

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

№ 3 (03) 2013



ISSN 2307-4345



9 772307 434000

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
Издания

www.recipe.by

Организация педиатрической помощи	
Международный Совет экспертов по актуальным вопросам респираторной патологии в практике семейного врача.....	6
Best Evidence Medical Education – основа качества менеджмента медицинского образования	
<i>Третьякова О.С., Сухарева И.А., Задничный И.В.</i>	14
Интегрированное ведение болезней детского возраста как стандарт оказания первичной медико-санитарной помощи детям	
<i>Матвиенко И.Н.</i>	21
Проблемы и перспективы медицинской помощи новорожденным в Украине	
<i>Шунык Е.Е., Лакша О.Т.</i>	28
Вакцинопрофилактика полиомелита в Украине	
<i>Фесенко А.Ю., Мирненко А.П., Глазур В.К.</i>	36
Оригинальные исследования	
Прогностическое значение медико-биологических и социально-гигиенических факторов в развитии хеликобактерной инфекции у детей	
<i>Герасименко О.Н.</i>	41
К характеристике цитокинового статуса у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой	
<i>Щадрин О.Г., Чернега Н.Ф., Ленченко А.В., Минашко Л.В., Марушко Т.Л.</i>	52
Особенности формирования психического здоровья у девочек подросткового возраста	
<i>Цойджкова О.А., Гарбар Е.Б., Крылова О.Б.</i>	60
Тип психологического компонента гестационной доминанты и уровень материнской компетентности как факторы риска формирования синдрома жестокого обращения с детьми	
<i>Пасечник И.П.</i>	71

New look at the etiology of chronic pyelonephritis among children with polymorphism of TLR2 gene	
<i>Krishko T.A., Ostarenko V.P., Kudashov I.P.</i>	82
В помощь врачу	
Особенности клинико-метаболического статуса детей с диабетическим кетоацидозом	
<i>Солнцева А.В., Кулагин А.Е., Бараш В.Н., Семенович А.И., Семенович Ю.И.</i>	89
Проблема питания при подготовке к трансплантации печени у детей до 1 года	
<i>Черетный И.Д., Федотко Л.А.</i>	97
Индукторы интерферонов в профилактике и комплексном лечении острых респираторных инфекций у детей	
<i>Бегяева Л.М., Милульчик Н.В.</i>	103
Новые возможности коррекции нарушений пищеварения у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами	
<i>Бережной В.В., Козачук В.Г.</i>	111
Обзоры. Лекции	
Острые респираторные вирусные инфекции у детей и их роль в развитии вирус-индуцированной бронхимальной астмы	
<i>Охотникова Е.Н., Дзюблик И.В., Руденко С.Н.</i>	118
К вопросу диагностики метаболического синдрома у детей. Обзор литературы и собственное исследование	
<i>Солнцева А.В.</i>	128
Из опыта работы коллег	
Реабилитация детей с первичной артериальной гипертензией в условиях Евпаторийского курорта	
<i>Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко Н.А.</i>	136

УДК 616.155.194.155-053.2:612.017.1

Шадрин О.Г.¹, Чернега Н.Ф.¹, Ленченко А.В.², Игнатко Л.В.³, Марушко Т.Л.¹

¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, Киев, Украина

² Ужгородская городская детская клиническая больница, Ужгород, Украина,

³ Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

Shadrin O.G.¹, Chernega N.F.¹, Lenchenko A.V.², Ignatko L.V.³, Marushko T.L.¹

¹ Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

² Uzhgorod Children City Clinical Hospital

³ Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

К характеристике цитокинового статуса у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой

Cytokine Status characteristics in Children with Prolonged
Conjugated Jaundice

Резюме

Туморнекротизирующий фактор альфа и фактор роста гепатоцитов рассматриваются как цитокины, ассоциированные с повреждением печени и участвующие в регенераторных и фибротических процессах в органе. В связи с этим проведено обследование детей с пролонгированной конъюгационной желтухой с целью определения факторов, влияющих на процессы экскреции билирубина и определяющих иммунореактивность при транзиторных холестазах. Результаты исследования показали достоверно низкие уровни обоих показателей в сравнении с детьми с врожденными гепатитами, что подтверждает прежде всего отсутствие той степени поражения печени, которая приводит к повышению ее регенераторной активности и прогрессированию фиброзных процессов и указывает на благоприятное течение патологии. Нарушения цитокинового профиля в сравнении со здоровыми детьми имеют место в виде тенденции к снижению по туморнекротизирующему фактору альфа. Выявленные изменения могут рассматриваться как фактор повышенной уязвимости паренхимы печени при пролонгированных конъюгационных желтухах и указывают на необходимость своевременного лечения данной патологии.

Ключевые слова: пролонгированная конъюгационная желтуха, туморнекротизирующий фактор альфа, фактор роста гепатоцитов, новорожденные.

Resume

The tumor necrosis factor-alfa and the hepatocyte growth factor are considered as cytokines, which are associated with liver damage and participating in regeneration and fibrosis processes. That's why the examination of children with the prolonged conjugated jaundice is held, aiming to define the estimation of factors, having the influence on the changes of the bilirubin excretion and defining the immuno-reactivity of the process during transient cholestasia.

The results of the research have established the valuable low levels of both indexes in comparison with children having innate hepatitis, that proves, beforehand, the absence of the liver damage, which leads to the increase of the regenerative liver activity and to the progression of the fibrosis processes and indicates the conducive progress of the pathology.

The violations of the cytokine profile in comparison with healthy children are expressed in the form of the decreased level of the tumor necrosis factor-alfa.

The revealed changes can be observed as the factor of the increased vulnerability of the liver pulp during the prolonged conjugated jaundices, which points on the necessity of the modern treatment of this pathology.

Keywords: prolonged conjugated jaundice, neonates, the tumor necrosis factor-alfa, the hepatocyte growth factor.

Проблема пролонгированного течения конъюгационной желтухи не теряет актуальности в связи с ростом частоты патологии и возможных последствиях ее влияния на состояние гепатобилиарной системы у детей старшего возраста.

Неонатальная желтуха относится к метаболическим расстройствам периода новорожденности и характеризуется возникновением видимого желтушного окрашивания кожи, слизистых оболочек и склер ребенка вследствие повышенного уровня билирубина в крови. Неонатальные желтухи делятся на конъюгационные (физиологическая желтуха новорожденных, желтуха недоношенных детей, «желтуха от грудного молока», гипотиреоз, синдром Криглера-Наджара и др.), гемолитические (гемолитическая болезнь новорожденных, сфероцитоз и др.), паренхиматозные (неонатальный гепатит, обменные гепатозы и др.), обструктивные (синдром холестаза, атрезия или гипоплазия внутрипеченочных и внепеченочных желчевыводящих путей и др.). Наиболее распространенной является физиологическая конъюгационная желтуха, а пролонгированное течение определяется сохранением иктеричности после 14-го дня жизни у доношенного ребенка и 21-го дня у недоношенного и всегда требует тщательного обследования [1, 2, 3, 4]. Пролонгированная конъюгационная желтуха (ПКЖ) характеризуется нарушением процессов конъюгации билирубина и явлениями умеренного, но длительного холестаза. В литературе имеются сведения о том, что именно нарушение холереза и/или холекинеза у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой увеличивает риск развития гепатобилиарной патологии у детей старшего возраста [5].

Выводы исследований последних лет определили причины, которые приводят к нарушению процессов конъюгации билирубина в периоде новорожденности. Решающая роль в развитии патологии отводится замедленному «созреванию» глюкуронилтрансферазной системы у недоношенных и незрелых новорожденных, а также поступлению в кровь ребенка веществ, которые конкурируют с рецепторами печеночных клеток за связывание с билирубином либо снижают активность фермента глюкуронилтрансферазы [6, 7, 8]. Кроме ферментативной незрелости печени, не менее важным механизмом

реализации патологии, согласно современным представлениям, является нарушение процессов выведения непрямого билирубина [4]. Причинами недостаточной экскреторной функции, кроме анатомо-физиологических особенностей детей раннего возраста, по данным литературы, могут быть состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта [8]. Гипоксия способствует замедлению моторной функции желчевыводящих путей и перистальтики желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции билирубина. Увеличению билирубиновой нагрузки на печень также способствуют нарушения формирования нормофлоры кишечника, замедлением прохождения мекония, грудное молоко, богатое бета-глюкуронидазой, которая, ускоряя гидролиз билирубин-глюкуронида в кишечнике, повышает его обратное всасывание [9, 10].

Современные патогенетические концепции нарушения обмена билирубина на уровне клетки строятся на генетически обусловленных механизмах трансмембранного транспорта желчных кислот и продуктов метаболизма клеточных соединений. Существуют единичные исследования, которые указывают на связь процессов холестаза и изменений концентрации некоторых провоспалительных цитокинов [11]. Так, снижение секреции желчи, коррелирующее с изменением концентрации цитокинов, установлено при транзиторных холестазах, которые были вызваны септическими состояниями, бактериальными, вирусными и токсическими гепатитами. Увеличение продукции IL-8 и IL-10 наблюдается у больных с обструкцией желчных путей и желтухой [12]. Повышение концентрации IL-1A, IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) коррелирует со снижением глюкуронизации билирубина, а рекомбинантный человеческий TNF- α , влияя на депрессию цитохрома P450 (CY450), снижает связывание билирубина [13, 14]. Некоторые исследования показывают, что состояние энтероцитов и гепатоцитов существенно влияет на секрецию цитокинов, и этот процесс регулируется воспалительными раздражителями, эндотоксинами и интерлейкинами грудного молока [15, 16]. Считается, что холестатические эффекты цитокинов реализуются вследствие репрессии генов, которые регулируют проницаемость клеточной мембраны гепатоцитов, процессы обмена и выделения желчных солей и различных органических анионов желчного обмена [17].

Таким образом, перегрузка организма билирубином определяется сочетанным механизмом, который возникает в результате усиления обратного захвата билирубина в энтерогепатической циркуляции и дефицита связывания в печени. Учитывая данные о роли цитокинов в процессе циркуляции билирубина, можно утверждать, что в кишечнике они имеют важное значение в физиологических условиях, тогда как в гепатоцитах они становятся более важными при патологии, когда их регуляция направлена для защиты гепатоцитов в условиях высокой внутриклеточной концентрации желчных кислот [9, 11, 13].

TNF- α – один из главных представителей группы провоспалительных цитокинов, секретируется в основном макрофагами и по механизму действия относится к многофункциональным цитокинам. В печени он действует как медиатор острофазового ответа и обладает цитоток-

Согласно последним научным данным, одними из наиболее перспективных для изучения цитокинов, связанных с повреждением печени, являются фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и фактор роста гепатоцитов (HGF).

сиче след на р: плей цито пато с др: ных, Н циал мито мент гиби| пече: руюц тозн: 34, 2: прив повр П са у € фибр марки билии Micha пров: руше ли бь риоди влияющ являе

■ Ц Уч уровн ныюга

■ М Пс до 3 м сравн ски зд Ко клини сле до фрак: ковое опред ный ат

«Педи

сическим действием при многих типах ее повреждения [18, 19]. В последнее время установлено, что наличие *TNF-α* в крови отмечается на ранних этапах патологического процесса, он обладает выраженным плейотропным действием, доминантно влияет на метаболизм гепатоцитов [20]. *TNF-α*, с одной стороны, необходим при пролиферации гепатоцитов и предупреждении их апоптоза при регенерации печени, с другой – является медиатором гепатотоксичности при бактериальных, вирусных и токсических воздействиях [19].

HGF, взаимодействуя с другими факторами роста, является потенциальным стимулятором синтеза ДНК в гепатоцитах, вызывает сильный митогенный ответ гепатоцитов в культуре [22]. Кроме того, в экспериментах на крысах с моделью цирроза было показано, что HGF за счет ингибирования апоптоза и подавления пролиферации миофибробластов печени, а также вследствие уменьшения выработки ими трансформирующего фактора роста-β, (*TGF-β*,) оказывает на гепатоциты антиапоптозный, антифибротический и противовоспалительный эффекты [23, 34, 25]. По данным литературы, к повышению роста данного цитокина приводят патологические изменения, такие как ишемия, токсическое повреждение или резекция ткани [26].

Подавляющее количество работ по изучению цитокинового статуса у больных гепатитами касается роли цитокинов в регенераторных и фибротических процессах, определяя их важность как сывороточных маркеров. Сообщения о влиянии цитокинов на процессы конъюгации билирубина и транспорта желчи в литературе единичны (Wolf H.K., Michalopoulos G.K., 1992, Ido A. et al., 2008). Исследований, которые бы проводились в периоде новорожденности на этапе транзитного нарушения процессов конъюгации и экскреции билирубина и определяли бы уровень и влияние цитокиновых показателей именно в эти периоды, нет. Для клинической практики возможность оценки факторов, влияющих на изменения процессов экскреции билирубина и определяющих иммунореактивность процесса при транзиторных холестазах, является достаточно важной.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая вышеизложенное, целью работы стало определение уровня *TNF-α* и HGF в сыворотке крови у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 73 ребенка в возрасте от 15 дней до 3 месяцев с пролонгированной конъюгационной желтухой. В группы сравнения входили 21 ребенок с врожденным гепатитом и 30 практически здоровых детей.

Комплекс исследований включал анализ анамнестических данных, клинический осмотр, общий анализ крови, данные биохимического исследования крови – уровень неконъюгированной и конъюгированной фракций билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Для количественного определения человеческого HGF и *TNF-α* применяли иммуноферментный анализ.

Данные исследований обработаны методами математической статистики, использовались параметрические методы (критерий Стьюдента). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Анализ данных проводился с помощью программы Excel XP.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ анамнестических данных, почти половина новорожденных ($45,2 \pm 5,83\%$) с пролонгированной конъюгационной желтухой родились от матерей с различной экстрагенитальной патологией (анемия I ст., пиелонефрит, хронический холецистит, пневмония, миопия, НЦД по гипертоническому типу, эндокринопатия, TORCH-инфекция, антифосфолипидный синдром) и акушерской патологией (угроза прерывания беременности, ранний токсикоз, поздний токсикоз, преждевременная отслойка плаценты, гестационный сахарный диабет и многоводие), в связи с чем женщины получали длительные курсы терапии в течение беременности.

Роды естественным путем проходили у большинства женщин ($68,49 \pm 5,44\%$). Осложнения в течении родов (затяжные роды, длительный безводный период, преждевременный разрыв плодных оболочек, вакуумэкстракция плода) отмечались у большинства матерей детей с затяжной желтухой – ($65,75 \pm 5,55\%$). Почти у половины женщин ($49,32 \pm 5,85\%$) наблюдалась слабость родовой деятельности, по поводу чего проводилась родостимуляция.

Доношенными родились 69 младенцев, недоношенными – 4 (срок гестации – 32–35 н.), у 1 ребенка диагностирована задержка внутриутробного развития. Один ребенок родился с синдромом Дауна, один – с врожденным пороком сердца (стеноз а. pulmonalae), еще один – с незаращением поясничных позвонков L₃₋₅. Проявления интранатальной асфиксии имели 12 ($16,44 \pm 4,34\%$) детей.

Основной жалобой у всех родителей была желтушность кожных покровов и склер у ребенка с раннего неонатального периода. Подавляющее большинство новорожденных с пролонгированной конъюгационной желтухой были на грудном вскармливании, на смешанном – 2 детей, на искусственном – 1 ребенок.

Общее состояние при поступлении у большинства ($67,12 \pm 5,5\%$) детей оценивалось как средней степени тяжести. При обследовании у $64,39 \pm 5,6\%$ новорожденных было выявлено гипоксическое поражение ЦНС. У детей с пролонгированной конъюгационной желтухой достоверно чаще, чем у здоровых младенцев ($42,47 \pm 5,79\%$, $p < 0,01$) отмечались клинические признаки функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (срыгивания, метеоризм, жидкий стул, запоры или увеличение частоты дефекации). У 33 ($45,21 \pm 5,83\%$) детей клинически определялись признаки кишечного дисбактериоза в виде патологических примесей (слизь, зелень) в стуле, запоров или жидкого стула.

На момент госпитализации почти у каждого четвертого ребенка с пролонгированной конъюгационной желтухой ($26,03 \pm 5,14\%$) отмечен недостаточный вес (чаще обусловлен гипогалактией матери и/или вялым сосанием ребенка). Уровень общего билирубина сыворотки у детей с неэффективным вскармливанием был существенно выше, чем у младенцев с адекватным вскармливанием ($p < 0,01$). У 1 ребенка

отмечалась кефалогематома в стадии регрессии, у 10 ($13,7 \pm 4,02\%$) – выявлено увеличение тимуса.

У большинства младенцев с пролонгированной конъюгационной желтухой ($68,49 \pm 5,51\%$) при ультразвуковом исследовании диагностированы отклонения в виде увеличения передне-заднего размера печени и повышение эхогенности паренхимы. При биохимическом исследовании у 15 ($20,55 \pm 4,73\%$) детей наблюдалось незначительное повышение активности АлАТ и АсАТ (при их соотношении ≤ 1), уровня прямого билирубина, что расценивалось как субклинические проявления холестаза.

Анализ клинико-anamnestических данных, состояние матерей и новорожденных в перинатальном и неонатальном периодах позволил выявить критерии предрасположенности детей к пролонгированному течению конъюгационной желтухи, однако тяжесть состояния определялась не только наличием акушерской, соматической и инфекционно-воспалительной патологии у матери, а и наличием морфофункциональной незрелости организма ребенка.

Учитывая важную роль цитокинового статуса при воспалительных повреждениях печени, группу сравнения составили здоровые дети грудного возраста и дети с врожденными гепатитами. Установленные при обследовании показатели цитокинов у здоровых детей составили: TNF- α – ($38,4 \pm 1,92$) pg/ml, HGF – ($421,0 \pm 21,6$) pg/ml. Цитокиновый статус у обследованных детей имел определенные особенности. Результаты представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных показал, что между детьми с пролонгированной конъюгационной желтухой и врожденными гепатитами обнаружены достоверные различия обоих показателей. Дети с пролонгированной конъюгационной желтухой имели достоверно более низкие уровни TNF- α ($22,1 \pm 1,1$) pg/ml), чем в группе с врожденными гепатитами ($127,1 \pm 13,8$) pg/ml) и HGF ($430 \pm 21,5$) pg/ml и ($1\ 044,8 \pm 35,6$) pg/ml соответственно). Выявленные достоверные различия цитокинового профиля указывают прежде всего на отсутствие той степени поражения печени при пролонгированной конъюгационной желтухе, которая приводит к повышению ее регенераторной активности и прогрессированию фиброзных процессов, то есть свидетельствует о благоприятном течении патологии и подтверждает рекомендации ведения детей с легкой и среднетяжелой формой пролонгированной конъюгационной желтухи, имеющие выжидательный характер, исключающие отмену грудного вскармливания и/или инфузионную терапию.

Таблица 1
Показатели TNF- α и HGF в сыворотке крови обследованных детей ($M \pm m$)

Показатель	Дети с ПКЖ (n = 20)	Дети с врожденными гепатитами (n = 21)	Здоровые дети (n = 30)
TNF- α , pg/ml	$22,1 \pm 1,1^{**}$	$127,1 \pm 13,8^{**}$	$38,4 \pm 1,92$
HGF, pg/ml	$430 \pm 21,5^*$	$1\ 044,8 \pm 35,6^*$	$421 \pm 21,6$
TNF- α /HGF	$0,051 \pm 0,003^*$	$0,122 \pm 0,08^*$	$0,091 \pm 0,005$

Примечания:

* – различия статистически значимы относительно группы здоровых детей ($p < 0,05$);

** – различия относительно группы здоровых детей ($0,05 < p < 0,1$).

Результаты сравнения показателей цитокинового статуса со здоровыми детьми выявили тенденцию к снижению TNF- α в группе детей с пролонгированной конъюгационной желтухой: $(22,1 \pm 6,21)$ pg/ml против $(38,4 \pm 1,92)$ pg/ml. Показатель HGF отвечал уровню его концентрации у здоровых детей: $(430,0 \pm 19,5)$ pg/ml и $(421,0 \pm 21,6)$ pg/ml соответственно. Известно, что TNF- α , осуществляя конкурирующее и стимулирующее действие на противоположные эффекты, вызываемые HGF, поддерживает состояние «покоя» гепатоцитов. При любом повреждении печени, изменяющем баланс реконструкции матрицы и способствуя ее активации, TNF- α может одновременно усиливать процессы роста. Учитывая полученные данные, на наш взгляд, процесс экскреции билирубина при транзиторных холестазах контролируется путем снижения метаболической активности гепатоцитов, что указывает на необходимость применения гепатопротекторной терапии.

Направленность патологического процесса определяется не только изменением уровня отдельных цитокинов, а прежде всего степенью разбалансирования цитокиновой системы. Учитывая это, целесообразным было изучение соотношения TNF- α /HGF. Обнаружено, что у детей с врожденными гепатитами показатель соотношения имел тенденцию к повышению относительно уровня здоровых, а у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой не имел отличия. Обнаруженная относительно физиологическая стабильность соотношения цитокинов с различным биологическим действием в условиях пролонгированной конъюгационной желтухи, при изменении отдельных показателей, на наш взгляд, свидетельствует о напряжении компенсаторных возможностей функционирования гепатобилиарной системы при данной патологии.

■ ВЫВОДЫ

Достоверно более низкие, чем у детей с врожденными гепатитами, уровни цитокинов TNF- α и HGF свидетельствуют о благоприятном течении пролонгированной конъюгационной желтухи.

Выявленная у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой тенденция к снижению показателя TNF- α в сравнении со здоровыми детьми при сохраненном соотношении TNF- α /HGF и наличием изменений функциональных проб печени указывает на необходимость применения гепатопротекторной терапии в комплексном лечении патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 255 від 27.04.2006. Про затвердження клінічного протоколу надання неонатальної допомоги дітям «Жовтяниці новонароджених». – К., 2006. – 38 с.
2. Чуриліна, А.В., Чала, Л.Ф., Мациніна, Н.І., Зуєва, Г.В., Масюта, Д.І., Москалюк, О.М. Особливості сучасної клінічної картини неонатальних жовтяниць // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 4 (416). – С. 14–16.
3. Лоуренс, М. Гартнер. Жовтяниці новонароджених: як зменшити ризик ускладнень // Медицина світу. – 2003. – № XV (5). – С. 295–303.
4. Глуховська, О.О. Чинники пролонгованого перебігу неонатальних жовтяниць // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 6. – С. 9–11.

5. Шадрін, О.Г., Марушко, Т.Л., Басараба, Н.М., Шадрін, В.О. Питання оптимізації терапії кон'югаційної жовтяниці новонароджених // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – 4 (40). – С. 51–53.
6. Нисевич, Л.Л., Яцык, Г.В., Аширова, А.А., Дворяковский, И.В. Застяжние желтухи у недоношенных новорожденных // Педиатрия. – 1998. – № 6. – С. 59–63.
7. Володин, Н.Н., Дегтярева, А.В., Дегтярев, Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 18–32.
8. Петрухин, В.Н., Первишко, О.В., Бевзенко, О.В., Фоменко, А.Г., Мелихова, Е.М. Предрасполагающие факторы развития конъюгационных желтух у детей первого месяца жизни // Сборник материалов XV конгресса педиатров России. – 2011. – 661 с.
9. Brodersen, R., Hermann, L.S. Intestinal reabsorption of unconjugated bilirubin-A possible contributing factor in neonatal jaundice // Lancet. – 1963. – 1:1242.
10. Gourley, G.R. Pathophysiology of breast-milk jaundice // Fetal and Neonatal Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. – 1998. – P. 1499–1505.
11. Trauner, M., Wagner, M., Fickert, P., Zollner, G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – № 39; P. 111–124.
12. Honsawek, S., Chongsrisawatn, V., Vejchapipat, P., Thawornsuk, N., Tangkijvanich, P., Poovorawan, Y. Serum interleukin-8 in children with biliary atresia, relationship with disease stage and biochemical parameters // Pediatr Surg Int. – 2005. – № 21. – P. 73–77.
13. Monshouwer, M., Witkamp, R.F., Nujmeir, S.M., Van Amsterdam, J.G., Van Miert, A.S. Suppression of cytochrome P450 – and UDP glucuronosyl transferase-dependent enzyme activities by proinflammatory cytokines and possible role of nitric oxide in primary cultures of pig hepatocytes // Toxicol Appl Pharmacol. – 1996. – № 137; P. 237–244.
14. Kimura, F., Miyazaki, M., Suwa, T., Sugiura, T., Shinoda, T., Itoh, H., Nagakawa, K., Ambiru, S., Shimizu, H., Yoshitome, H. Anti-inflammatory response in patients with obstructive jaundice caused by biliary malignancy // J Gastroenterol Hepatol. – 2001. – № 16 (4). – 467–72.
15. Nanthakumar, N.N., Fusunyan, R.D., Sanderson, I., Walker, W.A. Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis // Proc Natl Acad Sci USA. – 2000. – № 97. – P. 6043–6048.
16. Gourley, G.R. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus // Semin Neonatol. – 2002. – 7. – P. 135–141.
17. Gustav Paumgartner. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology pharmacological targets // World J Gastroenterol. – 2006, July 28. – № 12(28). – P. 4445–4451.
18. Гарбузенко, Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // РЖГГК. – 2008. – № 6. – С. 14–21.
19. O'Brien, W.A. Tumor necrosis factor (TNF- α) and TNF receptor in viral pathogenesis // Proc.Soc.Exp.Biol. Med. – 2000. – Vol. 223. – P. 241–257.
20. R. Taub. Liver regeneration: from myth to mechanism // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 1 October 2004. – 5. – P. 836–847.
21. Tang, W., Liang, K., Wang, J. et al. Effects of pHGF on hepatocyte DNA synthesis after partial hepatectomy in rats // J. Tongji Med. Univ. – 1998. – Vol. 18, N 1. – P. 25–27.
22. Block, G.D., Locker, J., Bowen, W.C., Petersen, B.E., Katyal, S., Strom, S.C., Riley, T., Howard, T.A., Michalopoulos, G.K. Population expansion, clonal growth, and specific differentiation patterns in primary cultures of hepatocytes induced by HGF/SF, EGF and TGF alpha in a chemically defined (HGM) medium // Cell Biol. – 1996 Mar. – № 132 (6). – 1133–49.
23. Jing-Lin, Xia et al. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168. – P. 1500–151.
24. Xue, F. et al. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse livers after hepatectomy // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 694–700.
25. Mizuno, S., Nakamura, T. Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis // Regen. Med. – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 161–170.
26. Kawaida, K., Matsumoto, K., Shimazu, H., Nakamura, T. Hepatocyte growth factor prevents acute renal failure and accelerates renal regeneration in mice // Proc Natl Acad Sci USA. – 1994. – № 91. – P. 4357–4361.

Поступила в редакцию 26.07.2013 г.
Контакты: agneta1901@gmail.com