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. 525 p.

26. Ramachandran A, Owen L, Morris R. A jaundice community project. *Infant*. 2016;12(4):125-9.

27. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68.

ЖЕЛТУХИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДА (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ)

ГЛАВА І: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Ю. Д. Годованец, Ю. М. Волосивская, Л.В. Агафонова

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Данные литературы свидетельствуют о том, что страны с низким и средним уровнем дохода имеют наибольшую частоту тяжелых форм желтухи у новорожденных, характеризующихся непропорционально высокими показателями заболеваемости, смертности и расстройств неврологического развития в последующие годы жизни по сравнению со странами с высокими доходами населения. В I главе статьи представлены основные понятия, эпидемиологические данные и факторы риска развития неонатальной желтухи, рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и патоморфологии гипербилирубинемии.

Желтуха - это синдром изменения цвета кожных покровов и слизистых, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина, то есть визуальное проявление гипербилирубинемии. Желтуха является одной из наиболее распространенных состояний, требующих медицинской помощи у новорожденных детей. Неонатальная желтуха является чрезвычайно распространенной - почти у каждого новорожденного отмечается повышение уровня неконъюгированного билирубина в сыворотке крови более чем на 30 мкмоль/л на протяжении первой недели жизни. Клинические проявления гипербилирубинемии развиваются примерно у 60% доношенных и 80% недоношенных детей. Особенности течения неонатальных желтух является то, что они могут быть физиологическими, встречаться у здоровых детей, однако могут быть проявлением целого ряда заболеваний. Поэтому неонатальные желтухи следует всегда рассматривать как симптом потенциальной опасности. Поступление неконъюгированного билирубина в мозг новорожденного может вызвать как кратковременные, так и длительные неврологические расстройства, является причиной билирубиновой энцефалопатии. Для обозначения клинических признаков острой или

JAUNDICE OF NEONATAL PERIOD (REVIEW) CHAPTER I: CONCEPT'S DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY. CLASSIFICATION

Yu. Hodovanets, Yu. Volosivska, L. Agafonova

Higher state educational establishment of Ukraine
"Bukovinian state medical university"
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Researches results shows that countries with low and average incomes level have the highest frequency of complex type of jaundice in newborns, characteristic features of which are unproportionally high indicators of morbidity, mortality and disorders of neurological development on the following years of life compared to countries with high incomes level of population. Chapter I of this article disclose main conception and definitions, epidemiological data and risk factors of neonatal jaundice, also here enlightens the issues of etiology, pathogenesis and pathomorphology of hyperbilirubinemia.

Jaundice it's a syndrome of color changes of skin layers and mucous membrane which develops as a result of accumulation of excessive bilirubin quantity in blood, i.e. it is visual express of hyperbilirubinemia. Jaundice is one of the most common conditions, which demand a medical help in newborn. Neonatal jaundice is a highly common - almost each newborn has the increasing of unconjugated bilirubin in blood serum for more than 30 mmol/l during first week of life. Clinical signs of hyperbilirubinemia develop approximately in 60% of mature and 80% of prematurely newborns. The peculiarities of neonatal jaundice clinic are the fact that it can be physiological and can appear in healthy babies and be at the same time the sign of the whole series of diseases. That's why, neonatal jaundice should be considered as a symptom of a potential danger. Getting of unconjugated bilirubin into the brain of newborn can cause both short terms and long terms neurological disorders, which is the cause of bilirubin encephalopathy. For indication of clinical signs of acute or chronic bilirubin encephalopathy of babies with very high bilirubin level and also jaundice tinge of brain related to suffered jaundice used the term "core jaundice". The core jaundice can appear at lower bilirubin level in newborns with the presence of risk factors, in particular in prematurely newborns.

According to the pathophysiological mechanisms

хронической билирубиновой энцефалопатии у детей с очень высоким уровнем билирубина, а также желтушного окрашивания мозга, связанного с перенесенной желтухой, используют термин «ядерная желтуха». Ядерная желтуха может возникать при более низких уровнях билирубина у новорожденных при наличии факторов риска, в частности у преждевременно родившихся детей.

С учетом патофизиологических механизмов развития у новорожденных детей выделяют гемолитические, конъюгационные, механические и паренхиматозные гипербилирубинемии. Патоморфологически при неонатальных желтухах наблюдается отложение неконъюгированного билирубина в различных органах и тканях - состояние, которое носит название билирубиновой интоксикации. Наибольшую опасность представляет связывание неконъюгированного билирубина липидами мозга, что подтверждается результатами патологоанатомических гистологических находок желтого пигмента в базальных ядрах центральной нервной системы. Подкожная жировая ткань несомненно связывает определенную часть билирубина. Этим объясняется меньшая степень выраженности физиологической желтухи у доношенных и даже ее отсутствие у перенесенных детей, в то время как у недоношенных она развивается чаще, а содержание билирубина в их крови намного выше. Патологические изменения, которые отмечаются при патологоанатомическом исследовании мозга недоношенных детей, могут больше напоминать неспецифические повреждения, чем действительную ядерную желтуху.

Ключевые слова: новорожденный; желтуха; гипербилирубинемия; этиология; патогенез; патоморфология; классификация.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6189959.

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6189959.

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Contact Information:

Hodovanets Yuliya – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6189959.

e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

of development of newborns hyperbilirubinemia can be hemolytic, conjugative, mechanical and parenchymal. Pathomorphological during the neonatal jaundice exist deposition of unconjugated bilirubin into a different organs and tissues – the condition which called bilirubin intoxication. The most dangerous is binding of unconjugated bilirubin by a brain lipids, which is confirmed by existence of yellow pigment in basal core of the central nervous system during the pathologoanatomical and histological research. Subcutaneous fatty tissue binds some part of bilirubin. It explains the lower level of expressiveness of physiological jaundice in mature newborns and even its absence in overmatured newborns, when its develops more frequenter in mature newborns with the consistence of bilirubin in their blood is much higher. Pathological changes, which exist during the pathoanatomical research of newborn's brain can resemble in more cases the nonspecific damage than real core jaundice.

Key words: Newborn; Jaundice; Hyperbilirubinemia; Etiology; Pathogenesis; Pathomorphology.