

УДК: 616.36-008.5-053.3

О.С. Яблонь, Н.В. Заїчко, О. Г. Мазур

Особливості перебігу затяжних жовтяниць новонароджених та можливості їх медикаментозної корекції

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):46-51; doi 10.15574/SP.2017.81.46

Мета — вивчити особливості перебігу затяжних жовтяниць новонароджених та можливості медикаментозної корекції препаратом на основі урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

Пацієнти і методи. Було обстежено 42 дитини (29 хлопчиків і 13 дівчаток) із затяжною жовтяницею новонароджених. До основної групи увійшло 22 дітей, які в комплексному лікуванні отримували препарат УДХК. Групу порівняння склали 20 дітей, які отримували лише базисне лікування — фототерапію. Ефективність проведеного лікування оцінювали за біохімічними показниками крові (загальний білірубін і його фракції, печінкові трансамінази), рівень альфа-фетопроїну, епідермального фактору росту сироватки крові визначали імуноферментним методом.

Результати. Усі діти народилися доношеними. Середній вік при госпіталізації дітей основної групи склав $20,8 \pm 1,9$ доби, групи порівняння — $22 \pm 1,5$ доби. В основній групі непрямий білірубін був вищим на 35 мкмоль/л, але достовірних відмінностей між групами за рівнем непрямого білірубину на початку лікування не було — $286 \pm 14,3$ мкмоль/л і $250 \pm 16,4$ мкмоль/л ($p > 0,05$) відповідно. Середні показники непрямого білірубину після проведеного курсу лікування достовірно зменшилися в обох групах, водночас в основній групі зниження сягало 49% , в групі порівняння зниження білірубину було на 30% . Також відмічались ознаки неонатального холестазу: у кожній п'ятій дитині підвищені рівня прямого білірубину, у кожній третій дитині підвищені рівні печінкових трансаміназ. У дітей, залучених у дослідження, показники АФП і ЕФР були підвищеними і достовірно не відрізнялись: АФП в основній групі був 834 ± 28 нг/мл, у групі порівняння — 809 ± 26 нг/мл ($p > 0,05$); ЕФР в основній групі — $651 \pm 57,2$ нг/мл, у групі порівняння — 714 ± 27 нг/мл ($p > 0,05$). У дітей, які отримували в комплексному лікуванні препарат УДХК (Укрлів® суспензія), відбувалось достовірне зниження, в середньому на 50% , показників АФП і ЕФР сироватки крові.

Висновки. Застосування препарату УДХК у дітей із затяжною жовтяницею та/або ознаками неонатального холестазу скорочує тривалість жовтяничного забарвлення, призводить до більш швидкого зниження загального білірубину (у $1,3$ рази) та показників АФП і ЕФР сироватки крові на 50% , а також скорочення часу перебування в стаціонарі на три доби.

Ключові слова: затяжна жовтяниця, неонатальний холестаза, альфа-фетопроїн, епідермальний фактор росту, білірубін, урсодезоксихолева кислота, новонароджені.

Вступ

Неонатальну гіпербілірубінемію відносять до найбільш поширених метаболічних розладів періоду новонародженості, що завжди потребує проведення диференційно-діагностичних заходів. Особлива увага приділяється затяжним жовтяницям, які можуть мати як доброякісний перебіг, так і бути проявом важкого патологічного стану з несприятливими наслідками [10–11]. За даними літератури, затяжний перебіг жовтяниці спостерігається у 10 – 45% дітей раннього віку і характеризується тривалістю жовтяничного забарвлення після 14 -го дня життя [4].

У новонароджених існує ризик несприятливих наслідків підвищення не тільки непрямого білірубину, який може призводити до білірубінової енцефалопатії, невропатії слухового аналізатора, але й неонатального холестазу [1,7,12]. Згідно із сучасними уявленнями про генез затяжних жовтяниць, однією з його провідних ланок є синдром «згущення жовчі», або неонатальний холестаза. Формування неонатального холестазу може бути обумовлено

захворюваннями гепатобіліарної системи, а також сукупністю неспецифічних патологічних факторів перинатального періоду, тобто мати позапечінкове походження. Схильність до розвитку холестазу в періоді новонародженості пояснюють анатомо-фізіологічними особливостями гепатобіліарної системи у цьому віці. Зокрема має місце підвищена продукція компонентів жовчі та обмежена здатність їх виведення [2]. За останніми даними зарубіжних дослідників, на розвиток затяжних жовтяниць новонароджених можуть впливати такі фактори, як альфа-фетопроїн (АФП) та епідермальний фактор росту (ЕФР) [8,9]. Перенесена в неонатальному періоді затяжна гіпербілірубінемія є чинником ризику дискінезії жовчовивідних шляхів і каменеутворення в майбутньому [5].

Сьогодні немає єдиного підходу до лікування неонатальних жовтяниць, зокрема тих, що мають затяжний перебіг. Тому поряд з удосконаленням методів диференціальної діагностики необхідно оптимізувати методи ведення новонароджених для попередження можливих важких наслідків неонатального холестазу.

Симптоматичне лікування спрямоване на використання препаратів, які володіють гепатопротективною, холеретичною, гіпохолестеринемічною дією. Одними із таких є препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), які випускаються у вигляді суспензії. Урсодезоксихолева кислота є нетоксичною третинною жовчною кислотою, що в нормі міститься в жовчі людини в невеликій кількості (не більше 5% від загального пулу жовчних кислот). Вона є більш полярною та гідрофільною порівняно з іншими жовчаними кислотами. Ці властивості зумовлюють практично повну відсутність токсичності даної сполуки, а також її високу холекінетичну активність [3–5].

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу затяжних жовтяниць новонароджених та можливості медикаментозної корекції препаратом УДХК.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходились 42 дітей (29 хлопчиків і 13 дівчаток) із затяжною жовтяницею новонароджених, які перебували на лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні м. Вінниці. До основної групи увійшло 22 дітей, які в комплексному лікуванні отримували препарат УДХК; групу порівняння склали 20 дітей, які отримували лише базисне лікування – фототерапію (згідно з наказом МОЗ України №255 від 27.04.2006 р.).

Критерії включення: поява жовтяничного забарвлення в ранньому неонатальному періоді з тривалістю довше 14 діб, гестаційний вік 37–40 тижнів, вага при народженні >2500 г. Критеріями виключення були гемолітична хвороба новонароджених, вроджені вади розвитку гепатобіліарної системи, вроджені і набуті інфекційні захворювання.

Комплекс досліджень включав клінічний огляд, аналіз анамнестичних даних, лабораторні загальноклінічні та біохімічні показники крові (рівень сироваткового білірубину і його фракції, трансамінази). Вміст АФП у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням Alpha-Fetoprotein (AFP) Test System (Monobind Inc., США) відповідно до інструкції фірми-виробника. Вміст ЕФР у сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA з використанням Epidermal Growth Factor (Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd, China) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження

Показник	Основна група (n=22)	Група порівняння (n=20)
Хлопчики/дівчатка	13/9	15/5
Вага, г, M±m	3028±120	3416±84
Зріст, см, M±m	51,2±0,4	52,5±0,6

Примітка: * достовірність різниці з показниками групи порівняння, p>0,05.

Окрім протокольних методів лікування, таких як фототерапія, з гепатопротекторною і холеретичною метою призначали препарат УДХК «Укрлів» у вигляді суспензії із розрахунку 10–15 мг/кг 1 раз на добу за 15–20 хвилин до годування протягом двох тижнів.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, Windows XP. Для обробки результатів дослідження використовували стандартні методи

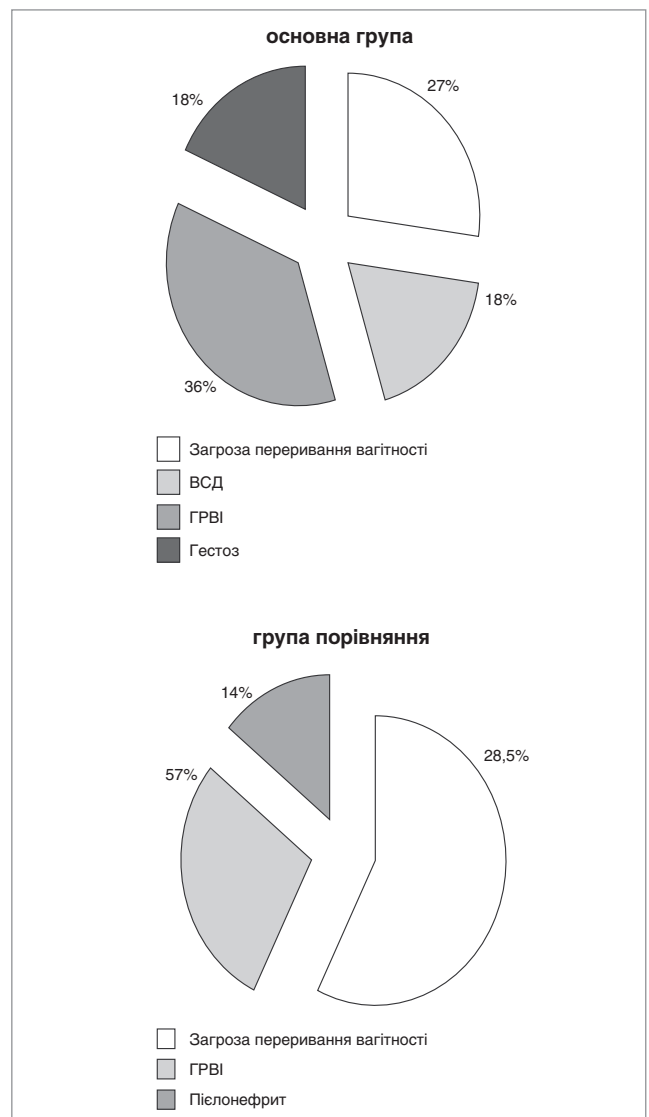


Рис. 1. Дані анамнезу, що обтяжували вагітність

математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (М), стандартного відхилення (δ) і похибки середньої величини (m). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували величину ймовірності похибки ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі діти народилися доношеними, середній термін гестації в основній групі склав $38 \pm 0,4$ тижня, групи порівняння — $38 \pm 0,25$ тижня ($p > 0,05$). Середній вік при госпіталізації у дітей основної групи був $20,8 \pm 1,9$ доби, групи порівняння — $22 \pm 1,5$ доби ($p > 0,05$). Клінічна характеристика дітей наведена в таблиці 1.

В анамнезі життя дітей, залучених у дослідження, був виявлений несприятливий перебіг антенатального періоду. Як показав аналіз анамнестичних даних, 11 (55%) дітей основної групи і 7 (41%) дітей групи порівняння народились від матерів із різноманітною екстрагенітальною та акушерською патологією (рис. 1).

Локалізація жовтяничного забарвлення при госпіталізації оцінювалась за модифікованою шкалою Крамера. Основна маса дітей мала жовтяничне забарвлення II–III ст., лише 4 (23%) дітей основної групи і 3 (15%) дітей групи порівняння мали іктеричне забарвлення IV–V ст. за шкалою Крамера.

Для кожної з обстежуваних груп дітей визначено рівень сироваткового білірубіну і його фракції. В основній групі непрямий білірубін був вищим на 35 мкмоль/л, але достовірних відмінностей за рівнем непрямого білірубіну на початку лікування в обох групах дітей, вклю-

чених у дослідження, не виявлено (середнє значення у дітей основної групи було в межах $286 \pm 14,3$ мкмоль/л, у групі порівняння — $250 \pm 16,4$ мкмоль/л, ($p > 0,05$)).

У дітей із затяжними жовтяницями новонароджених обох груп спостереження відмічались ознаки неонатального холестазу. Так, у кожній п'ятій дитини (21%) був виявлений прямий білірубін ($30,1$ [28–39,4] мкмоль/л) і у кожній третій дитини (35%) були підвищені рівні печінкових трансаміназ: АлАТ — $46 \pm 8,5$ ОД/л, АсАТ — $53,3 \pm 4,2$ ОД/л ($p > 0,05$).

Зниження загального білірубіну сироватки крові відбувалося в обох групах дітей. Середні показники непрямого білірубіну після проведеного курсу лікування достовірно зменшилися в обох групах. В основній групі зниження сягало 49%, в середньому до $145 \pm 9,2$ мкмоль/л. У групі порівняння зниження білірубіну було на 30%, в середньому до $175 \pm 9,6$ мкмоль/л. Тобто у дітей, які отримували УДХК, показники загального білірубіну сироватки крові знижувались у 1,3 разу швидше порівняно з групою дітей, які отримували лише фототерапію. В основній групі середня тривалість лікування склала $7,9 \pm 0,86$ доби, у групі порівняння — $10,6 \pm 1,03$ доби ($p < 0,05$).

Проведено аналіз вмісту АФП і ЕФР сироватки крові у дітей обох досліджуваних груп до і після лікування препаратом УДХК. Середні показники АФП у дітей основної групи на початку лікування знаходились у межах 834 ± 28 нг/мл, у групі порівняння — 809 ± 26 нг/мл ($p > 0,05$). Середні показники ЕФР дітей основної групи

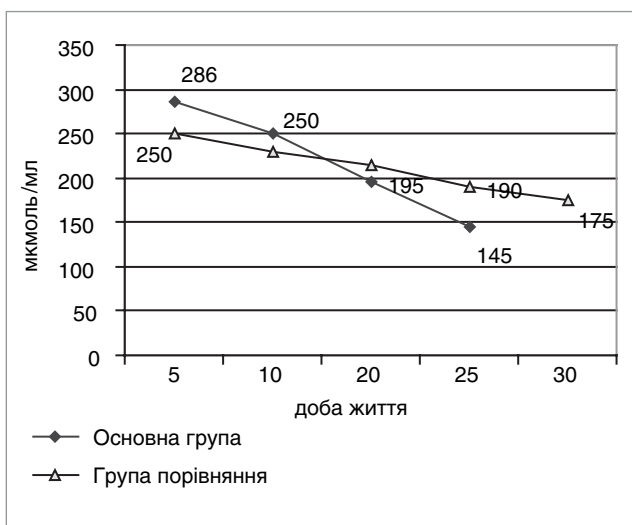


Рис. 2. Динаміка зниження загального білірубіну у дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження

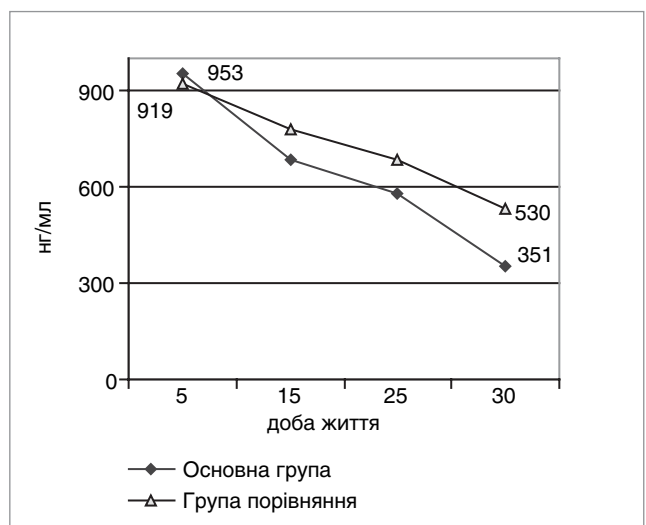


Рис. 3. Динаміка показників АФП до і після проведеного лікування

Надійний
оверіг
печінки!



УкрЛІВ® суспензія – сучасний гепатопротектор комплексної дії

- Холеретичний ефект
- Цитопротекторний ефект



Kusum

Виробник:
ТОВ «Курум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

УКРЛІВ® Р.П. МОЗ України № UA/11750/02/01. Склад. Діюча речовина: урсодеоксихолієва кислота; 5 мл суспензії містять урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг. Лікарська форма. Суспензія оральна. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Показання. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Побічні реакції. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, порушення з боку печінки та жовчного міхура, реакції гіперчутливості. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

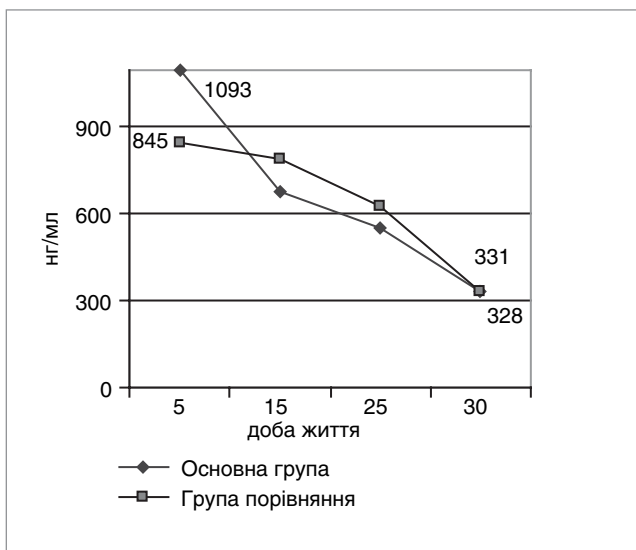


Рис. 4. Динаміка показників ЕФР до і після проведеного лікування

також суттєво не відрізнялися і знаходились в межах $651 \pm 57,2$ нг/мл, у групі порівняння — 714 ± 27 нг/мл ($p > 0,05$). Після проведеного лікування спостерігалось достовірне зниження показників АФП і ЕФР в обох групах дослідження. Середнє значення АФП у дітей основної групи склало $351 \pm 35,1$ нг/мл, у групі порівняння — $530 \pm 38,5$ нг/мл ($p < 0,05$). Середнє значення ЕФР в основній групі і групі порівняння наприкінці лікування знизилось до майже однакових цифр — 328 ± 32 нг/мл і 331 ± 37 нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Водночас, у дітей, які

отримували в комплексному лікуванні препарат УДХК, відбувалось достовірне зниження, в середньому на 50%, показників АФП і ЕФР сироватки крові (рис. 3, 4).

Підвищений вміст АФП і ЕФР поряд із незначно підвищеними рівнями кон'югованого білірубину і печінковими трансаміазами сироватки крові у дітей із затяжними жовтяницями може свідчити про пошкодження клітин печінки продуктами метаболізму білірубину або за рахунок підвищеного синтезу АФП у печінці в результаті недостатньої зрілості останньої в неонатальному періоді, або впливу ЕФР на підвищення абсорбції та активації транспорту білірубину.

Висновки

У 35% дітей із затяжною жовтяницею новонароджених спостерігалися ознаки неонатального холестазу, у кожної п'ятої дитини був виявлений підвищений прямий білірубін і у кожної третьої дитини — підвищений рівень печінкових трансаміаз, а також підвищений вміст АФП та ЕФР сироватки крові.

Застосування препарату УДХК (Укрлів® суспензія) у дітей із затяжною жовтяницею та/або ознаками неонатального холестазу скорочує тривалість жовтяничного забарвлення, призводить до швидшого зниження загального білірубину (у 1,3 разу) та показників АФП і ЕФР сироватки крові на 50%, а також скорочення часу перебування в стаціонарі в середньому на три доби.

ЛІТЕРАТУРА

- Амзаракова Т. Ф. Выявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух / Т. Ф. Амзаракова, А. К. Душина // В мире научных открытий. — 2010. — № 4 (10), Ч. 9. — С. 95—98.
- Белоусов Ю. В. Синдром холестаза у дітей / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. — 2011. — № 17 (270). — С. 52—54.
- Клименко Т. М. Опыт применения урсодезоксихолиевой кислоты у новорожденных с холестазами / Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян, О. С. Каратай // Сучасна педіатрія. — 2012. — № 6 (46). — С. 90—92.
- Шабалов Н. П. Неонатология : учебное пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп. — Москва : МЕДпресс-информ, 2009. — Т. II. — С. 108—161.
- Шадрін О. Г. Шляхи оптимізації терапії пролонгованої кон'югаційної жовтяниці в дітей грудного віку / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега // Здоров'я дитини. — 2015. — № 6 (66). — С. 19—22.
- Эль-Рафе Н. Роль урсодезоксихолиевой кислоты в лечении холестаза у детей / Н. Эль-Рафе, Ф. Готтранд // Consilium medicum Ukraine. — 2008. — № 10. — С. 20—22.
- Characteristics of auditory brain stem response in neonatal hyperbilirubinemia induced by different causes / Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou, Jing Wai Ke Za Zhi [et al.] // *Pediatr Res.* — 2011. — Vol. 46 (3). — P. 190—194.
- Kumral A. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor / A. Kumral, N. Duman // *Pediatr Res.* — 2009. — Vol. 66 (2). — P. 218—221.
- Manganaro R. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia / R. Manganaro, L. Marseglai, C. Mami // *Early Human Development.* — 2008. — Vol. 84. — P. 487—490.
- Najati N. Underlying etiologies of prolonged icterus in neonates / N. Najati, M. Gharebagi, F. Mortazavi // *Pac. J. Biol. Sci.* — 2010. — Vol. 13 (14). — P. 711—714.
- Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn / M. Narasimhappa, P. Kumar, V. Sundaram [et al.] // *Pediatrics International.* — 2010. — Vol. 52. — P. 769—772.
- Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development / R. D. Maimburg, B. H. Bech, M. Vaeth [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126 (5). — P. 872—878.

Особенности течения затяжных желтух новорожденных и возможности их медикаментозной коррекции

О.С. Яблонь, Н.В. Заичко, О. Г. Мазур

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель — изучить особенности течения затяжных желтух новорожденных и возможности медикаментозной коррекции препаратом на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Пациенты и методы. Было обследовано 42 ребенка (29 мальчиков и 13 девочек) с затяжной желтухой новорожденных. В основную группу вошло 22 детей, которые в комплексном лечении получали препарат УДХК, группу сравнения составили 20 детей, получавших только базисное лечение — фототерапию. Эффективность проведенного лечения оценивали по биохимическим показателям крови (общий билирубин и его фракции, печеночные трансаминазы), уровень альфа-фетопroteина (АФП), эпидермального фактора роста (ЭФР) сыворотки крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Все дети родились доношенными. Средний возраст при поступлении детей основной группы составил $20,8 \pm 1,9$ суток, группы сравнения — $22 \pm 1,5$ суток. В основной группе непрямого билирубин был выше на 35 мкмоль/л, но достоверных различий по уровню непрямого билирубина в начале лечения в обеих группах детей не было — $286 \pm 14,3$ мкмоль/л и $250 \pm 16,4$ мкмоль/л соответственно ($p > 0,05$). Средние показатели непрямого билирубина после проведенного курса лечения достоверно уменьшились в обеих группах, однако в основной группе снижение составило 49% , в группе сравнения — 30% . Также отмечались признаки неонатального холестаза: у каждого пятого ребенка повышение уровня прямого билирубина, у каждого третьего ребенка повышенные уровни печеночных трансаминаз. У детей, вовлеченных в исследование, показатели АФП и ЭФР были повышенными и достоверно не отличались: АФП в основной группе — 834 ± 28 нг/мл, в группе сравнения — 809 ± 26 нг/мл ($p > 0,05$); ЭФР в основной группе — $651 \pm 57,2$ нг/мл, в группе сравнения — 714 ± 27 нг/мл ($p > 0,05$). У детей, получавших в комплексном лечении препарат УДХК (Укрлив® суспензия), происходило достоверное снижение, в среднем на 50% , показателей АФП и ЭФР сыворотки крови.

Выводы. Применение препарата УДХК у детей с затяжной желтухой и/или признаками неонатального холестаза сокращает длительность желтушного окрашивания, приводит к более быстрому снижению общего билирубина (в $1,3$ раза) и показателей АФП и ЭФР сыворотки крови на 50% , а также сокращению времени пребывания в стационаре в среднем на три дня.

Ключевые слова: затяжная желтуха, неонатальный холестаз, альфа-фетопrotein, эпидермальный фактор роста, билирубин, урсодезоксихолевая кислота, новорожденные.

Peculiarities of prolonged neonatal jaundice and possibility of their pharmacological correction

O. Yablon, N. Zaichko, O. Mazur

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Purpose: to study of peculiarities of prolonged neonatal jaundice and the possibility of pharmacological correction based on ursodeoxycholic acid.

Patients and methods. Were examined 42 children (29 boys and 13 girls) with prolonged neonatal jaundice. The study group included 22 children, who in complex of pharmacological treatment received the ursodeoxycholic acid, the comparison group comprised 20 children who received only basic treatment such as phototherapy. The effectiveness of the treatment was evaluated by biochemical parameters of blood (bilirubin and its fractions, liver transaminase), the level of serum alpha-fetoprotein, epidermal growth factor were determined by ELISA.

Results. All children were full term. The mean age of children in the study group was 20.8 ± 1.9 days in the control group and 22 ± 1.5 days. In the main group indirect bilirubin was above on 35 $\mu\text{mol/l}$, but significant differences in the level of indirect bilirubin were absent at the beginning of treatment in both groups of children included in the study, respectively, $286 \pm 14,3$ $\mu\text{mol/l}$ and 250 ± 16.4 $\mu\text{mol/l}$ ($p > 0.05$). The average indirect bilirubin after treatment significantly decreased in both groups but in the main group, a decline of 49% in the comparison group decrease of bilirubin was on 30% . It was also noted signs of neonatal cholestasis: every fifth child had the increased level of direct bilirubin, every third child had elevated liver transaminase. Also, there were no significant differences in the mean levels of serum AFP and EGF, there were higher in children of both study groups, respectively, mean level of serum AFP in the main group was 834 ± 28 ng/ml in the comparison group — 809 ± 26 ng/ml ($p > 0.05$); mean level of serum EGF in the main group $651 \pm 57,2$ ng/ml in the comparison group — 714 ± 27 ng/ml ($p > 0.05$). However, in children who were treated with ursodeoxycholic acid (UkrLiv® suspension) the levels of serum AFP and EGF were significantly decreased, in average on 50% .

Conclusions. The use in pharmacological treatment of ursodeoxycholic acid in children with prolonged neonatal jaundice and/or signs of neonatal cholestasis reduces the duration of visual jaundice, also leads to a more rapid decrease of serum total bilirubin (1.3 times) and on 50% decrease levels of AFP and EGF and reduce the time spent in the hospital for 3 days.

Key words: prolonged jaundice, neonatal cholestasis, alpha-fetoprotein, epidermal growth factor, bilirubin, ursodeoxycholic acid, newborns.

Сведения об авторах:

Яблонь Ольга Степановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Заичко Наталия Валентиновна — д.мед.н., доц., зав. каф. биологической и общей химии. Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Мазур Елена Геннадиевна — ассистент каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 25.01.2017 г.