

ДИАРЕЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ФОТОТЕРАПИЕЙ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

© Дмитрий Олегович Иванов, Валерия Павловна Новикова,
Анна Владимировна Полунина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Валерия Павловна Новикова — врач-педиатр высшей категории, д.м.н., профессор, академик МАНЭБ. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Резюме. В обзоре дано определение диареи, индуцированной фототерапией неонатальных желтух, описаны ее распространенность, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение и прогноз.

Ключевые слова: диарея, фототерапия, неонатальная желтуха, новорожденность.

DIARRHOEA IN JAUNDICED NEONATES TREATED WITH PHOTOTHERAPY

© Dmitry O. Ivanov, Valeria P. Novikova, Irina V. Polunina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Valeria P. Novikova — pediatrician of the highest category, doctor of medical sciences, professor, academician MANEB. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Summary. The review defines diarrhea, induced phototherapy of neonatal jaundice, describes its prevalence, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: diarrhea, phototherapy, neonatal jaundice,

В настоящее время фототерапия является стандартной формой лечения гипербилирубинемии новорожденных. Несмотря на постепенность действия, фототерапия приводит к длительному снижению уровня билирубина до референсных значений. Факторами, влияющими на ее эффективность, являются: исходный уровень билирубина, вес при рождении, гестационный возраст, постнатальный возраст, этиология желтухи, интенсивность света и спектральная эмиссия. В настоящее время фототерапия является безопасной. Однако при ее проведении у некоторых новорожденных может отмечаться диарея [1].

В 1989 году M. de Curtis, S. Guandalini, A. Fasano, Fea Saitta, and F. Ciccimarra обследовали 30 новорожденных с диареей на фоне фототерапии желтухи и 30 детей без диареи [2]. Измеряли фекальную осмоляльность и концентрации электролитов, что четко доказало се-

креторный тип диареи. Различия в составе ионов у 10 детей с желтухой, получавших фототерапию, у 10 младенцев с желтухой, не получавших фототерапию, и у 10 здоровых детей из контрольной группы также было продемонстрировано. Еще одна группа из восьми младенцев с желтухой также изучалась как во время, так и после фототерапии для регистрации транспортных изменений ионов в просвете кишечника. Поглощение воды, хлорида натрия и калия значительно ухудшалось у пациентов, получавших фототерапию, по сравнению с каждой из контрольных групп. Такие изменения были непостоянными [3–7]. Эти данные показывают, что толстая кишка играет роль в патогенезе секреторной диареи [8] и что для такого эффекта необходимы как гипербилирубинемия, так и фототерапия. Исходя из результатов измерения электролитов стула и осмоляльности у 10 желтушных детей, получавших фототера-

пию, авторы предполагают, что диарея может быть секреторной [9–11].

Некоторые ученые утверждают о возможности возникновения лактазной недостаточности в результате использования фототерапии. Впервые лактазную недостаточность описывает Баккен в 1977 году, сообщалось о временном дефиците лактазы у шести желтушных детей, которых лечили фототерапией. Автор считал повреждение слизистой оболочки кишечника в результате фототерапии причиной диареи. [12].

Так же вопрос взаимодействия лактозы и фототерапии рассматривался в 1980 году Ebbesen F., Edelsten D. и Hertel J. изучили 60 новорожденных с нормальным весом при рождении, страдающих неосложненной гипербилирубинемией. Их кормили грудным молоком, из которого была удалена лактоза, после чего добавляли сахарозу или лактозу. 30 младенцев получили обычную фототерапию и 30 интенсивную фототерапию (синий двойной свет). 15 детей в каждой группе получали молоко с сахарозой и 15 детей молоко с лактозой. Не было существенной разницы между увеличением уровня глюкозы в крови у детей, употреблявших молоко с лактозой, полученным до фототерапии и данными тех, которым выполнялась фототерапия или интенсивная фототерапия [13–19, 20]. Не было существенной разницы во времени транзита кишечника между грудными детьми, получающими молоко с сахарозой и младенцами, получающими молоко с лактозой, ни у тех, кто лечился обычной фототерапией, ни интенсивной фототерапией [21]. Таким образом, Ebbesen F. и другие утверждают, что мальабсорбция лактозы не является частой причиной сокращения времени транзита нутриентов из кишки во время фототерапии и должна быть редким осложнением при фототерапии [22–26].

В 1981 году в Америке было проведено исследование на крысах [27] — есть ли связь между диареей и лактазной недостаточностью при проведении фототерапии у новорожденных. Изучалось влияние фототерапии на концентрацию билирубина в слизистой оболочке кишечника и активность лактазы у крысы Ганна. Гетерозиготным (Jj) и гомозиготным (jj) животным давали 24, 48 или 72 часа непрерывной фототерапии, а Jj и jj животных получали 24 часа, 48 часа или 72 часа — контрольные методы лечения. Фототерапия уменьшала концентрацию билирубина в сыворотке на 53% через 24 часа, 5% через 48 часов и 68% в 72 часа. Концентрация билирубина в слизистой оболочке оказалась параллельно сниженной с концен-

трацией билирубина в сыворотке и была ниже, чем у контрольных животных jj. Активность лактазы в тощей и подвздошной кишках, выраженная на мг белка, не была подавлена фототерапией. Активность лактазы тощей кишки и подвздошной кишки мышей (jj) по сравнению с мышами Jj и контролем мышами jj при 24 и 48 ч и по сравнению с мышами Jj в течение 72 часов никогда не уменьшалась [28–33]. Соотношение активности лактазы и сахарозы свидетельствовало о значительном увеличении активности лактазы по сравнению с сахарозой у всех животных, которых лечили в течение 48 или 72 часов. Этот последний эффект потенциально связан с изменением циркадного ритма при постоянном освещении. Эти данные убедительно показывают, что у крысы Ганна не развивается дефицит лактазы, связанный с фототерапией [34–36].

Согласно исследованию, проводившемуся в Америке в 80 годах 20 века, 10% младенцев, родившихся в Соединенных Штатах, получали фототерапию при неонатальной желтухе [37] и часто имели диарею [38]. Патологические потери воды с фекалиями [39] и сокращение времени транзита по кишечнику [40] характерны для больных младенцев, но патогенез процесса оставался неопределенным. Недостаточность кишечной лактазы обнаружена у некоторых детей, но дальнейшее исследование показало, что непереносимость лактозы не может быть подтверждена у младенцев, получающих фототерапию.

В последующие годы на себя обращает внимание исследование Berant M., Diamond E., Brik R., Yurman S. [41]. Концентрация фекальных желчных солей была измерена у 14 желтушных новорожденных, которые получали фототерапию (группа РТ) и 14 детей из контрольной группы (С). До начала фототерапии средняя концентрация желчных солей в образцах стула из двух групп была сходной. После 12 часов воздействия света образцы стула у младенцев из РТ показали значительно повышенную концентрацию солей желчных кислот, тогда как у детей С не было изменений ($3,65 \pm 0,39$ против $2,62 \pm 0,22$ ммоль/л, $p < 0,01$). Через 24 часа после воздействия света образцы стула у младенцев РТ имели среднюю концентрацию соли желчных кислот, подобную той, что проводилась до фототерапии и не отличалась от С. Во время фототерапии у девяти детей РТ была концентрация желчных солей в их стуле 3,5 ммоль/л и выше. У 6 из этих младенцев был водянистый стул с высоким содержанием натрия. Высокая концентрация желчных

солей, обнаруженная в содержании кишечника новорожденных во время фототерапии, по-видимому, является фактором патогенеза диарей у новорожденных с желтухой при фототерапии.

Этиология и патогенез диареи требует подробного изучения, так как в настоящее время до сих пор не существует единого мнения в научной среде о связи развития лактазной недостаточности при воздействии фототерапии на новорожденного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tan KL1. Neonatal jaundice: update on phototherapy management. *Ann Acad Med Singapore*. 1993 Mar; 22(2): 225–8.
2. De Curtis M.I., Guandalini S., Fasano A., Saitta F., Cicciarra F. Diarrhoea in jaundiced neonates treated with phototherapy: role of intestinal secretion. 1989 Department of Paediatrics, Second School of Medicine, University of Naples, Italy.
3. Jhon E. Complication of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Aust Paediatr J* 1975; 11: 53–5.
4. Ebbesen F. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 91–6.
5. Bujanover Y., Schwartz G., Milbaner B., Peled Y. Lactose malabsorption is not a cause of diarrhea during phototherapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 196–8.
6. De Curtis M., Saitta F., Matteoli M., Paludetto R., Cicciarra F., Guandalini S. Evidence for secretory type diarrhea in infants treated by phototherapy. *Lancet* 1982; i: 909–10.
7. Edmonds L.J., Godfrey R. Measurement of electrical potentials of the human rectum and pelvic colon in normal and aldosterone treated patients. *Gut* 1970; 11: 330–7.
8. Savage M.O., Jefferson I.G., Dillon M.J., Milla P.J., Honour J.W., Grand D.B. Pseudo hypoaldosteronism: severe salt wasting in infancy caused by generalized mineralcorticoid unresponsiveness. *J Pediatr* 1982; 101: 239–42.
9. Krejci G.J., Fordtran J.S. Diarrhea. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1983: 257–80.
10. Blanc B. Biochemical aspects of human milk comparison with bovine milk. *World Rev Nutr Diet* 1981; 36: 1–89.
11. De Curtis M., Senterre J., Rigo J., Putet G. Carbohydrate-derived energy absorption in preterm infants fed human milk or formula. *Arch Dis Child* 1986; 61: 867–70.
12. Bakken A.F. Temporary intestinal lactase deficiency in light-treated jaundiced infants. *Acta Paediatr Scand*. 1977 Jan; 66(1): 91–6.
13. Ebbesen F., Edelsten D., Hertel J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. I. A study using lactose-free human mature milk. *Acta Paediatr Scand*. 1980 Jan; 69(1): 65–8.
14. Heinvegh K., Fevery J., Meuwissen. A., de Groote J., Campennolle F., Desmet V., and van Roy F. Recent advances in the separation and analysis of diazopositive bile pigments. In: D. Glick: *Methods of Biochemical Analysis*. John Wiley & Sons. Inc.. New York. 1974; 22: 205.
15. John E. Complications of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Aust. Paediatr. J*. 1975; 11: 53–5.
16. I. Krasilnikom. P.A. Gudmand-Hoyer. E.. and Moltke. H.H. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta Paediatr. Scand*. 64: 693 (1975).
17. Lund. H. T. and Jacobsen. J. Influence of phototherapy on unconjugated bilirubin in duodenal bile of newborn infants with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr. Scand.*, 61: 693 (1972).
18. Malloy H., and Evelyn K. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J. Biol. Chem*. 119: 481 (1937).
19. McDonagh. A. F. and Ramonas, L.M. Jaundice phototherapy: micro flow-cell photometry reveals rapid biliary response of Gunn rats to light. *Science (Wash. D. C.)*. 201: 829 (1978).
20. Odell G. 6. Cukier J. O. and Maglalang. A.C. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia. In: D.S. Young. J.M. Hicks: *The Neonate: Clinical Biochemistry. Physiology, and Pathology*. John Wiley and Sons. New York; 1976: 271.
21. Stevenson N. R. and Fierstein J.S. Circadian rhythms of intestinal sucrase and glucose transport: cued by time of feeding. *Am.J. Physiol*. 230: 731 (1976).
22. Rubaltelli F.F., Largajolli G. Effects of light exposure on gut transit time in jaundiced newborns. *Biol Neonate*. 1973; 62: 146–8.
23. Ebbesen F., Edelsten D., Hertel J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. I. A study using lactose-free human mature milk. *Acta Paediatr Scand*. 1980 Jan; 69(1): 65–8.
24. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Anal. Biochem*. 1968; 22: 99.
25. Dinari G. Daum F. Cohen M. 1. and McNamara. H. Effects of phototherapy on intestinal disaccharidase activity in the rat. *Pediatr. Res*. 1977; 11: 443.
26. Ebbesen F., Edelsten D. and Hertel J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy: A study using raw milk from the mothers of the infants. *Acta Paediatr. Scand*. 1980; 69: 69.
27. Whittington P.F. Effect of jaundice phototherapy on intestinal mucosal bilirubin concentration and lactase activity in the congenitally jaundiced Gunn Rat. *Pediatr Res*. 1981 Apr; 15(4 Pt 1): 345–8.
28. Guandalini S., Fasano A., Albin F. et al. Unconjugated bilirubin and the bile from light-exposed Gunn rats inhibit intestinal water and electrolyte absorption. *Gut* 1988; 29: 366.
29. Rubaltelli F. F., and Largajolli. G. Effect of light exposure on gut transit time in jaundiced newborns. *Acta Paediatr. Scand*. 1973; 62: 146.

30. Stevenson, N. R. and Fierstein, J.S. Circadian rhythms of intestinal sucrase and glucose transport: cued by time of feeding. *Am.J. Physiol.* 1976; 230: 731.
31. Sutherland E.W. Con C.F. Haynes. R. and Olsen N.S. Purification of the hyperglycemic-glycogenolytic factor from insulin and from gastric mucosa. *J. Biol. Chem.* 1949; 180: 825.
32. Thaler M. M. and Dawber N.H. Stimulation of bilirubin formation in liver of newborn rats by fasting and glucagon. *Gastroenterology.* 1977; 72: 312.
33. Whittington P.F. Small bowel secretion induced by unconjugated bilirubin. *Pediatr. Res.* 1978; 12: 443.
34. Odell G. 6. Natzschka, J. C. and Storey, G. N.B. Bilirubin nephropathy in the Gunn strain of rat. *Am.J. Physiol.* 1967; 212: 931.
35. Ostrow J.D. Photocatabolism of labeled bilirubin in the congenitally jaundiced (Gunn) rat. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 707.
36. Whittington P.F., Olsen W.A., Odell G.B. The effect of bilirubin on the function' of hamster small intestine. *Pediatr Res* 1981; 15: 1009–14.
37. I. Bakken. A.F. Temporary intestinal lactase deficiency in light-treated jaundiced infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1977; 66: 91.
38. Boellner S.W. Beard A.G. and Panos T.C. Impairment of Intestinal hydrolysis of lactose in newborn infants. *Pediatrics.* 1965; 36: 542.
39. Cukier J. 0. Maglalang A.C. and Odell. G.B. Increased osmotic fragility of erythrocytes in chronically jaundiced rats after phototherapy. *Acta Paediatr. Scand.*, 1979; 68: 903.
40. Final report of the committee on phototherapy in the newborn. Committee on Phototherapy in the Newborn. Division of Medical Sciences. Assembly of Life Sciences. National Research Council. National Academy of Sciences. Washington. D. C. 1974.
41. Berant M., Diamond E., Brik R., Yurman S. Phototherapy-associated diarrhea. The role of bile salts *Acta Paediatr Scand.* 1983 Nov; 72(6): 853–5.
- during phototherapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 196–8.
47. De Curtis M., Saitta F., Matteoli M., Paludetto R., Ciccimarra F., Guandalini S. Evidence for secretory type diarrhea in infants treated by phototherapy. *Lancet* 1982; i: 909–10.
48. Edmonds L.J., Godfrey R. Measurement of electrical potentials of the human rectum and pelvic colon in normal and aldosterone treated patients. *Gut* 1970; 11: 330–7.
49. Savage M.O., Jefferson I.G., Dillon M.J., Milla P.J., Honour J.W., Grand D.B. Pseudo hypoaldosteronism: severe salt wasting in infancy caused by generalized mineralcorticoid unresponsiveness. *J Pediatr* 1982; 101: 239–42.
50. Krejci G.J., Fordtran J.S. Diarrhea. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1983: 257–80.
51. Blanc B. Biochemical aspects of human milk comparison with bovine milk. *World Rev Nutr Diet* 1981; 36: 1–89.
52. De Curtis M., Senterre J., Rigo J., Putet G. Carbohydrate-derived energy absorption in preterm infants fed human milk or formula. *Arch Dis Child* 1986; 61: 867–70.
53. Bakken A.F. Temporary intestinal lactase deficiency in lighttreated jaundiced infants. *Acta Paediatr Scand.* 1977 Jan; 66(1): 91–6.
54. Ebbesen F., Edelsten D., Hertel J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. I. A study using lactose-free human mature milk. *Acta Paediatr Scand.* 1980 Jan; 69(1): 65–8.
55. Heinvegh K., Fevery J., Meuwissen. A., de Groote J., Campenolle F., Desmet V., and van Roy F. Recent advances in the separation and analysis of diazopositive bile pigments. In: D. Glick: *Methods of Biochemical Analysis*. John Wiley & Sons. Inc.. New York. 1974; 22: 205.
56. John E. Complications of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Aust. Paediatr. J.* 1975; 11: 53–5.
57. I. Krasilnikom. P.A. Gudmand-Hoyer. E.. and Moltke. H.H. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta Paediatr. Scand.* 64: 693 (1975).
58. Lund. H. T. and Jacobsen. J. Influence of phototherapy on unconjugated bilirubin in duodenal bile of newborn infants with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr. Scand.*, 61: 693 (1972).
59. Malloy H., and Evelyn K. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J. Biol. Chem.* 119: 481 (1937).
60. McDonagh. A. F. and Ramonas, L.M. Jaundice phototherapy: micro flow-cell photometry reveals rapid biliary response of Gunn rats to light. *Science (Wash. D. C.)*. 201: 829 (1978).
61. Odell G. 6. Cukier J. 0. and Maglalang. A.C. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia. In: D.S. Young. J.M. Hicks: *The Neonate: Clinical Biochemistry. Physiology, and Pathology*. John Wiley and Sons. New York; 1976: 271.

REFERENCES

42. Tan KL1. Neonatal jaundice: update on phototherapy management. *Ann Acad Med Singapore.* 1993 Mar; 22(2): 225–8.
43. De Curtis M.I., Guandalini S., Fasano A., Saitta F., Ciccimarra F. Diarrhoea in jaundiced neonates treated with phototherapy: role of intestinal secretion. 1989 Department of Paediatrics, Second School of Medicine, University of Naples, Italy.
44. John E. Complication of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Aust Paediatr J* 1975; 11: 53–5.
45. Ebbesen F. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 91–6.
46. Bujanover Y., Schwartz G., Milbaner B., Peled Y. Lactose malabsorption is not a cause of diarrhea

62. Stevenson N. R. and Fierstein J.S. Circadian rhythms of intestinal sucrase and glucose transport: cued by time of feeding. *Am.J. Physiol.* 230: 731 (1976).
63. Rubaltelli F.F., Largajolli G. Effects of light exposure on gut transit time in jaundiced newborns. *Biol Neonate.* 1973; 62: 146–8.
64. Ebbesen F., Edelsten D., Hertel J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. I. A study using lactose-free human mature milk. *Acta Paediatr Scand.* 1980 Jan; 69(1): 65–8.
65. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Anal. Biochem.* 1968; 22: 99.
66. Dinari G., Daum F., Cohen M. I. and McNamara. H. Effects of phototherapy on intestinal disaccharidase activity in the rat. *Pediatr. Res.* 1977; 11: 443.
67. Ebbesen F., Edelsten D. and Hertel J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy: A study using raw milk from the mothers of the infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1980; 69: 69.
68. Whittington P.F. Effect of jaundice phototherapy on intestinal mucosal bilirubin concentration and lactase activity in the congenitally jaundiced Gunn Rat. *Pediatr Res.* 1981 Apr; 15(4 Pt 1): 345–8.
69. Guandalini S., Fasano A., Albini F. et al. Unconjugated bilirubin and the bile from light-exposed Gunn rats inhibit intestinal water and electrolyte absorption. *Gut* 1988; 29: 366.
70. Rubaltelli F. F., and Largajolli. G. Effect of light exposure on gut transit time in jaundiced newborns. *Acta Paediatr. Scand.* 1973; 62: 146.
71. Stevenson, N. R. and Fierstein. J.S. Circadian rhythms of intestinal sucrase and glucose transport: cued by time of feeding. *Am.J. Physiol.* 1976; 230: 731.
72. Sutherland E.W. Con C.F. Haynes. R. and Olsen N.S. Purification of the hyperglycemic-glycogenolytic factor from insulin and from gastric mucosa. *J. Biol. Chem.* 1949; 180: 825.
73. Thaler M. M. and Dawber N.H. Stimulation of bilirubin formation in liver of newborn rats by fasting and glucagon. *Gastroenterology.* 1977; 72: 312.
74. Whittington P.F. Small bowel secretion induced by unconjugated bilirubin. *Pediatr. Res.* 1978; 12: 443.
75. Odell G. 6. Natzschka, J. C. and Storey. G. N.B. Bilirubin nephropathy in the Gunn strain of rat. *Am.J. Physiol.* 1967; 212: 931.
76. Ostrow J.D. Photocatabolism of labeled bilirubin in the congenitally jaundiced (Gunn) rat. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 707.
77. Whittington P.F., Olsen W.A., Odell G.B. The effect of bilirubin on the function' of hamster small intestine. *Pediatr Res* 1981; 15: 1009–14.
78. I. Bakken. A.F. Temporary intestinal lactase deficiency in light-treated jaundiced infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1977; 66: 91.
79. Boellner S.W. Beard A.G. and Panos T.C. Impairment of Intestinal hydrolysis of lactose in newborn infants. *Pediatrics.* 1965; 36: 542.
80. Cukier J. O. Maglalang A.C. and Odell. G.B. Increased osmotic fragility of erythrocytes in chronically jaundiced rats after phototherapy. *Acta Paediatr. Scand.*, 1979; 68: 903.
81. Final report of the committee on phototherapy in the newborn. Committee on Phototherapy in the Newborn. Division of Medical Sciences. Assembly of Life Sciences. National Research Council. National Academy of Sciences. Washington. D. C. 1974.
82. Berant M., Diamond E., Brik R., Yurman S. Phototherapy-associated diarrhea. The role of bile salts *Acta Paediatr Scand.* 1983 Nov; 72(6): 853–5.