

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мазур Олена Геннадіївна

УДК: 616.36-008.5-053.3

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАТЯЖНОЇ

ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.Г. Мазур

Науковий керівник: Яблонь Ольга Степанівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2017

АНОТАЦІЯ

Мазур О.Г. Клініко-патогенетичні особливості затяжної жовтяниці новонароджених. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (22 Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2017.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2017.

Метою дослідження було: з'ясувати патогенетичну роль альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених та підвищити ефективність її лікування.

Для досягнення мети обстежено 78 доношених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених. В залежності від тривалості жовтяниці, діти були розподілені на групи, до 1 групи увійшло 30 дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця, до 2 групи - 29 дітей з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця і групу контролю склали 19 дітей. Для виконання поставлених цілей були використані такі методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні: (загальний аналіз крові), біохімічні: (загальний білірубін сироватки крові і його фракції, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспаргатамінотрансфераза (АсАТ)), імуноферментні: (вміст альфа-фетопротейну і епідермального фактору росту у сироватці крові), молекулярно-генетичне дослідження (визначення поліморфізму гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) G211A), інструментальні (ультразвукова діагностика органів черевної порожнини), аналітико-статистичні.

Серед обстежених дітей достовірно більше було хлопчиків: 20 хлопчиків (66,7 %) і 10 дівчаток (33,3 %) в 1 групі, 16 хлопчиків (53,6 %) і 13 дівчаток (46,4 %) в 2 групі та 13 хлопчиків (68,4 %) і 6 дівчаток (31,6 %) в групі контролю, ($p < 0,05$).

Гестаційний вік новонароджених дітей коливався в межах від (37 до 41) тижня. Середнє його значення не відрізнялося у групах дітей: в 1 групі середній термін гестації (39,1±0,2) тижні, у дітей 2 групи – (38,9±0,2) тижні, в групі контролю – (39,1±0,2) тижні, ($p>0,05$).

За даними перцентильних таблиць показники фізичного розвитку знаходилися в межах 10-90 перцентилів, тобто, фізичний розвиток відповідав гестаційному віку. У дітей 1 групи середнє значення маси тіла при народженні (3312,1±58,1) г, в 2 групі середнє значення маси тіла було (3175,5±82,2) г, в групі контролю середнє значення маси тіла (3349,7±100,1) г. За показниками маси тіла діти груп спостереження не відрізнялися між собою, ($p>0,05$). Середнє значення довжини тіла у дітей 1 групи – (51,6±0,4) см, в 2 групі – (50,5±0,4) см і в групі контролю середнє значення довжини тіла було (51,7±0,4) см. За показниками довжини тіла при народженні діти всіх груп достовірно не відрізнялися, ($p>0,05$).

У більшості дітей стан адаптації після народження розцінювався як задовільний, такі діти мали оцінку за шкалою Апгар > 8 балів на (1 і 5) хвилинах життя: 73,3 % в 1 групі, 86,2 % в 2 групі. Решта дітей мали оцінку за шкалою Апгар 6-8 балів: 26,7 % у дітей 1 групи та 13,8 % у дітей 2 групи.

Діти знаходилися в умовах сумісного перебування з матір'ю одразу після народження, були прикладені до грудей в пологовому залі і в подальшому знаходилися виключно на грудному вигодовуванні.

У більшості дітей жовтяниця з'явилася на 3 добу життя: у 26 дітей (86,7 %) 1 групи, у 26 дітей (89,6 %) 2 групи. У 4 дітей (13,3 %) 1 групи і 3 дітей (10,4 %) 2 групи жовтяниця з'явилася на 4 добу життя.

При вивченні стану здоров'я, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів матерів дітей, залучених у дослідження, з метою визначення можливого впливу перинатальних чинників на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених встановлено, що достовірна більшість дітей народилися від матерів на тлі ускладненого перебігу вагітності, а саме 60,0 % дітей 1 групи та 65,5 % дітей 2 групи, ($p<0,05$).

Серед найбільш частих ускладнень вагітності спостерігалася загроза переривання (39,0 % у 1 групі та 52,7 % у 2 групі). Достовірно частіше у жінок 1 групи вагітність протікала на тлі ГРВІ (44,4 %), ($p < 0,05$).

У стаціонар з дому поступило 18 дітей (60,0 %) 1 групи та 16 дітей (55,2 %) 2 групи. Решта дітей були переведені з пологового будинку - 12 дітей (40,0 %) 1 групи та 13 дітей (44,8 %) 2 групи.

У переважної більшості дітей, залучених до дослідження, неонатальний період був ускладнений лише гіпербілірубінемією - 83,3 % дітей 1 групи, 93,1 % 2 групи. Разом з тим, у 5 дітей (16,7 %) 1 групи та 2 дітей (6,9 %) 2 групи були прояви неонатальної енцефалопатії.

Середній вік дітей 1 групи на момент поступлення в стаціонар склав ($14,8 \pm 0,8$) діб, дітей 2 групи ($28,2 \pm 0,7$) діб та ($8,68 \pm 0,58$) діб у дітей групи контролю, ($p < 0,05$).

Всі діти на момент поступлення у неонатальний центр мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок. У кожної 5-ї дитини із затяжною жовтяницею жовтяничне забарвлення було IV-V ступеня за шкалою Крамера, відповідно у 23,4 % дітей 1 групи та 17,2 % дітей 2 групи, ($p < 0,05$). У решти дітей поширеність жовтяниці відповідала I-III ступеню за шкалою Крамера.

Аналіз рівня загального білірубіну сироватки крові на момент поступлення в стаціонар показав, що показники > 250 мкмоль/л були у 83,3 % дітей 1 групи та 48,3 % дітей 2 групи, ($p < 0,05$), в середньому ($305,4 \pm 10,4$) мкмоль/л в 1 групі та ($255,4 \pm 12,5$) мкмоль/л в 2 групі.

У всіх дітей, залучених у дослідження, підвищений рівень загального білірубіну був за рахунок його непрямой фракції. У 80,0 % дітей 1 групи і 86,0 % дітей 2 групи рівень прямого білірубіну не перевищував 15-20 % від рівня загального білірубіну сироватки крові і достовірної різниці в групах дітей не було: (в 1 групі - $15,4 \pm 2,5$ мкмоль/л, в 2 групі - $12,1 \pm 2,1$ мкмоль/л і $14,7 \pm 2,1$ мкмоль/л в групі контролю), ($p > 0,05$).

У більшості дітей показники активності печінкових трансаміназ знаходилися в межах референсних значень, проте достовірно вищими були показники АсАТ у

дітей із затяжною жовтяницею: $(24,3 \pm 7,1)$ ОД/л у дітей 1 групи, $(26,1 \pm 5,5)$ ОД/л у дітей 2 групи і $(15,8 \pm 5,4)$ ОД/л у дітей групи контролю), ($p < 0,05$).

За результатами дослідження показників загального аналізу крові у дітей із затяжною жовтяницею було виявлено, що середні значення гемоглобіну та еритроцитів були достовірно нижчими у дітей 2 групи ($139,2 \pm 4,5$ г/л та $3,9 \pm 0,1 \times 10^9$ /л) у порівнянні із дітьми 1 групи ($172,1 \pm 3,9$ г/л та $4,5 \pm 0,1 \times 10^9$ /л), ($p < 0,01$).

Аналіз показників вмісту АФП у сироватці крові дітей, залучених у дослідження, показав, що даний показник був достовірно вищим у дітей 1 і 2 групи відносно дітей групи контролю. У сироватці крові дітей 1 групи підвищення вмісту АФП було у 1,7 рази: $677,1 [472,7; 783,7]$ нг/мл, ($p < 0,05$). У дітей 2 групи даний показник був у 1,9 рази вищим: $771,2 [686,6; 934,4]$ нг/мл, ($p < 0,01$).

Достовірно вищими були показники АФП у дітей, які мали жовтяничне забарвлення IV-V ступеню за шкалою Крамера і з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця, в порівнянні із дітьми з тривалістю жовтяниці до 1 місяця: $798,2 [713,3; 937,5]$ нг/мл та $610,0 [514,4; 758,2]$ нг/мл, ($p < 0,05$).

В залежності від рівня загального білірубіну сироватки крові показники вмісту АФП були достовірно вищими при рівні загального білірубіну, що переважав 250 мкмоль/л у дітей 2 групи: $748,3 [734,1,1; 794,6]$ нг/мл, ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту АФП сироватки крові в залежності від показників прямого білірубіну показав, що у дітей 2 групи показники вмісту АФП сироватки крові були достовірно вищими при підвищеному рівні прямого білірубіну: $852,4 [647,1; 937,6]$ нг/мл, ($p < 0,05$), а також вищим при підвищеній активності печінкових трансаміназ: $840,2 [734,6; 915,0]$ нг/мл, ($p < 0,05$).

Провівши кореляційний аналіз, встановлено, що достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили існує між показниками вмісту АФП і віком дітей 1 групи ($r_{xy} = 0,31$, $p < 0,01$). Сильний прямий зв'язок між показниками вмісту АФП та загальним білірубіном сироватки крові > 250 мкмоль/л у дітей 2 групи ($r_{xy} = 0,64$, $p < 0,05$), а також дещо слабший прямий зв'язок між АФП та загальним білірубіном сироватки крові в межах $201-250$ мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy} = 0,34$,

$p < 0,05$). Встановлено середньої сили прямий зв'язок між вмістом АФП та ПБ сироватки крові ($r_{xy} = 0,54$, $p < 0,05$), а також такої ж сили і направленості зв'язок між вмістом АФП і підвищеною активністю печінкових трансаміназ ($r_{xy} = 0,44-0,52$, $p < 0,05$) у дітей 2 групи.

Дослідження вмісту ЕФР в сироватці крові дітей із затяжною жовтяницею показало, що у дітей 1 групи його вміст у 2,5 рази перевищував показник групи контролю: 530,6 [319,3;692,9] нг/мл, ($p < 0,01$), а у дітей 2 групи у 1,5 рази вищим: 377,6 [221,0;582,9] нг/мл, ($p < 0,01$).

Характеризуючи показники вмісту ЕФР в залежності від ступеня жовтяничного забарвлення шкіри за шкалою Крамера ми відмітили, що достовірно вищі показники ЕФР були у дітей 1 групи при I-III ступені за шкалою Крамера: 674,2 [362,4; 755,3] нг/мл та 378,2 [234,1; 581,2] нг/мл у дітей 2 групи, ($p < 0,05$).

Показники вмісту ЕФР були достовірно вищими при рівні загального білірубіну 201-250 мкмоль/л: 691,1 [504,6; 828,3] нг/мл, ($p < 0,05$). Вищий вміст ЕФР був при нижчому рівні загального білірубіну сироватки крові, що підтверджувалося середньої сили, але зворотньою кореляцією ($r_{xy} = -0,62$, $p < 0,05$). Встановлено зворотній сильний зв'язок між вмістом ЕФР та загальним білірубіном сироватки крові в межах 201-250 мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy} = -0,62$, $p < 0,05$), а також слабший зворотній зв'язок у дітей 2 групи спостереження ($r_{xy} = -0,43$, $p < 0,05$).

Достовірно вищим був вміст ЕФР при нормальних показниках прямого білірубіну: 536,4 [369,2;707,1] нг/мл, ($p < 0,05$) та при нормальних показниках печінкових трансаміназ: 643,2 [530,2;801,6] нг/мл, ($p < 0,05$) ($r_{xy} = -0,53-0,51$, $p < 0,05$). Встановлено достовірний зворотній зв'язок між вмістом ЕФР та віком дітей 2 групи ($r_{xy} = -0,33$, $p < 0,01$).

Встановлено високу чутливість (83,0 % - 86,0 %) та високу специфічність (60,0 %), точність (72,0 % - 73,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. А також високу чутливість (65,0 % - 76,0 %), специфічність (60,0 % - 66,0 %), точність (68,0% - 72,0 %), прогностичну

цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту ЕФР сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

У 23,3 % дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, окрім підвищення рівня непрямого білірубину, відмічалось підвищення рівня прямого білірубину. Середні рівні прямого білірубину у дітей із затяжною жовтяницею в 2 рази були вищими ніж у дітей групи контролю: $(36,6 \pm 0,7)$ мкмоль/л у дітей 1 групи, $(35,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л у дітей 2 групи і в групі контролю $(15,1 \pm 2,1)$ мкмоль/л, ($p < 0,01$). Разом з тим, вони залишалися в межах нормативних показників. У 23,0 % дітей із затяжною жовтяницею показники печінкових трансаміназ були вищими на 40,0 %: АлАТ $(49,1 \pm 19,2)$ ОД/л, АсАТ $(53,3 \pm 4,2)$ ОД/л в 1 групі дітей та $(52,3 \pm 6,9)$ ОД/л і $(53,7 \pm 9,7)$ ОД/л в 2 групі.

Враховуючи отримані дані, нами запропонований спосіб лікування дітей з затяжною жовтяницею, який включає застосування препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у вигляді суспензії із розрахунку 10 мг/кг 1 раз на добу за 15-20 хвилин до годування протягом двох тижнів в комплексі з фототерапією.

Ефективність отриманого лікування оцінювали за характером зменшення жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок, динаміки зниження біохімічних і імунологічних показників сироватки крові, а також скорочення часу лікування в стаціонарі.

До групи А включили 30 дітей, які в комплексному лікуванні отримували препарат УДХК та фототерапію, групу Б склали 29 дітей, які отримували лише базисне лікування – фототерапію.

Після проведеного курсу лікування зниження загального білірубину сироватки крові відбувалося в обох групах дітей, проте у дітей групи А показники загального білірубину сироватки крові знизилися в 1,3 рази швидше, ніж у групи Б: $(144,6 \pm 5,7)$ мкмоль/л і $(195,2 \pm 3,8)$ мкмоль/л, ($p < 0,01$). Відбувалася більш швидка нормалізація показників прямого білірубину і печінкових трансаміназ у дітей із ознаками неонатального холестазу. Так в групі дітей, які отримували УДХК, прямий білірубін достовірно зменшився до нижчих цифр $(9,2 \pm 0,4)$ мкмоль/л у порівнянні з групою дітей, що отримували лише фототерапію $(16,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л,

($p < 0,01$). Показники печінкових трансаміназ достовірно знизилися до менших цифр в групі дітей, які отримували УДХК: АлАТ, АсАТ в групі А знизилися до $(10,1 \pm 1,8)$ ОД/л, $(13,4 \pm 3,2)$ ОД/л, а в групі Б до $(20,2 \pm 4,5)$ ОД/л, $(18,7 \pm 5,2)$ ОД/л, ($p < 0,05$).

Показники вмісту АФП і ЕФР сироватки крові після проведеного лікування достовірно знизилися у дітей обох досліджуваних груп. У дітей, які отримували УДХК, вміст АФП знизився на 70,0 % у порівнянні з групою дітей, які отримували лише фототерапію $(213,5 [163,5; 414,6]$ нг/мл – та $420,7 [202,3; 532,6]$ нг/мл), ($p < 0,05$). Вміст ЕФР сироватки крові у дітей групи А також знизився на 70,0 % $(141,3 [87,1; 205,7]$ нг/мл та $163,5 [95,6; 260,2]$ нг/мл), ($p < 0,05$).

Аналіз поліморфізму гена УДФГТ показав, що у досліджуваної групи дітей був визначений кодуєчий регіон G211A, генотип GG. Дослідження не виявило достовірного впливу поліморфізму G211A гена УДФГТ на розвиток зтяжної гіпербілірубінемії новонароджених на території Вінницької області.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. В результаті проведеного дослідження отримано нові дані щодо патогенетичного значення вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту в сироватці крові у дітей із зтяжною жовтяницею новонароджених. Вперше показано залежність вмісту альфа-фетопротеїну у дітей від тривалості зтяжної жовтяниці новонароджених. Так, у дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця показник альфа-фетопротеїну був у 1,7 рази вищий, а при тривалості жовтяниці довше 1 місяця - у 1,9 рази. Підтверджено прямий кореляційний зв'язок між вмістом альфа-фетопротеїну та рівнем загального і непрямого білірубіну, показниками трансаміназ у сироватці крові.

Вперше встановлено, що у дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця вміст епідермального фактору росту вищий у 2,5 рази, а у дітей з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця - у 1,5 рази. Підтверджено зворотній кореляційний зв'язок між вмістом епідермального фактору росту та рівнем загального і непрямого білірубіну, показником трансаміназ у сироватці крові.

Доповнено наукові дані щодо факторів ризику виникнення затяжної жовтяниці, зокрема показано роль чоловічої статі та ускладненого перебігу вагітності у матерів дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Також при дослідженні особливостей клінічного перебігу затяжної жовтяниці новонароджених встановлено тенденцією до збільшення числа дітей з даною патологією, рівнем білірубіну більше 250 мкмоль/л та розвитком неонатального холестазу у 1/3 дітей із затяжною жовтяницею.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення роботи полягає у тому, що науково обгрунтована доцільність визначення вмісту альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту в сироватці крові при поступленні дітей у стаціонар, що дозволить диференціювати механізми, які призводять до затяжного перебігу неонатальної жовтяниці. Встановлено високу чутливість (83,0 % - 86,0 %) та специфічність (60,0 %), точність (72,0 % - 73,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Також високу чутливість (65,0 % - 76,0 %), специфічність (60,0% - 66,0 %), точність (68,0 % – 72,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту ЕФР сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Науково обгрунтовано та запропоновано спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених шляхом призначення до комплексу основного лікування препарат на основі урсодезоксихолевої кислоти що сприяє більшим темпам зниження загального білірубіну та швидкій нормалізації показників АФП та ЕФР сироватки крові (патент на корисну модель № 117958 від 10.07.2017, бюл. №13 «Спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених»).

Ключові слова: новонароджені, затяжна жовтяниця, альфа-фетопротеїн, епідермальний фактор росту, урсодезоксихолева кислота.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яблонь О. С., Рогожа О.Г. Сучасний погляд на жовтяницю від материнського молока. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. Т. I. № 1. С. 124-126 *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури)*.
2. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Генний поліморфізм G211A гену UGT1A1 та пролонгована неонатальна жовтяниця. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. Т. VI, №2(20). С.41-44. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, проведено збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку)*.
3. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Альфа-фетопротеїн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. Т. VI, №4(22). С. 23-26. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, проведено збір матеріалу, узагальнення висновків, підготовка до друку)*.
4. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Епідермальний фактор росту у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями. Перинатологія и педиатрия. 2016. №4(68). С. 60-62. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, статистичну обробку даних, підготовку до друку)*.
5. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Эпидермальний фактор роста и альфа-фетопротеин у новорожденных детей с затяжными желтухами. Педиатрия. Восточная Европа. 2017. Т. V, №1. С. 73-78. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, проведено збір матеріалу, підготовка до друку)*.
6. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазур О.Г. Особливості перебігу затяжних жовтяниць новонароджених та можливості їх медикаментозної корекції. Современная педиатрия. 2017. №1(81). С. 46-51. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку)*.
7. Рогожа О.Г. До проблеми затяжних неонатальних жовтяниць. Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. Вінниця. 2012. С. 94-95. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, підготовка до друку)*.
8. Мазур О.Г. Ефективність лікування гіпербілірубінемій новонароджених використовуючи фототерапію. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної

- конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. Вінниця. 2013. С. 56.
(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір даних, підготовка до друк).
9. Мазур О.Г. Застосування транскутанної білірубінометрії у дітей із затяжними гіпербілірубінеміями. Український науково-практичний молодіжний журнал. Київ. 2013. №3 (спец. випуск). С. 60-61. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*
10. Мазур О.Г. Особливості перебігу пролонгованих жовтяниць у доношених новонароджених та можливості медикаментозної корекції. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції молодих. Вінниця. 2014. С. 72-73.
(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, підготовка до друку).
11. Мазур О.Г. Вплив епідермального фактору росту на розвиток затяжних жовтяниць новонароджених. Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця. 2017. С. 279. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*
12. Патент № 117958, Україна, МПК А61N 5/06 (2017.01) Спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова і автори.-№ u201701772; заявл. 24.02.2017; опубл. 10.07.2017, бюл. №13.
(Здобувачем особисто здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведений збір та статистична обробка даних).

ANNOTATION

Mazur O.G. Clinical and pathogenetic features of prolonged jaundice of newborns.-
Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a Candidate's Degree of Medical Science (PhD) (doctor of philosophy) in specialty 14.01.10 - pediatrics (22 Health). – National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

The aim of the study was to: improve the effectiveness of treatment of prolonged jaundice of newborns on the basis of determining the role of alpha-fetoprotein and epidermal growth factor in mechanisms of its occurrence by studying clinical, biochemical, immunopathogenetic characteristics.

The study group included 78 term infants who were inpatient treatment in the newborn pathology department of the Vinnytsia District Children's Clinical Hospital with a duration of jaundice longer than 14 days in the period 2011-2016 years. Depending on the duration of jaundice, the children were divided into groups, up to 1 group included 30 children with duration of jaundice up to 1 month, in group 2 - 29 children with duration of jaundice longer than 1 month, and the control group was 19 children.

The following research methods were used to achieve the objectives: general clinical, laboratory: (general blood test), biochemical: (total bilirubin of blood serum and its fractions, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AsAT)), immune enzyme: (amount of alpha- fetoprotein and an epidermal growth factor in serum), a molecular genetic study (determination of polymorphism of the gene of uridindiphosphateglucuronosyltransferase (UGT1A1) G211A), instrumental, analytical and statistical.

Among the surveyed children, there were significantly more boys: 20 boys (66.7%) and 10 girls (33.3%) in group 1, 16 boys (53.6%) and 13 girls (46.4%) in group 2 and 13 boys (68.4%) and 6 girls (31.6%) in the control group, ($p < 0.05$).

The gestational age of newborn babies ranged from (37 to 41) weeks. Its mean value did not differ in the groups of children: in group 1 the average gestation period (39.1 ± 0.2) weeks, in children of 2 groups - (38.9 ± 0.2) weeks, in the control group- (39.2 ± 0.2) weeks, ($p > 0.05$).

According to the percentile tables, the physical development indicators were within 10-90 percentiles, that is, physical development corresponded to the gestational age. In children of group 1, the average body weight at birth (3312.1 ± 58.1) g, in group 2, the average body weight was (3175.5 ± 82.2) g, in the control group, the average body weight (3349.7 ± 100.1). The average growth value of children in group 1 was within (51.6 ± 0.4) cm, in group 2 - (50.5 ± 0.4) cm and in the control group the mean value of growth was (51.7 ± 0.4) cm. According to these indicators, the children of all groups did not differ significantly ($p > 0.05$).

All babies were in a contact with their mother immediately after birth and attached to the breast in the delivery room and later were exclusively breastfed.

The analysis of obstetric and gynecological anamnesis of mothers of children involved in the study showed that the majority of children with prolonged jaundice of newborns were born from mothers on the background of complicated obstetric history, namely 18 (60.0 %) children of the 1 group, 19 (65.5 %) children of the 2 group, ($p < 0.05$). In the structure of pregnancy complications of mothers of children in the surveillance group, the risk of abortion, anorexia, anemia I-II degree and pyelonephritis prevail.

The vast majority of children were born from I pregnancy, I childbirth. In most mothers, childbirth occurred physiologically. In group 1, 26 children (86.7%) were born from involuntary births, and 4 children (13.3%) were born by cesarean section. In the 2nd group, 27 children (93.0%) were born of involuntary births and 2 children (7.0%) - cesarean section (for planned causes).

The average age of children of group 1 at the time of admission to the hospital was 14.8 ± 0.8 days, children of group 2 (28.2 ± 0.7) days and (8.68 ± 0.58) days in the control group, ($p < 0.05$).

In the majority of children involved to the study, icteric skin color was of I-III degrees on the Kramer scale: in group 1 in 23 children (76.6 %), in group 2 in 24 children (83.0 %). The jaundice, which corresponded to zone IV-V on the Kramer scale, was significantly more common in children of the 1 group, namely 7 children (23.4 %), 5 children (17.2 %) in 2 groups.

Relatively common indicators of total bilirubin were $>250 \mu\text{mol/L}$ in infants with prolonged jaundice: in 25 children (83.3 %) of group 1 and in 14 children (48.3 %) of 2 groups.

Relatively higher index of indirect bilirubin was in children of group 1 in relation to children of group 2 ($(286.1 \pm 10.2) \mu\text{mol/L}$ and $(240.1 \pm 12.3) \mu\text{mol/L}$), ($p < 0.05$), and almost 2 times higher relative to the control group children ($153.8 \pm 11.0 \mu\text{mol/L}$), ($p < 0.01$).

In all children involved in the study, elevated levels of total bilirubin were due to its indirect fraction. In 80.0% of children in group 1 and 86.0% of children in group 2, the level of direct bilirubin did not exceed 15-20% of the total serum bilirubin level and no significant difference was observed in the groups of children (in group 1 - $15.4 \pm 2.5 \mu\text{mol/L}$, in the 2nd group $12.1 \pm 2.1 \mu\text{mol/L}$ and $14.7 \pm 2.1 \mu\text{mol/L}$ in the control group), ($p > 0.05$). Indicators of activity of liver transaminases were within the reference values: (24.3 ± 7.1) Units /L in children of group 1, (26.1 ± 5.5) Units/ L in children of group 2 and (15.8 ± 5.4) Units /L in children of control group, ($p < 0.05$).

According to the results of the study of general blood tests in children with prolonged jaundice, it was found that the mean values of hemoglobin and erythrocytes were significantly lower in children of group 2 ($139.2 \pm 4.5 \text{ g/L}$ and $3.9 \pm 0.1 \times 10^9/\text{L}$) in comparison with the children of group 1 ($172.1 \pm 3.9 \text{ g/L}$ and $4.5 \pm 0.1 \times 10^9/\text{L}$), ($p < 0.01$).

It was found that in 1.7 times the higher content of blood serum AFP in children with prolonged jaundice for 1 month and 1.9 times higher, ($p < 0.01$). The content of EGF is 2.5 times higher in children with jaundice duration up to 1 month and 1.5 times higher in children with jaundice longer than 1 month, ($p < 0.01$).

In the blood serum of children in group 1, the increase in the content of AFP was 1.7 higher: $677.1 [472.7; 783.7] \text{ ng/ml}$, ($p < 0.05$). In children of 2 groups, this indicator was 1.9 times higher: $771.2 [686.6; 934.4] \text{ ng/ml}$, ($p < 0.01$).

The AFP values were significantly higher in children who had IV-V grade icteric staining on the Cramer scale and had a duration of jaundice longer than 1 month, compared with children with jaundice up to 1 month: $798.2 [713.3; 937.5] \text{ ng/ml}$ and $610.0 [514.4; 758.2] \text{ ng/ml}$, ($p < 0.05$).

Depending on the level of total serum bilirubin, the levels of AFP were significantly higher at the level of total bilirubin, prevalent of $250 \mu\text{mol/L}$ in children of the 2nd group ($p < 0.05$). Analysis of the content of serum AFP, depending on the values of direct bilirubin, showed that in children of the 2 groups the serum AFP values were significantly higher at

elevated levels of direct bilirubin: 852.4 [647.1;937.6] ng/ml, ($p < 0.05$). As well as those with elevated liver transaminases: 840.2 [734.6;915.0] ng/ml, ($p < 0.05$).

It was established that a reliable direct correlation between between the content of AFP and the age of children in group 1 ($r_{xy} = 0.31$, $p < 0.01$). Correlation analysis established a strong direct correlation between the levels of AFP and total serum bilirubin $> 250 \mu\text{mol/L}$ in children of the 2nd group ($r_{xy} = 0.64$, $p < 0.05$). Also, there is a somewhat weaker direct relationship between AFP and total serum bilirubin in the range of 201-250 $\mu\text{mol/L}$ in children of group 1 ($r_{xy} = 0.34$, $p < 0.05$). The average power of direct correlation between the content of AFP and direct bilirubin of blood serum was established ($r_{xy} = 0.54$, $p < 0.05$), as well as the same strength and direction of the relationship between the content of AFP and increased activity of liver transaminases ($r_{xy} = 0.44-0.52$, $p < 0.05$) in children of the 2nd group.

The high sensitivity (83.0 % - 86.0 %) and high specificity (60.0%), accuracy (72.0 % - 73.0 %), prognostic value of positive and negative results of the study of the content of alpha-fetoprotein in blood serum in children were established with prolonged jaundice of newborns.

The study of the content of EGF in the serum of children with prolonged jaundice showed that in children of 1 group its content was 2.5 times that of the control group: 530.6 [319.3;692.9] ng/ml and 193.6 [115.5;291.1] ng/ml, ($p < 0.01$), and in children of the 2 groups of study 1.5 times higher than the control group-377.6 [221.0;582.9] ng/ml and 193.6 [115.5;291.1] ng/ml, ($p < 0.01$).

We noted that the significantly higher rates of EGF were in children of group 1 in I-III degrees on the Cramer scale: 674.2 [362.4; 755.3] ng/ml and 378.2 [234.1; 581.2] ng/ml in children of group 2, ($p < 0.05$).

Indicators of the content of EGF were significantly higher at the level of total bilirubin of 201-250 $\mu\text{mol/L}$: 691.1 [504.6;828.3] ng/ml, ($p < 0.05$). There was established a reverse strong correlation between the content of EGF and total bilirubin in the range of 201-250 $\mu\text{mol/L}$ in children of group 1 ($r_{xy} = -0.62$, $p < 0.05$), and also somewhat weaker relation in children of 2 group ($r_{xy} = -0.43$, $p < 0.05$). The content of EGF in the normal values of direct bilirubin was significantly higher: 536.4 [369.2;707.1] ng/ml, ($p < 0.05$) and with normal hepatic transaminases, 643.2 [530.2;801.6] ng/ml, ($p < 0.05$) ($r_{xy} = -0.53-0.51$, $p < 0.05$).

The high sensitivity (65.0 % - 76.0 %), specificity (60.0 % - 66.0 %), accuracy (68.0% - 72.0 %), prognostic value of positive and negative results of the study of the content of the epidermal growth factor blood serum in children with prolonged jaundice of newborns.

In 23.3 % of children with prolonged jaundice of newborns a marked increase in the level of direct bilirubin and activity of liver transaminases were observed. In children, 1 group of direct bilirubin was within (36.6 ± 0.7) $\mu\text{mol/L}$, in children of 2 groups within (35.4 ± 1.2) $\mu\text{mol/L}$, in children of the control group (15.1 ± 2.1) $\mu\text{mol/L}$, ($p < 0.05$). Indicators of activity of liver transaminases were within the reference values: (24.3 ± 7.1) Units /L in children of group 1, (26.1 ± 5.5) Units/ L in children of group 2 and (15.8 ± 5.4) Units /L in children of control group, ($p < 0.05$). In 23.0% of children with prolonged jaundice, these data were higher by 40,0%: ALT (49.1 ± 19.2) Units /L, AsAT (53.3 ± 4.2) Units/ L in 1 group of children and (52.3 ± 6.9) Units /L and (53.7 ± 9.7) Units/L in group 2.

Taking into account the obtained data, we propose a method for treatment children with prolonged jaundice, which involves the use of the ursodeoxycholic acid (UDCA) in the form of a suspension of 10 mg/kg once a day for 15-20 minutes before feeding for two weeks in combination with phototherapy. To evaluate the effectiveness of treatment, the children of the main group by random selection were randomized into 2 groups. Group A included 30 children who received UDCA and phototherapy in the complex treatment, group B consisted of 29 children who received only basic treatment - phototherapy.

After the course of treatment, the reduction in total serum bilirubin occurred in both groups of children, but in children of group A, the overall serum bilirubin values decreased by 1.3 times faster than in group B: (144.6 ± 5.7) $\mu\text{mol/L}$ and (195.2 ± 3.8) $\mu\text{mol / L}$, ($p < 0.01$).

There was a more rapid normalization of indicators of direct bilirubin and hepatic transaminases in children with signs of neonatal cholestasis. Thus, in the group of children receiving UDCA, direct bilirubin significantly decreased to lower figures (9.2 ± 0.4) $\mu\text{mol/L}$ compared with the group of children receiving only phototherapy (16.4 ± 1.2) $\mu\text{mol/L}$, ($p < 0,01$). Indicators of liver transaminases significantly lowered to lower numbers in the group of children receiving UDCA: AlAT, AsAT in group A decreased to (10.1 ± 1.8) Units/L, (13.4 ± 3.2) Units/ L, and in the group B to (20.2 ± 4.5) Units/ L, (18.7 ± 5.2) Units/L, ($p < 0,05$).

Indicators of the content of AFP and EGF after treatment had significantly decreased in children of both groups. In children receiving UDCA, AFP decreased by 70.0 % compared with the group of children receiving only phototherapy (213.5 [163.5;414.6] ng/ml - and 420.7 [202.3;532.6] ng/ml), ($p < 0.05$). EGF concentrations in children of group A also decreased by 70.0% (141.3 [87.1;205.7] ng/ml and 163.5 [95.6;260.2] ng/ml), ($p < 0.05$).

The analysis of the polymorphism of the UGT G211A gen showed that genotype GG, was determined in the group of studied children. The study did not reveal a significant effect of the G211A polymorphism of the UGT gene on the development of prolonged hyperbilirubinemia in newborns in the Vinnytsia region.

Scientific novelty of the obtained research results. New data on the pathogenic value of alpha-fetoprotein content and epidermal growth factor in serum in newborns with prolonged jaundice have been obtained. The dependence of the content of alpha-fetoprotein in children on the duration of prolonged jaundice of the newborn is shown for the first time. Thus, in children with jaundice up to 1 month, the alpha-fetoprotein was 1.7 times higher, and with a duration of jaundice longer than 1 month - 1.9 times. A direct correlation between the content of alpha-fetoprotein and the level of total and indirect bilirubin, an indicator of transaminases in serum, has been confirmed.

For the first time, it was found that in children with jaundice up to 1 month the content of the epidermal growth factor is 2.5 times higher, and in children with duration of jaundice longer than 1 month - 1.5 times. An inverse correlation between the content of the epidermal growth factor and the level of total and indirect bilirubin, an indicator of transaminases in serum, has been confirmed.

Scientific data on the risk factors for prolonged jaundice have been supplemented, in particular, the role of the male sex and the complicated course of pregnancy in the mothers of infants with prolonged jaundice of newborns have been shown. Also, in the study of the clinical course of prolonged jaundice of newborns, there is a tendency to increase the number of children with this pathology, the level of bilirubin more than 250 $\mu\text{mol/L}$, and the development of neonatal cholestasis in 1/3 of children with prolonged jaundice.

The practical value of the results. The practical value of the work is that scientifically substantiated expediency of the determination of the content of alpha-fetoprotein and the

epidermal growth factor in the serum of blood when the children are admitted to the hospital, which will differentiate the mechanisms that lead to prolonged course of neonatal jaundice. The high sensitivity (83.0 % - 86.0 %) and high specificity (60.0%), accuracy (72.0 % - 73.0%), prognostic value of positive and negative results of the study of the content of alpha-fetoprotein in blood serum in children were established with prolonged jaundice of newborns. The high sensitivity (65.0 % - 76.0%), specificity (60.0 % - 66.0 %), accuracy (68.0 % - 72.0%), prognostic value of positive and negative results of the study of the content of the epidermal growth factor blood serum in children with prolonged jaundice of newborns.

The method of treatment of prolonged jaundices of newborns is scientifically substantiated and proposed by assigning to the complex of basic treatment with ursodeoxycholic acid which promotes a higher rate of reduction of total bilirubin and rapid normalization of the parameters of AFP ad EGF of blood serum (patent for utility model No. 117958 dated July 10, 2017, bullet №13 "Method of treatment of prolonged jaundice of newborns")

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21

РОЗДІЛ 1. Сучасні аспекти клініки, патогенезу, діагностика та лікування неонатальних жовтяниць (аналітичний огляд літератури)	27
РОЗДІЛ 2. Дизайн, матеріали і методи дослідження.....	47
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів.....	49
2.2. Методи дослідження.....	52
РОЗДІЛ 3. Особливості клінічного перебігу затяжної жовтяниці новонароджених.....	61
3.1. Клініко-параклінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.....	62
3.2. Роль генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази у виникненні затяжної жовтяниці новонароджених.....	72
РОЗДІЛ 4. Значення альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених.....	76
4.1. Вміст альфа-фетопротейну у сироватці крові новонароджених із затяжною жовтяницею, його діагностичне та прогностичне значення.....	77
4.2. Вміст епідермального фактору росту у сироватці крові новонароджених із затяжною жовтяницею, його діагностичне та прогностичне значення.....	86
РОЗДІЛ 5. Ефективність лікування затяжної жовтяниці новонароджених із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти.....	98
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	108
ВИСНОВКИ.....	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	127
ДОДАТКИ.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

- АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеїн
КА – загальна концентрація альбуміну
ІЛ – інтерлейкіни
ІФА – імуноферментний аналіз
ЕКА – ефективна концентрація альбуміну
ЕФР – епідермальний фактор росту
ПБ – прямий білірубін
НБ – непрямий білірубін
НЖ – неонатальна жовтяниця
ВОДКЛ – Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
ГХН – гемолітична жовтяниця новонародженого
ЦНС – центральна нервова система
УДКХ – урсодезоксихолева кислота
УДФГТ – уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза

ВСТУП

Актуальність теми. На сучасному етапі, не дивлячись на досягнення в системі охорони здоров'я матері і дитини, зберігається тенденція до зростання

показників дитячої захворюваності. Особлива увага приділяється гіпербілірубінеміям, як одним із найбільш частих патологічних станів періоду новонародженості, що в подальшому може погіршити психофізичний розвиток дитини [31, 69].

Неонатальні жовтяниці супроводжують не лише постнатальну адаптацію, але і можуть проявлятися патологічним накопиченням білірубіну в сироватці крові, що може викликати білірубінову енцефалопатію чи ядерну жовтяницю, невропатію слухового аналізатора, неонатальний холестааз, а також розвиток інфантилізму, аутизму, дефіциту уваги, як віддалених наслідків [17, 36, 79].

В Україні і в світі збільшилася кількість дітей із затяжною жовтяницею серед доношених новонароджених із пролонгацією після 14 днів життя (10-45%) [45, 115]. В структурі захворюваності новонароджених у Вінницькій області жовтяниці посідають перше місце. За останні 5 років частота неонатальних жовтяниць зросла майже в 1,3 рази.

Жовтяниці новонароджених характеризуються більш тривалим перебігом зі збереженням жовтяничного забарвлення довше першого місяця життя, а також підвищенням рівнів не тільки непрямого, але і прямого білірубіну, печінкових трансаміназ, що може свідчити про ознаки розвитку неонатального холестазу і/або залучення гепатоцитів у патологічний процес із розвитком віддалених наслідків. Згідно із сучасними уявленнями про генез затяжних жовтяниць, однією з його провідних ланок є синдром «згущення жовчі» або неонатальний холестааз. Схильність до розвитку холестазу в періоді новонародженості пояснюють анатомо-фізіологічними особливостями гепатобіліарної системи у цьому віці, а також сукупністю неспецифічних патологічних факторів перинатального періоду [11, 15, 42].

За даними зарубіжних дослідників, з розвитком затяжних жовтяниць новонароджених пов'язують такі фактори, як альфа-фетопротейн (АФП). Існують окремі повідомлення про роль АФП у виникненні затяжної жовтяниці новонароджених, який давно використовується як діагностичний маркер пренатальної діагностики для виявлення вад розвитку плода та злоякісних

новоутворень в якості онкомаркера [76]. Протягом першого року життя поступово припиняє синтезуватися печінкою і повністю виводиться з організму дитини до двох років. Підвищення вмісту АФП на 95,0 % або тривале збереження його синтезу після народження може вказувати на пошкодження печінки. Проте, механізми постнатального підвищення АФП залишаються не до кінця з'ясованими, до можливих належать підвищена швидкість синтезу його в печінці, чи подовжений період напіввиведення за рахунок зміненого кліренсу крові [8].

Одним із факторів, який також може впливати на затяжний перебіг жовтяниці новонароджених, є епідермальний фактор росту (ЕФР). ЕФР у великій кількості знаходиться в молозиві матері, стимулює розвиток травного тракту немовляти за рахунок посилення проліферації та диференціації епітеліальних клітин. Може бути причиною розвитку затяжної жовтяниці новонароджених за рахунок гальмування моторики травного тракту, підвищення всмоктування та активації транспорту білірубіну [100].

В останні роки з'явилися повідомлення про роль генного поліморфізму в розвитку неонатальних жовтяниць. Так, ген уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза 1A1 (УДФГТ) контролює кон'югацію білірубіну шляхом визначення структури глюкуронілтрансферази, яка синтезується гепатоцитами. Поліморфізм гена 1A1 УДФГТ пов'язаний із виникненням затяжної неонатальної гіпербілірубінемії [51, 77, 119, 139, 157].

На сьогодні немає однозначного підходу і достатньої наукої доказової бази щодо лікування неонатальних жовтяниць, зокрема тих, що мають затяжний перебіг. Основним методом лікування неонатальних жовтяниць залишається фототерапія. В наукових дослідженнях українських і зарубіжних колег останніх років була відмічена висока ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в комплексному лікуванні неонатального холестазу. Згідно із вітчизняними і закордонними дослідженнями поєднання фототерапії із застосуванням УДХК сприяє зниженню не тільки рівня загального білірубіну в сироватці крові новонароджених дітей в тому числі і за рахунок прямої фракції майже наполовину від початкового, а і зниження активності печінкових трансаміназ [43, 97].

Вищенаведені дані обумовлюють високу актуальність та перспективність наукових робіт у даній галузі педіатрії та неонатології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Мета дослідження: з'ясувати патогенетичну роль альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених та підвищити ефективність її лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу затяжних жовтяниць новонароджених.
2. Встановити вміст альфа-фетопротейну у сироватці крові при затяжній жовтяниці новонароджених, з'ясувати його діагностичне та прогностичне значення.
3. Встановити вміст епідермального фактору росту у сироватці крові при затяжній жовтяниці новонароджених, з'ясувати його діагностичне та прогностичне значення.
4. Вивчити роль генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази у виникненні затяжної жовтяниці новонароджених.
5. Оптимізувати лікувальну тактику з використанням урсодезоксихолевої кислоти при затяжній жовтяниці у новонароджених.

Об'єкт дослідження – затяжна жовтяниця у новонароджених дітей.

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні, біохімічні, імуноферментні показники (вміст альфа-фетопротейну, епідермального фактору росту), генний поліморфізм ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ), підвищення ефективність лікування у новонароджених із затяжними жовтяницями.

Методи дослідження: загальноклінічні (аналіз анамнезу матерів, клінічне обстеження, оцінка фізичного розвитку дітей), лабораторні (загальний аналіз крові), біохімічні (загальний білірубін сироватки крові і його фракції,

аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ)), імуноферментні (вміст альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту у сироватці крові), молекулярно-генетичне дослідження (визначення поліморфізму гену уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ)), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові дані щодо патогенетичного значення альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Вперше показано залежність вмісту альфа-фетопротеїну у дітей від тривалості затяжної жовтяниці новонароджених. Так, у дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця показник альфа-фетопротеїну був у 1,7 рази вищий, а при тривалості жовтяниці довше 1 місяця - у 1,9 рази. Підтверджено зв'язок між вмістом альфа-фетопротеїну та рівнем загального і непрямого білірубіну, показниками трансаміназ у сироватці крові.

Вперше встановлено, що у дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця вміст епідермального фактору росту вищий у 2,5 рази, а у дітей із тривалістю жовтяниці довше 1 місяця - у 1,5 рази. Підтверджено зв'язок між вмістом епідермального фактору росту та рівнем загального і непрямого білірубіну, показниками трансаміназ у сироватці крові.

Доповнено наукові дані щодо факторів ризику виникнення затяжної жовтяниці, зокрема показано роль чоловічої статі та ускладненого перебігу вагітності у матерів дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Також при дослідженні особливостей клінічного перебігу затяжної жовтяниці новонароджених встановлено тенденцією до збільшення числа дітей з даною патологією, рівнем білірубіну більше 250 мкмоль/л та розвиток неонатального холестазу у 1/3 дітей із затяжною жовтяницею.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення роботи полягає у тому, що науково обгрунтована доцільність визначення вмісту АФП та ЕФР в сироватці крові при поступленні дітей у стаціонар, що дозволить диференціювати механізми, які призводять до затяжного перебігу неонатальної жовтяниці.

Науково обґрунтовано та запропоновано спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених шляхом призначення до комплексу основного лікування препарат на основі урсодезоксихолевої кислоти що сприяє більшим темпам зниження загального білірубіну та швидкій нормалізації показників АФП та ЕФР сироватки крові (патент на корисну модель № 117958 від 10.07.2017, бюл. №13 «Спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених»).

Впровадження результатів дослідження. Матеріали та результати дисертації впроваджено у клінічну практику Харківської обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської дитячої обласної клінічної лікарні, Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке виконано на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук та опрацьовано дані вітчизняної та зарубіжної літератури на тему обраної ним наукової роботи, визначені мета та завдання дослідження, проведено набір хворих та їх об'єктивне обстеження. Автор розробила протокол дослідження дітей, провела аналіз анамнестичних, клініко-лабораторних досліджень, медичної документації. Дисертантом створена комп'ютерна база даних, здійснена обробка результатів дослідження із застосуванням ком'ютерних програм, самостійно виконані всі розділи дисертації, сформульовані та обґрунтовані висновки, розроблені практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, доповіді для виступу на конференціях.

Робота виконана за активної співпраці з відділенням патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, кафедрою загальної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на III міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2012), IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених

(Вінниця, 2013), науково-практичній конференції «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні» (Київ, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017), XIV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (Вінниця, 2017).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 12 наукових роботах, із них 5 статей у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні. Опубліковано 5 тез у матеріалах конференцій. Отримано деклараційний патент на корисну модель від 10.07.2017 №117958 «Спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених».

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 147 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 32 таблицями, 9 рисунками. Список використаної літератури містить 161 джерел літератури, з яких 49 кирилицею, 112 латиницею, що становить 15 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІКИ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНИХ ЖОВТЯНИЦЬ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В наш час, не дивлячись на значні досягнення в сучасній неонатології, неонатальні жовтяниці (НЖ) зберігають свою актуальність. Так як жовтяничний синдром у новонароджених супроводжує багато захворювань інфекційного і неінфекційного генезу, що іноді може призводити до летального наслідку.

НЖ відносять до найбільш розповсюджених метаболічних розладів періоду новонародженості, яка характеризується іктеричним забарвленням шкіри, склер і/або слизових оболонок дитини за рахунок підвищення рівня сироваткового білірубину. Вона може бути зумовлена багатьма причинами, у тому числі може бути фізіологічною і патологічною. За даними літератури, у 60,0 % доношених і 80,0 % недоношених новонароджених виникає жовтяничний синдром [19, 53].

В даний час відомо більше 50 захворювань, що виявляються в періоді новонародженості жовтяничним синдромом. Розрізняють в основному чотири різновиди жовтяничного синдрому: кон'югаційний, гемолітичний, механічний (обтураційний) і печінковий (паренхіматозний). Різноманіття факторів ризику формування жовтяничного синдрому у дітей в періоді новонародженості визначає труднощі діагностики і адекватність терапії.

Згідно Наказу МОЗ України №255 від 27.04.2006 р. про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених», неонатальна жовтяниця (жовтяниця новонароджених) - поява видимого жовтого забарвлення шкіри, склер та/або слизових оболонок дитини внаслідок підвищення рівня білірубину в крові новонародженого.

Фізіологічна жовтяниця - вона є звичайним станом для більшості новонароджених. При цьому практично у всіх спостерігається тимчасове підвищення рівня білірубину в сироватці крові, проте лише половина з них реалізує видиму жовтяницю. У більшості випадків жовтяниця проявляється в перші 3 доби життя і зберігається до 14-21-го дня, має доброякісний перебіг і розцінюється як фізіологічний стан. Фізіологічна жовтяниця може мати як неускладнений, так і ускладнений перебіг, тому вимагає ретельного спостереження за станом дитини. Ускладнена фізіологічна жовтяниця - це фізіологічна жовтяниця, перебіг якої може супроводжуватись зміною стану дитини.

Патологічна жовтяниця, коли в деяких ситуаціях може утворюватися велика кількість білірубину в сироватці крові, що є небезпечним для організму новонародженого. Рівень білірубину в крові понад 250 мкмоль/л, що може призводити до ураження клітин головного мозку, глухоти, розвитку церебрального

паралічу, судом і затримки розумового розвитку. У зв'язку з потенційною токсичністю непрямого білірубіну необхідно проведення моніторингу за новонародженими для своєчасного виявлення станів, що вимагають додаткових втручань, особливо коли разом з затяжною жовтяницею (більше 3 тижнів) відзначається потемніння сечі і знебарвлення калу. Це ознаки захворювання жовчних шляхів вродженого генезу

Клінічно класифікують жовтяницю новонародженого за часом її появи:

- Рання жовтяниця, яка з'являється до 36 годин життя дитини.

- Пізня жовтяниця, яка з'являється після 7 дня життя новонародженого. Ця жовтяниця завжди вимагає ретельного обстеження.

- Пролонгована (затяжна) жовтяниця, що визначається після 14 дня життя у доношеного новонародженого та після 21 дня життя у недоношеної дитини.

На даний час, згідно Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) для формулювання діагнозу неонатальна жовтяниця в медичній документації існують наступні шифри:

- P55 - гемолітична хвороба плоду та новонародженого;

- P57 - ядерна жовтяниця;

- P58- жовтяниця в новонародженого внаслідок інших видів надмірного гемолізу;

- P59 - жовтяниця в новонародженого за інших не уточнених причин;

- P53.3 - вроджений вірусний гепатит;

- Q44 - вроджені аномалії розвитку жовчного міхура, жовчних протоків та печінки.

В МКХ-10 затяжна жовтяниця новонародженого об'єднується під шифром P59.9 - жовтяниця в новонароджених за інших не уточнених причин. Існують також P59.3 - жовтяниця новонародженого від інгібіторів грудного молока; P59.8 - жовтяниця новонародженого від інших уточнених причин.

Особлива увага приділяється затяжним жовтяницям новонароджених, які можуть мати як доброякісний перебіг, так і бути проявом важкого патологічного стану з несприятливими наслідками. Ризик розвитку непрямой гіпербілірубінемії

зтяжного характеру необхідно прогнозувати, оскільки новонароджені виписуються з пологового будинку, маючи пік фізіологічної жовтяниці. Тому непрямую гіпербілірубінемію необхідно діагностувати своєчасно з вирішенням питання про її характер [20, 50, 74, 83, 135].

За даними літератури, зтяжний перебіг жовтяниці спостерігається у 10-45 % дітей раннього віку і характеризується тривалістю жовтяничного забарвлення довше 14-ї доби життя у доношеної дитини та після 21-ї доби у недоношеної дитини [39, 44, 100].

Важкість непрямой гіпербілірубінемії у новонароджених визначається багатьма етіологічними та патогенетичними особливостями даної патології: віком, наявністю акушерської, соматичної та інфекційно-запальної патології у матері, різними захворюваннями вірусно-бактеріальної природи, наявністю ознак морфофункціональної незрілості організму, порушенням метаболізму та імунологічною дисфункцією у новонароджених. Не вивченим є також питання розвитку зтяжної непрямой гіпербілірубінемії у новонароджених в умовах вакцинації проти вірусного гепатиту В і особливості схеми їх спостереження. Також спостерігається тенденція до збільшення частоти зтяжної неонатальної жовтяниці у «практично здорових» дітей. Це пов'язують із загальним погіршенням стану здоров'я вагітних жінок, негативною екологічною ситуацією, шкідливими звичками та іншими чинниками, які порушують дозрівання гепатоцитів [3, 6, 7, 9, 14, 48].

Розуміння причино-наслідкових механізмів виникнення неонатальних гіпербілірубінемій в наш час залишається не повним. Серед патологічних причин виділяють як гіперпродукцію білірубіну у новонароджених, так і порушення кон'югації білірубіну в печінці. Некон'югований білірубін легше всмоктується в слизовій кишечника, повертаючись в печінку за допомогою зворотної циркуляції, тим самим значно збільшується навантаження білірубіну на печінку. Гідроліз білірубіну-глюкуроніду в кишечнику новонароджених прискорюється під впливом таких чинників: підвищена концентрація β -глюкуронідази, домінуючий моноглюкуронід і відсутність бактеріальної кишкової флори, під впливом якої

білірубін катаболізується в уробіліноген і стеркобілін. Так як на слизовій кишківника адсорбується лише незв'язаний білірубін, дані фактори сприяють підвищенню його всмоктування і включення в ентерогепатичну циркуляцію, що призводить до збільшення навантаження білірубіну на печінку [10, 24, 29, 38].

За відсутності супутньої соматичної або інфекційної патології розвиток значної жовтяниці у доношених дітей в пізньому неонатальному періоді не супроводжується виникненням мікроелементних, імунних або ендокринних порушень; у них також виявляється нормальний системний рівень окремих прозапальних цитокінів. Виникнення значної гіпербілірубінемії не пов'язано з органічними змінами або функціональними порушеннями з боку печінки, серця і головного мозку за даними інструментальних досліджень [101].

В патогенезі неонатальних жовтяниць все більше значення має стан білірубінзв'язуючої здатності альбуміну. Альбумін відіграє важливу роль в метаболізмі білірубіну. За даними вітчизняних авторів, у 83% дітей із затяжною жовтяницею існують порушення зв'язуючої здатності альбуміну. Однією із головних функцій альбуміну є транспортна функція. Альбін зв'язує не тільки білірубін, але і гормони, неестерифіковані жирні кислоти, які витісняють білірубін і, як наслідок, збільшується концентрація непрямого токсичного білірубіну. Вищий рівень загального та непрямого білірубіну у дітей із затяжною жовтяницею супроводжується нижчим рівнем альбуміну в сироватці крові. При зниженій білірубінзв'язуючій здатності альбуміну гіпербілірубінемія зберігається значно довше, що призводить до більш тривалого перебігу жовтяничного синдрому. Зв'язуюча здатність альбуміну визначається не тільки вмістом білірубіну, але й клініко-анамнестичними факторами ризику, до яких відноситься обтяжений акушерський анамнез, ендокринні захворювання матері, інфекційні хвороби вагітної, порушення співвідношення жирового і білкового компонентів в грудному молоці, а також постнатальна гіпотрофія, синдром зниження нервово-рефлекторної збудливості, порушення жовчовиділення, функціональна затримка випорожнень у дитини і прийом антибактеріальних препаратів матір'ю або дитиною. Дозрівання ферментних систем відбувається протягом всього неонатального періоду. Однак

навіть до кінця першого місяця життя активність уридиндифосфатглюкуронілтрансферази становить не більше 50-75% від рівня дорослих. Крім того, у новонароджених дітей на відміну від здорових дорослих у крові присутня велика кількість субстратів, що конкурують з білірубіном за хімічний зв'язок з альбуміном. Поряд з відносною гіпоальбумінемією це є

Також існують дані, що одним із факторів ризику, який може призвести до зтяжної жовтяниці, є зміна рівня показників ліпідного обміну, а саме підвищення загального холестерину і тригліцеридів в крові. Відомо, що рівень холестерину регулюється за рахунок ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот. Підвищена концентрація непрямого білірубіну і тригліцеридів в крові у дітей з зтяжними жовтяницями може призвести до повторної абсорбції білірубіну і жовчних кислот [114].

Вітамін В12 (ціанокобаламін) відіграє важливу роль в дозріванні червоних кров'яних тілець (еритроцитів). Дефіцит В12 викликає затримку в дозріванні еритроцитів, викликаючи лізис клітин. Лізис, в свою чергу, викликає надмірну продукцію гема, що закінчується розвитком гіпербілірубінемії. Недостатність В12 викликає гемоліз, механізм гемолізу в даному випадку полягає в неефективності еритропоезу, де лізис незрілих еритроцитів проходить в самому кістковому мозку, тим самим забезпечуючи надмірну продукцію білівердину, який в кінцевому рахунку перетворюється на непрямий білірубін. Дефіцит вітаміну В12 у новонароджених, в більшості випадків, є результатом дефіциту його у матері. Автори відзначають, що дефіцит вітаміну В12 у новонароджених може бути фактором ризику розвитку зтяжної жовтяниці новонароджених [117, 121, 141].

Особливої уваги заслуговує жовтяниця грудного вигодовування і жовтяниця від грудного молока (ЖГМ). Ще в 60-х роках ХХ століття з'явилися перші дані щодо впливу деяких компонентів грудного молока на розвиток неонатальної жовтяниці. Вперше в 1963 році метаболіт прогестерону (прегнан-3-альфа-20-бета-діол), який інгібує глюкуронілтрансферазу, був виділений із грудного молока матерів дітей, які мали прояви неонатальної жовтяниці. В 1972 році з'явилася

н

я

гіпотеза, що підвищена концентрація неестрифікованих жирних кислот пригнічує активність глюкуронілтрансферази. Інші дослідження ідентифікують підвищену активність ліпопротеїнліпази як причину підвищеної кількості жирних кислот в материнському молоці. Крім того існує і багато інших факторів, які впливають на глюкуронілтрансферазу (іони металів, стероїди, нуклеотиди), які можуть пригнічувати секрецію непрямого білірубину, і як результат, викликати гіпербілірубінемію.

За даними зарубіжних дослідників ЖГМ спостерігаються у 10-36% дітей, виключно на грудному вигодовуванні і проявляється двома піками гіпербілірубінемії на 4 - 7 добу, та на 14 добу життя, з тривалістю до 12 тижнів. Причому такі діти мають гарний апетит і нормальне збільшення маси тіла. При даній жовтяниці рівень некон'югованого білірубину може зберігатися підвищеним до 3 місяців з подальшим поступовим зниженням. У більшості дітей з клінічними проявами непрямої гіпербілірубінемії до 4-6-му тижні життя жовтяниця зникає. При збереженні жовтяниці більш тривалий час, у матері необхідно вирішувати проблему гемолізу, гіпотиреозу, цукрового діабету, вродженої печінкової кон'югаційної недостатності [95, 129].

Жовтяниця грудного вигодовування проявляється на 4 - 5 добу життя. Пов'язана із недостатньою продукцією і споживанням грудного молока, зменшеною частотою годувань, втратою початкової маси тіла, догодовуванням дитини 5 % декстрозою, що може призвести до недостатнього надходження калорій, дегідратації, підвищення ентерогепатичної циркуляції і, як результат, підвищення концентрації сироваткового білірубину, а також появи сонливості, поганого апетиту. Окрім того відомо, що голодування в перші дні життя призводить до затримки відходження меконію, в якому міститься велика кількість непрямого білірубину, який надходить назад в кров дитини. Достовірним є той факт, що при жовтяниці грудного вигодовування непрямий білірубін завжди знижується до норми, дана жовтяниця характеризується доброякісним перебігом [62, 116, 134].

Основними етіологічними факторами жовтяниці грудного вигодовування за даними Старець Е.А., 2013 слід вважати не зниження кон'югації білірубіну в печінці, а недостатнє грудне вигодовування, яке призводить до відносного голодування і збільшення реабсорбції непрямого білірубіну, за рахунок підсилення ентерогепатичної циркуляції. Дана жовтяниця діагностується методом виключення інших неонатальних жовтяниць. Вона не потребує медикаментозного втручання. Грудне вигодовування припиняти не слід як з метою виключення жовтяниці грудного молока, так і в разі відсутності різкого підвищення рівня сироваткового білірубіну. Дослідження показують, що при адекватному грудному вигодовуванні в перші 5 днів життя ступінь прояву жовтяничного забарвлення не відрізняється від такого у дітей на штучному вигодовуванні. В якості профілактики жовтяниці грудного вигодовування Медична Академія грудного вигодовування (США) рекомендує починати грудне вигодовування не пізніше першої години життя, використовувати виключно грудне молоко, забезпечити правильну техніку прикладання дитини до грудей, годувати на першу вимогу. Першою вимогою є причмокування губами, знаходження рук біля рота, прояви неспокою, різні звуки. Крик - це вже пізній сигнал, чекати якого не можна. Ризик розвитку неврологічних ускладнень, а саме ядерна жовтяниця практично не спостерігається у таких дітей [68, 111, 115, 128, 137,149].

Відомо, що грудне молоко чудове і безперервне джерело коменсальних бактерій для травного тракту дитини. Мікробіота грудного молока (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) відіграє важливу роль не тільки в регуляції імунологічних і неімунологічних захисних механізмів, але і може знижувати ризик розвитку жовтяниці грудного молока за рахунок впливу на біоценоз кишківника. Також вид вигодовування (природне, або штучне) впливає на появу жовтяниці у новонароджених. Порівняно нижчий рівень розвитку жовтяниці у дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні може бути пов'язаний із більшим кліренсом білірубіну в кишечнику, також підтверджується наявність менш абсорбуючих ліпідів в суміші з якими некон'югований білірубін зв'язується в кишківнику [59, 88, 146].

Надмірне накопичення некон'югованого білірубіну в крові може призвести до порушення мікробіоцинозу кишківника, це пов'язано із анатомо-фізіологічними особливостями травного тракту новонароджених: відсутність специфічної мікрофлори, що сприяє перетворенню непрямого білірубіну на стеркобілін, а також зв'язок гепатобіліарної системи та кишківника (ентерогепатична циркуляція). Вітчизняні автори повідомляють, що у третини новонароджених, в тому числі і з затяжною жовтяницею за результатами посіву калу на патогенну флору виявлена підвищена кількість умовно-патогенної та/чи патогенної флори [13].

Не у всіх дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, розвивається жовтяниця грудного молока. Існують певні фактори, які можуть взаємодіяти із грудним вигодовуванням і відповідно викликати неонатальну гіпербілірубінемію. На думку закордонних вчених, частота неонатальних жовтяниць, в тому числі затяжної жовтяниці новонароджених залежить від генетичних порушень метаболізму білірубіну. Чисельні гени, які приймають участь в контролі концентрації білірубіну, класифікуються на ті, що модулюють продукцію гему (ті, що призводять до гемолізу і/або зменшення терміну життя еритроцитів); забезпечують катаболізм гему в білірубін (гемоксигеназа, білівердин редуктаза); ті, що забезпечують печінкове поглинання білірубіну (SLCO1B1); ті, що допомагають кон'югувати білірубін (глутатіон S-трансфераза); ті, що забезпечують печінковий кліренс білірубіну (UGT1A1) [60, 139, 156].

Поліморфізм гена-промоутера (UGT1A1), а саме T-3279G і тимідин-аденін (ТА) динуклеотид ТАТАА понижують транскрипційну активність UGT1A1 (G211A, 1091T, T1456G) в східно-зіатських популяціях [70, 77]. Мутація гена G211A в аксоні 1G71R найбільш поширена з частотою алелей 13% пригнічує активність ферменту уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази [87, 157]. UGT1A1 G71R і Г6ФД генні мутації можуть бути залучені в розвиток некон'югованої гіпербілірубінемії новонароджених. Так, мутація G71R може бути фактором ризику для виникнення неонатальних гіпербілірубінемії у дітей, які мають жовтяницю грудного вигодовування, яка пов'язана із недостатнім надходженням грудного молока [92, 160].

Органічні аніон транспортери (OATPs) відносяться до мультиспецифічних K-Na насосів, які вибірково поглинають солі жовчі із великої кількості органічних сполук. У людини існує 3 специфічних для печінки органічних аніон транспортери OATP-A, OATP-2, і OATP-8. Некон'югований білірубін транспортується в печінку за допомогою OATP-2, генетичний поліморфізм OATP-2 в нуклеотиді 388 має кореляцію з 3-х кратним ризиком розвитку неонатальної жовтяниці (піковий рівень білірубину 340 мкмоль/л). Комбінація генного поліморфізму OATP-2 з UGT1A1 в нуклеотиді 211 в 22 рази збільшує ризик виникнення жовтяниці. При поєднанні даних генетичних варіантів із грудним вигодовуванням збільшував ризик гіпербілірубінемії в 88 разів![58, 72].

Відомо, що продукція білірубину тісно пов'язана із ферментом гемоксигеназою (HO). Трансформація протопорфірина гема в білівердин відбувається під впливом мікросомальних оксидаз гепатоцита. Окислення білівердина, яке каталізується цитозольною білівердинредуктазою, відбувається з утворенням непрямого білірубину. HO має три ізоформи, які відповідають за окисне руйнування гема: HO-1, HO-2, HO-3. За даними закордонних авторів, 5' фланковий поліморфізм гена HO-1 може бути однією із причин затяжного перебігу неонатальної гіпербілірубінемії пов'язаної із грудним молоком [96, 133].

Зарубіжні дослідження показали неоднозначний вплив альфа-фетопротеїну (АФП) та ростових факторів, а саме епідермального фактору росту (ЕФР) на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених. АФП - за своїми фізико-хімічними властивостями подібний головному білку сироватки крові, альбуміну. Вперше починає синтезуватися жовтковим мішком плоду, а з 5-го тижня вагітності синтезується в печінці, перші сліди його з'являються до 16 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Максимальна концентрація в крові плода спостерігається наприкінці першого триместру вагітності і до кінця вагітності концентрація АФП знижується. Протягом першого року життя поступово припиняє синтезуватися печінкою і повністю виводиться з організму дитини до двох років. Підвищення вмісту АФП на 95,0 % або тривале збереження його синтезу після народження може вказувати на пошкодження печінки. Науковці відмітили, що

тривала продукція АФП чи підсилення його синтезу після народження спостерігається у дітей при зтяжній жовтяниці новонароджених, атрезії жовчних шляхів, при вродженому і неонатальному гепатиті. Перенесена в неонатальному періоді зтяжна гіпербілірубінемія є чинником ризику дискінезії жовчовивідних шляхів і каменеутворення в майбутньому [76].

Відомо, що АФП використовується в якості діагностичного маркера пренатальної діагностики для виявлення вад розвитку плода - дефектів нервової трубки і черевної стінки, синдрому Дауна, моніторингу стану плода протягом вагітності, так і в якості онкомаркера для виявлення злоякісних пухлин, таких як гепатобластома, захворювань печінки не ракової етіології [154].

Існують повідомлення, що в групі ризику доношених новонароджених за умов тяжкого перебігу перинатального періоду рівень АФП у пуповинній крові був значно вищим, ніж у здорових дітей ($461,5 \pm 15,36$ та $381,6 \pm 30,71$ МЕ/мл, ($p < 0,05$)), що може вказувати на значні порушення функціонального стану печінки

ЕФР - білок, що стимулює клітинний ріст і клітинне диференціювання. має широкий спектр біологічної дії, стимулюючи або інгібуючи мітогенез, хемотаксис, диференціювання клітин. Має ендокринну, паракринну, аутокринну дію. ЕФР присутній в крові, амніотичній рідині, слині, молоці, сечі, а також виявлений у виділеннях з дихальних шляхів і травного тракту. За допомогою рецепторів, які знаходяться на базолатеральній мембрані травного тракту, які стимулюють активність внутрішньоклітинних тирозинкіназ дані білки, в свою чергу, передають сигнал всередині клітини, що призводить до різних біохімічних змін (підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію і посилення гліколізу, збільшення швидкості синтезу білка, синтезу ДНК.). В результаті поділ клітин в присутності ЕФР відбувається швидше, ніж поділ клітин без епідермального фактора росту.

Певну роль у патогенезі зтяжної жовтяниці новонароджених відводять також уповільненню перистальтики кишківника і впливу ЕФР на ентерогепатичну циркуляцію, нерегулярним випорожненням (закрепам) та порушенню формування нормальної кишкової мікробіоти (відсутність або недостатня кількість

мікроорганізмів, які перетворюють непрямий білірубін у мезобіліноген, стеркобіліноген і стеркобілін), що сприяє підвищеній реабсорбції непрямого білірубину із кишечника в порталну систему. Однак, потрапляючи в організм дитини, будучи стійким до дії соляної кислоти і трипсину, проникає в кишечник і діє безпосередньо на ентероцити. Відомо, що головними функціями ЕФР в травному тракті є пригнічення моторики, захисної функції шлунку, стимуляція синтезу ДНК в кишечнику, а також підвищення всмоктування води, глюкози, натрію, активація транспорту іонів. Разом з цим може бути причиною розвитку затяжної жовтяниці новонароджених за рахунок гальмування моторики травного тракту, підвищення всмоктування та активації транспорту білірубину [155].

Певне співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів може бути ключовим моментом, який зумовлює клінічну адаптацію або дизадаптацію новонародженого до умов зовнішнього середовища. Так, зокрема, підвищена продукція IL-8 і IL-10 може бути однією із причин розвитку біліарної обструкції і жовтяниці в періоді новонародженості. Крім того, холестатичний ефект цитокінів (наприклад IL-1, IL-6) виникає за рахунок пригнічення генів, які зазвичай регулюють печінковий метаболізм, виділення солей жовчних кислот та інших органічних аніонів, таких як білірубін. Відомо, що прозапальні цитокіни, такі як IL-1a, IL-6, а також ФНП-£ відіграють важливу роль у пригніченні P-450 і зниженні глюкуронідазної активності [78, 143].

Одним із цитокінів, який продукується мозковими мікровазулярними ендотеліальними клітинами при дії білірубину є ендотеліальний фактор росту, який приймає участь в ангіогенезі і судинній проникності. Високі рівні білірубину і подовжена його дія є тригером для продукції цитокінів мозковими мікровазулярними ендотеліальними клітинами [124].

За наявності гіпоксичного фону за умов пологового стресу в організмі новонародженого змінюється характер метаболізму і процесів детоксикації, підвищується проникність мембран і гематоенцефалічного бар'єру для токсичних речовин. Тому дуже уважно слід відноситися як до характеру жовтяниці, її клінічних проявів, так і до рівня білірубину, оскільки некритичні значення

непрямого білірубину на фоні гіпоксії суттєво підвищують ризик гіпоксично-метаболичного ураження ЦНС [99, 118]. Вплив високих рівнів білірубину викликає занепокоєння, оскільки некон'югований білірубін є нейротоксичним і може призвести до смерті новонароджених або мати пожиттєві наслідки. За даними деяких авторів у дітей із неонатальними гіпербілірубінеміями і неврологічними дисфункціями в результаті токсичності білірубину, існує високий ризик розвитку інфантилізму, аутизму, дефіциту уваги, як віддалених наслідків. Серед факторів, які можуть впливати на розвиток аутистичних розладів окрім перинатального впливу певних лікарських засобів або вірусних інфекцій, може також впливати гестаційний вік і сезонність, так діти народжені в холодну пору року мають більш затяжний перебіг жовтяниці. Також пошкоджуюча дія вільного білірубину може спричинити невропатію слухового аналізатора і розвиток нейросенсорної глухоти [64, 110, 120, 142].

Нещодавно було показано, що непрямий білірубін є субстратом для множинного медикаментозно-резистентного білку (Mrp1), який відіграє роль у механізмі захисту клітини від дії непрямого білірубину на нервову систему. Інгібування Mrp1 було пов'язане із підвищенням токсичного впливу білірубину на клітини, а саме, загибель або дисфункцію клітини і секреції IL-1 β , ФНП- ϵ . Дані результати вказують на важливу роль Mrp1 у розвитку білірубінової енцефалопатії [52, 140]. Опубліковані дані про роль прозапальних цитокінів в активації оксид азот-синтази, а також протеїнкінази в незрілих нейронах, які піддаються впливу непрямого білірубину. Прозапальні цитокіни (IL-1, ФНП- α) підвищують продукцію оксид азот – синтази, таким чином призводять до білірубінобумовленої неврологічної дисфункції Існують повідомлення, що у формуванні білірубінової енцефалопатії важливу роль відіграє оксидантний стрес [65].

Відкладання білірубину в деяких структурах мозку викликає тимчасове або постійне пошкодження нейронів. Деякі структури центральної нервової системи (ЦНС), зокрема, гіпокамп, слухові ядра, передне кохлеарне ядро, латеральна верхня оливи є дуже чутливими до білірубину з розвитком білірубін-індукованої нейротоксичності [84, 106, 109]. Таурин є однією з найбільш

поширених вільних амінокислот в головному мозку і приймає участь у багатьох важливих фізіологічних функціях, в першу чергу володіє нейропротективною функцією, дана амінокислота захищає нейрони від глутамат індукованої токсичності. Занг і співавтори дослідили, що таурин знижує апоптичну загибель клітин спричиненої білірубінном, підтримує внутрішньоклітинний Ca^{2+} гомеостаз, допомагає відновити клітини від пошкодження білірубінном [132, 150]. Автори виявили, що білірубін помітно підвищує частоту спонтанних збуджуючих постсинаптичних стимулів, таким чином створюючи ексайтотоксичний ефект.

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 обумовлене захворюваннями гепатобіліарної системи, а також сукупністю неспецифічних патологічних факторів перинатального періоду, тобто мати позапечінкове походження. Провідними механізмами реалізації даної патології є не стільки порушення кон'югації, скільки екскреції непрямого білірубіну. У новонароджених видільна функція печінки незріла, переважають атипові жовчні кислоти, холекінетична дія яких значно нижча в порівнянні із типовими жовчними кислотами, жовчні капіляри мають вузький просвіт і кількість їх зменшена, виділення жовчі по жовчовивідним шляхам сповільнена. У структурі позапечінкових причин формування неонатального холестазу основне місце займають стани, що супроводжуються розвитком гіпоксії або ішемії гепатобіліарної системи. За даними літератури, характерною особливістю неонатального холестазу, обумовленого позапечінковими причинами, є його залежність від тяжкості і тривалості патологічних станів перинатального періоду та дії ятрогенних факторів. У міру покращення загального стану дитини й результату основного захворювання в більшості випадків відмічається зворотний розвиток холестазу. Однак залишкові його явища можуть зберігатися протягом тривалого часу — до 6–8 міс. життя [30]. Порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи може обумовлюватись і підвищеним умістом білірубіну, що призводить до значної зміни колоїдних властивостей жовчі, підвищення її в'язкості, а в ряді випадків чинить безпосередню

токсичну дію на мембрани гепатоцитів і мітохондрії клітин. Все це може обумовлювати розвиток неонатального холестазу [4, 27, 130]. Підвищення рівня трансаміназ у кожної третьої дитини із затяжною жовтяницею новонароджених вказує на навантаження гепатобіліарної системи в умовах пролонгованого перебігу, а результати динамічного ультразвукового дослідження підтверджують роль дисфункції жовчовивідних шляхів у патогенезі патології та залучення паренхіми печінки в патологічний процес, що потребує необхідності подальшого вивчення особливостей функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених для оптимізації лікування даної патології [5, 33, 40].

В даний час загальноприйнятим, «золотим» стандартом контролю білірубіну залишається визначення загального білірубіну сироватки крові інвазивним методом, проте, він має і свої недоліки. Інвазивний забір крові є болючим і стресовим для новонароджених, що призводить до втрати крові, порушення гемодинаміки, виникненню судинних спазмів і підвищеним ризиком розвитку остеомієліту та інфекцій на місці забору крові. Крім того, цей метод є копітким і займає багато часу, не маючи можливості для негайного діагнозу. Тому альтернативою інвазивним заборам крові є транскутанна білірубінометрія як неінвазивний, безболісний метод, який забезпечує миттєве зчитування концентрації шкірного білірубіну. Транскутанна білірубінометрія заснована на оптичній спектроскопії, яка показує відношення кількості поглинання світла білірубіном (тобто, жовтий колір шкіри) до концентрації білірубіну в шкірі. Транскутанна білірубінометрія ґрунтується на явищі зворотньої дифузії білірубіну з крові в навколишню тканину (дерму). Збільшення концентрації білірубіну в крові призводить до збільшення концентрації білірубіну в дермі, і навпаки - зменшення концентрації білірубіну в крові призводить до зворотного руху білірубіну з дерми в кров до тих пір, поки між цими двома системами не наступить рівновага. Крім того, вимірювання транскутанного білірубіну показала прямий кореляційний зв'язок із загальним білірубіном сироватки крові і ряд вчених рекомендують використовувати дану методику для скринінгу клінічно значущої

гіпербілірубінемії і тим самим зменшити часті забори крові у немовлят. Також, як BiliChek і Konica Minolta JM-103 були випробувані у етнічно різних популяціях і мали хороші кореляції з загальним білірубіном сироватки крові [57, 75, 104, 125, 151].

Неонатальні жовтяниці самостійно проходять у 20 % новонароджених, хоча вони всеж таки можуть бути небезпечними і потребувати медичного втручання [93]. На сьогодні немає однозначного підходу і достатньої наукої доказової бази щодо лікування неонатальних жовтяниць, зокрема тих, що мають затяжний перебіг.

До загальноприйнятих методів лікування відносять немедикаментозні методи, такі як, забезпечення адекватного грудного вигодовування, фототерапію, та медикаментозі – використання лікарських засобів та операції замінного переливання крові (ОЗПК). Так, згідно рекомендацій Академії грудного вигодовування (ABM, 2017) до пріоритетних методів лікування відносять часте грудне вигодовування 8-12 разів на добу, починаючи з першої години життя і застосування фототерапії [112, 161].

Провідним методом лікування непрямой гіпербілірубінемії на сучасному етапі є фототерапія шкірних покривів дитини видимим світлом з довжиною хвилі 410-460 нм, сприяє фотоізомеризації непрямой білірубіну і перетворення його у водорозчинну форму. Найбільш ефективними лампами фототерапії на сучасному етапі є світлодіодні лампи (LED), які в багато разів зменшують потребу в ОЗПК. Високоінтенсивні світлодіоди є більш ефективними ніж традиційні флуоресцентні лампи при лікуванні некон'югованої гіпербілірубінемії новонароджених різної важкості. Своєчасна і правильно проведена фототерапія знижує потребу в ОЗПК та зменшує вірогідність розвитку ускладнень неонатальної жовтяниці. Фототерапія проводиться безпечно для мільйонів немовлят, але рідкісні негативні ефекти все ж таки присутні. У дітей із холестатичною жовтяницею може виникнути синдром бронзової дитини. Як правило, синдром не має великого клінічного значення. Єдиним істинним протипоказанням до проведення фототерапії є вроджена порфірія або порфірія в сімейному анамнезі рекомендації європейського національного інституту здоров'я і високого професіоналізму [18, 108, 122, 123,

156]. Проблемою для своєчасного проведення фототерапії є відсутність ламп фототерапії в амбулаторних умовах, де спостерігаються більшість дітей із затяжною жовтяницею.

Дослідження на предмет впливу додаткової стимуляції на новонароджених показало, що подразнення периферичних нервів (у вигляді масажу) стимулює блукаючий нерв, що призводить до вивільнення гормонів травного тракту, таких як гастрин та холецистокінін, які в свою чергу сприяють виведенню білірубину. Зростання частоти випорожнень зменшує повторне поглинання кон'югованого білірубину, який секретується в кишечнику, і тим самим запобігає збільшенню білірубину. Інше дослідження показало, що масаж у новонароджених сприяє виведенню більшої кількості меконію, що містить білірубін і перешкоджає виникненню жовтяниці. Діти, які отримували масаж мали нижчий рівень загального білірубину. Результати експерименту свідчать, що масаж новонароджених може супроводжуватись зниженням рівня білірубину у здорових новонароджених діток [54, 55].

Відсутня доказова база щодо призначення внутрішньовенних інфузій у дітей з неонатальними негемолітичними жовтяницями з метою посилення перистальтики травного тракту та зменшення ентерогепатичної циркуляції. Додаткове введення рідини шляхом парантеральних інфузій не має значного впливу на зниження рівнів білірубину сироватки крові у дітей із достатньою ентеральною гідратацією [81,86,].

ОЗПК рідко використовується, але її призначення є доцільним, якщо у дитини присутні ознаки гемолітичної хвороби новонароджених, при появі перших симптомів білірубінової енцефалопатії, неефективності фототерапії та інтенсивної фототерапії [56, 90, 107].

Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 255 рекомендує починати фототерапію у доношеної новонародженого без ознак гемолітичної хвороби при рівні загального білірубину сироватки (ЗБС) крові понад 370 мкмоль/л, а ОЗПК — при ЗБС більше 510 мкмоль/л. В різних країнах ці цифри дещо варіюють. Так, згідно з клінічними рекомендаціями Великобританії, фототерапію у новонародженого в терміні

гестації 38 тижнів і більше слід починати при рівні ЗБС понад 350 мкмоль/л, а ОЗПК — при ЗБС понад 450 мкмоль/л [91, 105, 136, 152].

Фенобарбітал знижує рівень білірубину за рахунок підвищеного виведення останнього печінкою, термін проведення такої терапії складає 6 діб. Дана терапія зазвичай не використовується у новонароджених із прямою гіпербілірубінемією, в той же час є успішною при лікуванні синдрому Криглера-Наджара II типу. Синтетичні аналоги гему, металопорфірини, які є конкуруючими інгібіторами гемоксигенази, запропоновані в якості альтернативи у лікуванні важкої гіпербілірубінемії. Поточні дослідження продовжуються для виявлення терапевтично ефективних і безпечних металопорфіринів. Існують повідомлення, що використання пробіотиків, як допоміжної терапії є ефективною при неонатальній жовтяниці за рахунок посилення імунітету переважно шляхом регулювання бактеріальних колоній [61, 80]. Проте доказовий вплив пробіотиків на рівень білірубину у новонароджених, протопорфірину, мезопорфірину, продуктів рослинного походження ще продовжують активно досліджуватися у Світі [89, 101, 102, 148].

Іранські вчені вивчали ефективність препарату клофібрат у лікуванні кон'югаційних жовтяниць. Проведені дослідження показали, що застосування клофібрату (100 мг/кг) зменшує тривалість фототерапії і перебування у лікарні дітей із помірною гіпербілірубінемією. Механізм його терапевтичної дії полягає в тому, що, клофібрат, як і фенобарбітал, є стимулятором глюкуронілтрансферази, і призводить до підвищеного зв'язування і екскреції білірубину, він не викликає пригнічення дихання і сонливості на протипагу фенобарбіталу. З точки зору фармакодинаміки, клофібрат активує рецептори пероксисом (PPARs) і таким чином регулює ліпіди плазми крові знижуючи повільно щільність ліпопротеїдів. Препарат абсорбується в травному тракті і швидко гідролізується в активний метаболіт, який виводиться із сечею як кон'югований глюкуронід. Призначення лікарських засобів потребує подальшого обґрунтування. [71, 153].

Симптоматичне лікування направлене на використання препаратів, які володіють гепатопротективною, холеретичною, гіпохолестеринемічною дією.

Одним із таких є препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), який випускається у вигляді суспензії. УДХК є нетоксичною третинною жовчною кислотою, що в нормі міститься в жовчі людини в невеликій кількості (не більше ніж 5% від загального пулу жовчних кислот). Вона є більш полярною та гідрофільною порівняно з іншими жовчними кислотами. Ці властивості зумовлюють практично повну відсутність токсичності даної сполуки, а також її високу холекінетичну активність. На фоні прийому УДХК зменшується ентерогепатична циркуляція жовчних кислот, попереджується їх токсичність на мембрани гепатоцитів і епітелій жовчних протоків [49].

В наукових дослідженнях українських і зарубіжних колег останніх років була відмічена висока ефективність застосування УДХК в дитячій гепатології, у тому числі в лікуванні дітей з хронічними гепатитами, холестатичними ураженнями печінки (первинним та вторинним біліарним цирозом печінки, первинним склерозуючим холангітом, біліарним рефлюкс-гастритом та рефлюкс-езофагітом), для профілактики холестазу, асоційованого з тривалим парентеральним годуванням та патологією кишечника. Згідно з дослідженнями проведеними в Україні поєднання фототерапії із застосуванням УДХК сприяє зниженню не тільки рівня загального білірубину в сироватці крові, в тому числі і за рахунок прямої фракції майже наполовину від початкового, а і зниження активності печінкових трансаміназ [21, 22]. Застосування УДХК сприяє більш швидкій регресії перинатальної патології, викликаній токсичним впливом білірубину на підкоркові ядра і кору головного мозку (білірубінову енцефалопатію). Для забезпечення нормального темпу росту таким дітям необхідно збільшити білкове та калорійне навантаження порівняно із здоровими дітьми. Або комбінувати грудне молоко із лікувальною сумішшю, що містить середньоланцюжкові тригліцериди (СЛТ) [73].

Таким чином, проведений аналіз вітчизняної та закордонної літератури показав, що неонатальні жовтяниці займають одне з провідних місць в структурі захворюваності новонароджених. Клінічне значення їх надзвичайно велике, так як вони можуть супроводжуватися патологічним накопиченням білірубину в

сироватці крові і призводити до метаболічних порушень в організмі новонародженого.

Важкість непрямой гіпербілірубінемії визначається етіологічними та патогенетичними особливостями даної патології і вимагає диференційованого підходу до діагностики та вдосконалення лікувальної тактики, а також оптимізації профілактики несприятливих чинників, що зумовлюватиме зниження частоти даної патології.

Залишаються не до кінця вивченими механізми, які можуть призводити до затяжного перебігу неонатальної жовтяниці, зокрема, відсутні комплексні дослідження впливу альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту, генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази на виникнення затяжної жовтяниці новонароджених. Саме вирішенню цих питань було присвячене наше дослідження.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана в межах комплексної науково-дослідницької роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Програма дослідження була розроблена, виходячи із поставленої мети та завдань дисертаційної роботи з використанням системного підходу до комплексу клінічного обстеження, лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові: визначення загального білірубіну, прямого білірубіну, непрямого білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), імуноферментний метод (визначення вмісту альфа-фетопротеїну (АФП), епідермального фактору росту (ЕФР), молекулярно-генетичне дослідження (визначення поліморфізму гена фермента уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) G211A, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та математично – статистичний аналіз даних отриманих в процесі дослідження.

Перший етап дослідження включав вивчення наукової медичної літератури, системних оглядів щодо встановлення частоти виникнення затяжної жовтяниці новонароджених в Україні і за кордоном, основних факторів, що сприяють виникненню затяжної гіпербілірубінемії у новонароджених, особливості клінічного перебігу, ролі АФП та ЕФР сироватки крові, генного поліморфізму

фермента УДФГТ у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених.

Другий етап дослідження включав визначення мети та завдання, об'єкту та предмету дослідження. Методологія та методика дослідження здійснювалася відповідно до Консенсусу з біо- та медичної етики та на принципах доказової медицини. Отримано поінформовану згоду матерів на проведення клініко-лабораторного, молекулярно-генетичного дослідження.

Третій етап дослідження включав проведення клінічного спостереження дітей та аналіз медичної документації, даних лабораторних аналізів та ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, отриманого лікування. Відповідно до мети і поставлених завдань нами залучено 78 доношених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених.

За дизайном дослідження є типу випадок-контроль, проспективним. Основними критеріями включення у дослідження були: тривалість жовтяничного забарвлення шкіри довше 14 діб, гестаційний вік (37-41) тижні, маса тіла при народженні >2500 г, грудне вигодовування.

Критеріями виключення були гемолітична хвороба новонароджених, природжені вади розвитку, в тому числі гепатобіліарної системи (атрезія жовчовивідних шляхів), вроджені і набуті інфекційні захворювання в тому числі гепатит, вроджений гіпотиреоз, вроджені порушення обміну речовин, затримка внутрішньоутробного розвитку, а також термін гестації менше 37 тижнів. Дослідження проводилося впродовж 5 років (2011-2016 рр.)

В залежності від тривалості жовтяниці сформовано 3 групи дітей:

1 група – 30 дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця;

2 група – 29 дітей з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця;

Група контролю – 19 дітей.

Клінічне обстеження дітей проводилося згідно з вимогами національного стандарту надання неонатологічної допомоги. Проводився аналіз анамнезу матерів

дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, клінічне обстеження включало в себе оцінку загального стану, антропометричних даних, візуальну оцінку кольору шкіри з використанням модифікованої шкали Крамера, обстеження по органах і системах із використанням пальпації, перкусії та аускультації. Оцінку клінічної адаптації дітей при народженні аналізували за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах життя. Проведення загальноклінічних та спеціальних лабораторних досліджень (визначення рівня загального білірубіну сироватки крові та його фракцій, АлАТ, АсАТ, АФП і ЕФР сироватки крові проводили всім дітям при поступленні в стаціонар та після проведеного лікування через 2 тижні), інструментальних (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини). Молекулярно-генетичне дослідження, а саме визначення генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) G211A було проведено 30 дітям віком 14-30 діб із затяжною жовтяницею новонароджених.

На четвертому етапі дослідження на підставі отриманих результатів запропонований спосіб лікування затяжної жовтяниці новонароджених, який включає застосування препарату урсодезоксихолевої кислоти у вигляді суспензії із розрахунку 10 мг/кг 1 раз на добу за 15-20 хвилин до годування протягом двох тижнів в комплексі з фототерапією.

Проведений математично-статистичний аналіз отриманих результатів, розроблений патент на корисну модель, опубліковані статті та тези за темою дисертаційної роботи.

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів

Ми проаналізували термін гестації, вік при поступленні та стать дітей, залучених у дослідження (табл. 2.1). Гестаційний вік новонароджених дітей коливався від (37 до 41) тижня. Середнє його значення не відрізнялося у групах дітей: в 1 групі середній термін гестації ($39,1 \pm 0,2$) тижні, у дітей 2 групи – ($38,9 \pm 0,2$) тижні, в групі контролю – ($39,2 \pm 0,2$) тижні, ($p > 0,05$).

Середній вік дітей 1 групи на момент поступлення в стаціонар склав $(14,8 \pm 0,8)$ діб, дітей 2 групи $(28,2 \pm 0,7)$ діб та $(8,68 \pm 0,58)$ діб у дітей групи контролю, $(p < 0,05)$.

Аналіз розподілу за статтю показав, що серед обстежених дітей достовірно більше було хлопчиків: 20 хлопчиків (66,7 %) і 10 дівчаток (33,3 %) в 1 групі, 16 хлопчиків (53,6 %) і 13 дівчаток (46,4 %) в 2 групі та 13 хлопчиків (68,4 %) і 6 дівчаток (31,6 %) в групі контролю, $(p < 0,05)$.

Таблиця 2.1- Термін гестації, вік при поступленні та стать дітей, залучених у дослідження, $M \pm m$

Групи	Гестаційний вік, тижні	Вік при поступленні, дні
1 група (n= 30)	$39,1 \pm 0,2$	$14,8 \pm 0,8$
2 група (n= 29)	$38,9 \pm 0,2$	$28,1 \pm 0,7^*$
Група контролю (n= 19)	$39,2 \pm 0,2$	$12,1 \pm 1,7$
Примітки: *- достовірність відмінностей відносно показників групи контролю, $(p < 0,05)$.		
**- достовірність відмінностей відносно дівчаток в межах 1 групи і групи контролю, $(p < 0,05)$.		

Аналіз фізичного розвитку на момент народження показав, що діти достовірно не відрізнялися за антропометричними показниками між собою, $(p > 0,05)$ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2- Показники фізичного розвитку при народженні дітей, залучених у дослідження, $M \pm m$

Показники	1 група (n= 30)	2 група (n= 29)	Група контролю (n= 19)

Маса тіла при народженні, г	3312,1±58,1	3175,5±82,2	3349,7±100,1
Довжина тіла при народженні, см	51,6±0,4	50,5±0,4	51,7±0,4
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників групи контролю, (p<0,05).			

У дітей 1 групи середнє значення маси тіла при народженні (3312,1±58,1) г, в 2 групі середнє значення маси тіла було (3175,5±82,2) г, в групі контролю середнє значення маси тіла (3349,7±100,1) г. Середнє значення довжини тіла у дітей 1 групи було (51,6±0,4) см, в 2 групі – (50,5±0,4) см і в групі контролю середнє значення довжини тіла було (51,7±0,4) см. Групи дітей достовірно не відрізнялися за масою і показниками довжини тіла при народженні, (p>0,05).

За даними перцентильних таблиць показники фізичного розвитку знаходилися в межах 10-90 перцентиля, це дало нам змогу зробити висновок, що фізичний розвиток відповідав гестаційному віку у всіх дітей, залучених у дослідження.

Таблиця 2.3- Тяжкість стану дітей при народженні за шкалою Апгар (бали),
M ± m

Показники	1 група (n= 30)	2 група (n= 29)	Група контролю (n= 19)
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв.	7,9±0,2	7,5±0,2*	8,1±0,1
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв.	9,1±0,1	8,9±0,1*	9,4±0,1
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей групи контролю, (p<0,05).			

Ми проаналізували стан клінічної адаптації за шкалою Апгар на (1 та 5) хвилинах життя у дітей, залучених у дослідження (табл. 2.3). Більшість дітей мали оцінку за шкалою Апгар >8 балів, відповідно у 22 дітей (73,3 %) 1 групи, 25 дітей (86,2 %) 2 групи, тобто стан адаптації після народження розцінювався як задовільний. Оцінку 6-8 балів мали 8 дітей (26,7 %) 1 групи, 4 дітей (13,8 %) 2 групи. Однак, достовірно нижчими значення за шкалою Апгар були серед дітей 2 групи ($7,5 \pm 0,2$ проти $8,1 \pm 0,1$ балів та $8,9 \pm 0,1$ проти $9,4 \pm 0,1$ балів) відносно групи контролю, ($p < 0,05$).

У відділення патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з дому поступило 18 дітей (60,0 %) 1 групи та 16 дітей (55,2 %) 2 групи за направленням сімейного лікаря. Причиною госпіталізації була затяжна жовтяниця, яка не мала тенденції до зменшення. Решта дітей були переведені з пологового будинку - 12 дітей (40,0 %) 1 групи та 13 дітей (44,8 %) 2 групи.

Характеризуючи дітей за часом появи жовтяничного забарвлення, ми відмітили, що у більшості дітей жовтяниця з'явилася на 3 добу життя, відповідно у 26 дітей (86,7 %) 1 групи, у 26 дітей (89,6 %) 2 групи. У 4 дітей (13,3 %) 1 групи і 3 дітей (10,4 %) 2 групи жовтяниця з'явилася на 4 добу життя. У всіх дітей групи контролю жовтяниця з'явилася на 3 добу життя. Достовірної різниці за даною ознакою у дітей, залучених у дослідження не було, ($p > 0,05$).

2.2 Методи дослідження

Для виконання поставлених завдань були використані наступні методи дослідження:

1. Загальноклінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, акушерський і гінекологічний анамнез, особливості перебігу раннього неонатального періоду).
2. Лабораторні рутинні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові: визначення рівня загального білірубіну сироватки крові та його фракцій, АлАТ, АсАТ).

3. Імуноферментні (визначення вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у сироватці крові).
4. Молекулярно – генетичне з визначенням генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) G211A.
5. Інструментальні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).
6. Математично-статистичні.

За допомогою загальноклінічних методів вивчалися скарги на момент поступлення в стаціонар, акушерсько-гінекологічний анамнез, стан соматичного здоров'я матерів, особливості перебігу даної вагітності і пологів. Оцінку стану здоров'я дітей проводили за допомогою методів клінічного обстеження, які включали об'єктивне дослідження, пальпацію, перкусію та аускультацию внутрішніх органів.

Загальний стан на час поступлення у стаціонар усіх дітей був середньої важкості за рахунок жовтяничного забарвлення шкіри і слизових. Активність і вроджені рефлекси були збереженими, всі діти активно ссали груди матері. За виключенням жовтяниці, у всіх пацієнтів були відсутні інші патологічні симптоми. Розміри паренхіматозних органів (печінки і селезінки) за клінічними і ультразвуковими даними відповідали віковій нормі. Забарвлення сечі і випорожнень мали фізіологічний характер.

Для оцінки етапності появи жовтяниці та кореляції з рівнем білірубину в сироватці крові використовували модифіковану шкалу Крамера (рис. 2.1).

Зона	1	2	3	4	5
ЗБС, (мкмоль/л)	100	150	200	250	Більше 250



Рисунок 2.1 – Шкала Крамера

Оцінку фізичного розвитку на момент народження проводили відповідно до графіків фізичного розвитку (ВООЗ, 2006 р.). Отримані результати були занесені в протокол обстеження дитини, який спеціально розроблено для даної роботи.

Комплекс лабораторних методів дослідження включав загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові: загальний білірубін і його фракції, АлАТ, АсАТ, відповідно до загальноприйнятих методик. Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Проведення спеціальних імунологічних досліджень (визначення вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту) здійснювалося шляхом отримання порції крові після венепункції у кількості 0,3 - 0,5 мл, що не загрожувало здоров'ю та життю дитини. Всі маніпуляції здійснювали після отримання поінформованої згоди матері дитини. Забір крові проводили при поступленні дитини в стаціонар та у динаміці, перед випискою.

Кров для імунологічного дослідження збирали у стерильні пластикові пробірки. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування упродовж 15 хвилин при 1000 g, аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Еппендорф,

зберігали при температурі -20°C до проведення дослідження. Дослідження проводилися на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (завідувач лабораторії професор Заїчко Наталя Валентинівна).

Кількісне визначення в сироватці крові альфа-фетопротейну (АФП) проводили методом ІФА з використанням набору реактивів "Alpha-Fetoprotein (AFP) Test System" фірми «Monobind Inc.», США (у відповідності до інструкції фірми-виробника). В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до АФП, додавали по 25 мкл стандартних розчинів (з концентрацією АФП – 0; 5; 25; 50; 250; 500 нг/мл), 25 мкл проб сироватки крові, 100 мкл анти - АФП ензимного реагенту, перемішували, закривали адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при 25°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хвилин при 25°C , реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору – 1 нг/мл АФП, коефіцієнт варіації $< 10\%$.

Кількісне визначення в сироватці крові вмісту епідермального фактору росту (ЕФР) проводили методом ІФА ELISA з використанням набору реактивів "Human EGF (Epidermal Growth Factor)" фірми Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd., Китай (у відповідності до інструкції фірми-виробника). В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до EGF, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями EGF – 0; 3,906; 7,812; 15,625; 31,25; 62,5; 125 та 250 нг/мл), 100 мкл проб сироватки крові (1:2), герметизували адгезивною плівкою та інкубували 90 хвилин при 37°C . Далі (без етапу промивки) в лунки додавали 100 мкл біотинильованих антитіл, закривали адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при 37°C . Лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували, інкубували 30 хвилин при 37°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 90 мкл

хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 30 хвилин при 37 °С, реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набор < 2,344 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження (визначення поліморфізму гена УДФГТ використовували біологічний матеріал – венозну кров, яка забиралася в закриті системи з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянту (ЕДТА) (Sarstedt, Німеччина) та зберігалася при температурі -20 °С до проведення дослідження. Дослідження проводили на базі державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (керівник лабораторії, к. м. н., Россоха Зоя Іванівна).

Дослідження поліморфізму гена УДФГТ проводили у декілька етапів: на першому етапі здійснювалось виділення геномної ДНК з замороженої крові комерційним набором «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ Епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Об'єм біологічного матеріалу для виділення ДНК- 0,1 мл. Виділення ДНК: лізуючий розчин та розчин для відмивки 1 прогріли до повного розчинення кристалів. Відібрали необхідну кількість одноразових пробірок, включаючи негативний та позитивний контроль виділення. Внесли в кожен пробірку по 300 мкл лізуючого розчину. Промаркували пробірки. У пробірки з лізуючим розчином внесли по 100 мкл проби, використовуючи наконечники з аерозольним бар'єром. В пробірку негативного контролю виділення внесли 100 мкл НКЗ (негативного контрольного зразка). Проби ретельно перемішали на вортексі та прогріли 5 хв. при 65°С. Процентрифугували 5 сек. при 5 тис. об./хв на мікроцентрифузі. Ретельно ресуспендували сорбент універсальний на вортексі. У кожен пробірку окремим наконечником додали по 25 мкл ресуспендованого сорбенту універсального. Перемішали на вортексі, поставили в штатив на 2 хв., ще раз перемішали на вортексі та залишити в штативі на 5 хв. Осадили сорбент універсальний в пробірках центрифугуванням при 5 тис. об./хв. протягом 1 хв. Видалили супернатант, додали в проби по 300 мкл розчину для відмивки 1, перемішали на вортексі до повного ресуспендування сорбенту. Осадили сорбент універсальний центрифугуванням

при 5 тис. об./хв. на мікроцентрифузі протягом 1 хв. Видалили супернатант, використовуючи вакуумний відсмоктувач з колбою-пасткою та окремий наконечник для кожної проби. Додали в проби по 500 мкл розчину для відмивки 2, перемішали на вортексі до повного ресуспендування сорбенту універсального, процентрифугували 1 хв. при 10 тис. об./хв. на мікроцентрифузі. Видалили супернатант, використовуючи вакуумний відсмоктувач з колбою-пасткою та окремий наконечник для кожної проби. Помістили пробірки в термостат 65 °С на 10-15 хв. для підсушування сорбенту універсального. При цьому кришки пробірок повинні бути відкритими. У пробірки додали по 50 мкл TE-буферу для елюції ДНК. Перемішали на вортексі. Помістити в термостат 65 °С на 5 хв. періодично перемішуючи на вортексі. Процентрифугували пробірки при 14 тис. об./хв. протягом 2 хв. на мікроцентрифузі. Супернатант містить очищену ДНК, яка готова для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

На другому етапі проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). В основі ПЛР лежить багатократне примноження певного фрагменту ДНК з використанням специфічних праймерів та термостабільної ДНК-полімерази, суміші дезоксинуклеотидтрифосфатів (dNTP), ПЛР-буферу та MgSO₄. Реакція ампліфікації відбувається за рахунок періодичних змін температурних циклів, що забезпечуються автоматичним термоциклером-ампліфікатором.

Склад реакційних сумішей для проведення ПЛР:

Набір праймерів для проведення ампліфікації:

AGATACTGTTGATCCCAGTG

СТТСАAGGTGТААААТGGTC

10 мкл 5х ПЦР-буферу;

- 1 мкл 50 мМ MgSO₄;
- 0,5 мкл Таq-полімерази;
- 1**мкл води.
- 5 мкл суміші нуклеотидтрифосфатів;
- по 1 мкл кожного з праймерів

- 10 мкл мінерального масла;
- 10 мкл ДНК.

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор.

Режим ампліфікації:

35 циклів: плавлення – 94 °С – 1хв.,
віджиг 55 °С – 1хв.,
синтез 72 °С – 1хв.;

пролонгований синтез 72°С – 10 хв.

Після проведення ампліфікації, дослідження поліморфних варіантів гена UGT1A1 проводили за допомогою методу ПДРФ. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена UGT1A1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції AvaII (Fermentas). Для цього готували суміш для рестрикційного аналізу:

- 5-10 мкл ампліфікату;
- 1-2 мкл ферменту рестрикції;
- 2 мкл відповідного буферу (додається в наборі з рестриктазою).
- 16-18 мкл деіонізованої води

Рестрикцію проводили в мікротермостаті при 37 °С протягом 2 годин.

Реакцію зупиняли підвищенням температури до 65 °С протягом 20 хвилин.

Детекцію продуктів ампліфікації та ПДРФ проводили методом горизонтального електрофорезу в 2 % агарозному гелі. Візуалізацію результатів здійснювали в УФ світлі за допомогою автоматичної системи відеозчитування Vi-Tran в транслюмінаторі «Біоком». Довжини отриманих при ампліфікації та рестрикційному аналізі фрагментів аналізували шляхом порівняння з маркерною ДНК.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1», «Microsoft Excel». Характер розподілу даних (нормальний чи непараметричний) визначали за допомогою теста Колмогорова-Смірнова. При обчисленні статистичних величин при нормальному

розподілі вираховувалися середня арифметична вибірки M (AVERAGE), стандартне відхилення SD (STDEV), стандартна помилка m , при непараметричному – медіана Me (MEDIAN) та межі інтерквартильного відрізка $[Q1;Q3]$ (QUARTILE). За допомогою методів параметричної статистики здійснювали: перевірку гіпотез щодо рівності генеральних середніх величин з використанням t-критерію Стьюдента (двонаправлений тест); перевірку рівності генеральних дисперсій із використанням критерію Фішера (%), U-критерій Манна-Уїтні –при непараметричному розподілі. Достовірним вважали значення $p < 0,05$.

Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками застосовували кореляційний аналіз (при нормальному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона (r_{xy}), при непараметричному – рангову кореляцію Спірмена (r_s). При оцінці кореляції враховували напрям зв'язку (прямий (+), зворотній (-)) і силу зв'язку. Слабкою вважали силу зв'язку при r від 0 до $\pm 0,299$, середньою - коли значення r знаходилися в діапазоні від $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, сильний зв'язок відповідав r у межах від $\pm 0,7$ до ± 1 . Кореляція вважалася встановленою при $p \leq 0,05$.

При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se), специфічність (Sp), прогностичність позитивного тесту (PVP) та прогностичність негативного тесту (PVN) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 - Таблиця для розрахунку операційних характеристик діагностичних тестів – впливу показників АФП та ЕФР на розвиток зтяжної жовтяниці новонароджених

Результат	Кількість дітей із показником нижче референтного значення*	Кількість дітей із показником вище референтного значення	Усього
Діти з зтяжною жовтяницею новонароджених	A	B	A+B

Діти з фізіологічною жовтяницею новонароджених	С	Д	С+Д
Усього	А+С	В+Д	
Примітка: *- референтне значення дорівнює 95,0 % показника дітей із фізіологічною жовтяницею.			

Керуючись таблицею, розраховували наступні показники:

Чутливість діагностичного тесту (Se) – відношення кількості дітей з зтяжною жовтяницею новонароджених та рівнем досліджуваного показника вище референтного значення до загальної кількості дітей з показником вище референтного значення: $Se = B / (B + D)$.

Специфічність діагностичного тесту (Sp) – відношення кількості дітей з фізіологічною жовтяницею новонароджених з рівнем досліджуваного показника нижче референтного значення до загальної кількості дітей з показником нижче референтного значення: $Sp = C / (A + C)$.

Прогностичність позитивного результату (PVP) – відношення кількості дітей з зтяжною жовтяницею новонароджених та з рівнем досліджуваного показника вище референтного значення до усіх дітей з зтяжною жовтяницею новонароджених: $PVP = B / (A + B)$.

Прогностичність негативного результату (PVN) – відношення кількості дітей з фізіологічною жовтяницею новонароджених з рівнем досліджуваного показника нижче референтного значення до усіх дітей з фізіологічною жовтяницею новонароджених: $PVN = C / (C + D)$.

Точність - відношення кількості дітей з зтяжною жовтяницею новонароджених з рівнем досліджуваного показника вище і нижче референтного значення до усіх дітей залучених у дослідження.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАТЯЖНОЇ ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Неонатальні жовтяниці (НЖ) займають одне з провідних місць в структурі захворюваності новонароджених в Україні і в світі. Частота даної патології щорічно зростає у всьому світі. Так, НЖ в Сполучених Штатах Америки зустрічаються у 50-70 % новонароджених. Жовтяниця середньої важкості (білірубін > 205 мкмоль/л) виникає у 4 % новонароджених, які знаходяться на штучному вигодовуванні і у 14 % новонароджених на грудному вигодовуванні. Важка жовтяниця (білірубін > 255 мкмоль/л) виникає у 0,3 % новонароджених, які знаходяться на штучному вигодовуванні і у 2 % новонароджених на грудному вигодовуванні. У 10% малюків, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, зберігаються ознаки неонатальної жовтяниці до місячного віку [74, 83].

В Україні за останні 5 років збільшилася кількість дітей і з затяжною жовтяницею серед доношених новонароджених із пролонгацією після 14 діб життя. Причини високої захворюваності даної категорії дітей пов'язані з перинатальними чинниками, а також наявністю одного або декількох факторів, які можуть впливати на розвиток затяжної неонатальної гіпербілірубінемії [20, 36].

Аналіз статистичних звітів Вінницького обласного медико-статистичного інформаційно-аналітичного центру (МСІАЦ, 2016 р.) за 2012-2016 рр., показав, що в структурі захворюваності неонатального періоду жовтяниці новонароджених посідають одне із перших місць (рис. 3.1). В 2012 році абсолютна кількість дітей з діагнозом жовтяниця новонародженого за інших не уточнених причин спостерігалась у 558 випадках (32,4 %), в 2016 році кількість дітей була в межах 718 (47,8 %). За останні 2 роки (2015-2016 рр.) простежується тенденція до зменшення на 12,0 % числа дітей з даним діагнозом, так, у 2015 році абсолютна кількість дітей була 818 (50,43 %), а у 2016 році – 718 (47,8 %).

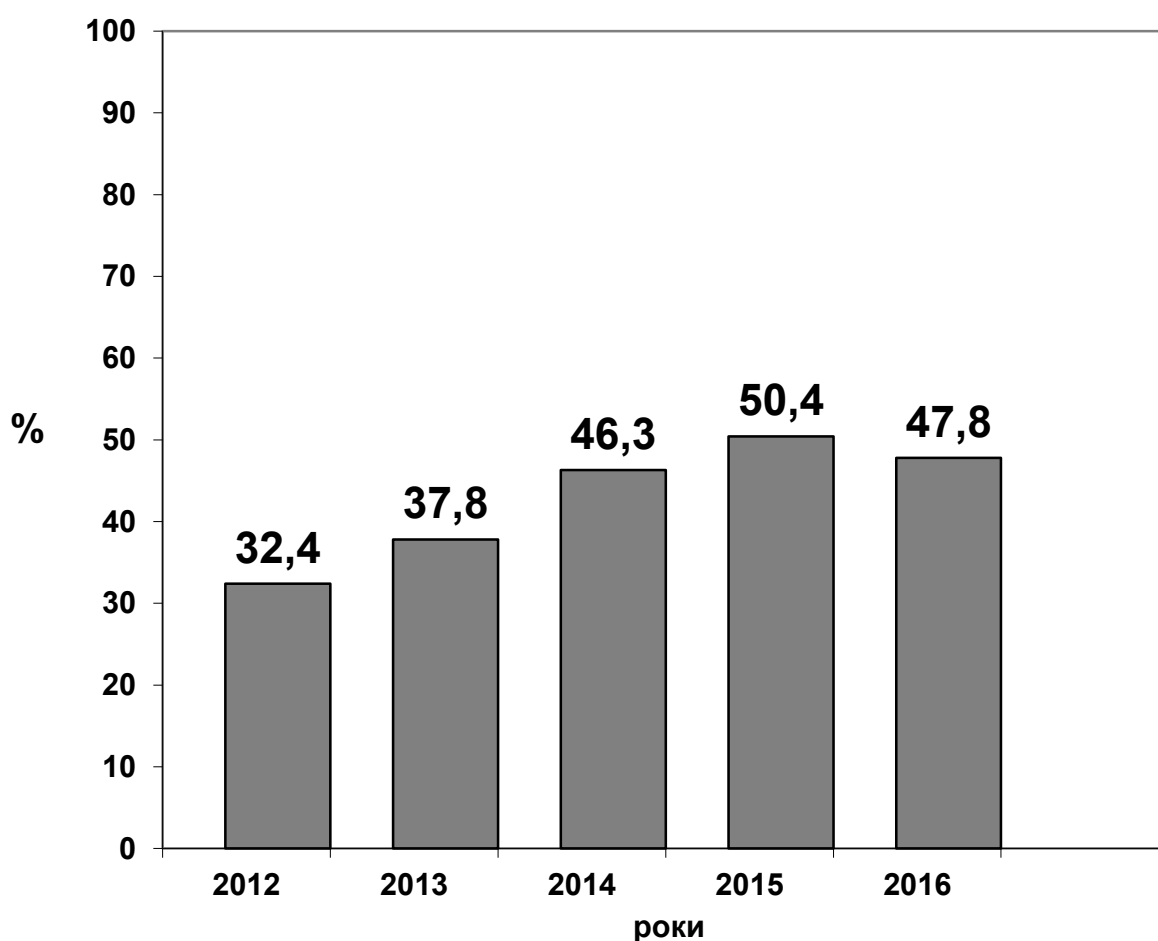


Рис. 3.1 – Поширеність неонатальних жовтяниць за період 2012-2016 рр. у Вінницькій області

3.1 Клініко-параклінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею новонароджених

З метою дослідження особливостей клінічного перебігу затяжної жовтяниці новонароджених під нашим спостереженням знаходилось 78 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених ВОДКЛ.

З метою визначення можливого впливу перинатальних чинників на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених проведений аналіз стану здоров'я, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів матерів дітей, залучених у дослідження.

Ми дослідили особливості перебігу вагітності у матерів дітей, залучених у дослідження (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 - Особливості перебігу вагітності матерів дітей залучених у дослідження

Перебіг вагітності	1 група (n= 30)		2 група (n= 29)		Група контролю (n= 19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ускладнена вагітність	18	60,0*	19	65,5*	5	26,0
Неускладнена вагітність	12	40,0	10	34,5	14	74,0
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно дітей групи контролю, (p<0,05).						

Достовірна більшість дітей із затяжною жовтяницею новонароджених народилися від матерів на тлі ускладненого перебігу вагітності, а саме у 18 дітей (60,0 %) 1 групи, 19 дітей (65,5 %) 2 групи, ($p < 0,05$). Решта дітей із затяжною жовтяницею новонароджених народилися від жінок на тлі нормального перебігу вагітності, а саме 12 дітей (40,0 %) 1 групи і 10 дітей (34,5 %) 2 групи.

Серед найбільш частих ускладнень вагітності спостерігалася загроза переривання вагітності у 7 жінок (39,0 %) 1 групи, у 10 жінок (52,7 %) 2 групи дітей, однак достовірної різниці в групах не було, ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

Гострі інфекційні захворювання у жінок були представлені респіраторно-вірусними інфекціями для всіх груп дослідження, достовірно частіше дана патологія спостерігалася у жінок 1 і 2 групи: 44,4 % і 26,3 % ($p < 0,05$). Анемія вагітних зустрічалася у 2 жінок (11,0 %) 1 групи, у 4 жінок (21,0 %) 2 групи і у 1 жінки (11,0 %) групи контролю. Окрім того, у жінок дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця вагітність перебігала на фоні пієлонефриту у 1 жінки (5,6 %). Достовірної різниці щодо решти патології під час вагітності у жінок не було, ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2 - Ускладнення перебігу вагітності у матерів дітей, залучених у дослідження

	1 група (n=30)		2 група (n=29)		Група контролю (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загроза переривання вагітності	7	39,0	10	52,7	3	60,0
ГРВІ	8	44,4*	5	26,3	1	20,0

Анемія вагітних I-II ступеню	2	11,0	4	21,0	1	20,0
Пієлонефрит	1	5,6	0	0,0	0	0,0
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей групи контролю, ($p < 0,05$).						

Згідно даних, наведених у таблиці 3.3, переважна більшість дітей, залучених у дослідження, народилися від I вагітності: 16 дітей (53,0 %) 1 групи, 14 дітей (48,2 %) 2 групи та 9 дітей (47,0 %) групи контролю. Від II вагітності народилося 4 дітей (13,3 %) 1 групи, 8 дітей (27,5 %) 2 групи та 5 дітей (26,3 %) групи контролю. Від III вагітності – 5 дітей (16,6 %) 1 групи, 2 дітей (7,0 %) 2 групи, 2 дітей (10,5 %) групи контролю. Від IV вагітності народилося 3 дітей (10,0 %) 1 групи і 3 дітей (16,0 %) групи контролю. Від V вагітності – 2 дітей (6,7 %) 1 групи і 5 дітей (17,2 %) групи контролю. Достовірної різниці в групах дітей за порядковим номером вагітності не було, ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 - Порядковий номер вагітності матерів дітей, залучених у дослідження

Вагітність	1 група (n=30)		2 група (n=29)		Група контролю (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перша	16	53,0	14	48,2	9	47,0
Друга	4	13,3	8	27,5	5	26,3
Третя	5	16,6	2	7,0	2	10,5
Четверта	3	10,0	4	17,0	3	16,0
П'ята	2	6,7	1	3,0	0	0,0

Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей групи контролю, ($p < 0,05$).

Більшість дітей, залучених у дослідження, народилися від I пологів, відповідно: 19 дітей (63,0 %) 1 групи, 15 дітей (52,0 %) 2 групи і 11 дітей (58,0 %) групи контролю. Від II пологів народилися 8 дітей (27,0 %) 1 групи, 10 дітей (35,0 %) 2 групи і 6 дітей (31,5 %) групи контролю. Від III пологів народилися 3 дітей 1 групи і 2 групи, що склало 10,0 % і 1 дитина (5,3 %) групи контролю. Від IV пологів народилась 1 дитина (3,4%) 2 групи і 1 дитина (5,3%) групи контролю, але достовірної різниці за порядковим номером пологів у жінок між групами дітей не було, ($p > 0,05$) (табл.3.4).

Таблиця 3.4 - Порядковий номер пологів матерів дітей, залучених у дослідження

Пологи	1 група (n=30)		2 група (n=29)		Група контролю (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перші	19	63,0	15	52,0	11	58,0
Другі	8	27,0	10	35,0	6	31,5
Треті	3	10,0	3	10,3	1	5,3
Четверті	0	0,0	1	3,4	1	5,3

Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей групи контролю, ($p < 0,05$).

Ми проаналізували особливості перебігу пологів у матерів (рис. 3.2). У більшості матерів пологи протікали фізіологічно. В 1 групі 26 дітей (86,7 %) народжені від мимовільних пологів, 4 дитини (13,3 %) народилися шляхом операції кесарів розтин (з планових причин). В 2 групі 27 дітей (93,0 %) народилися від мимовільних пологів і 2 дітей (7,0 %) – кесарів розтин (з планових причин). Всі діти групи контролю народилися від фізіологічних пологів - 19 (100,0 %), ($p < 0,05$).

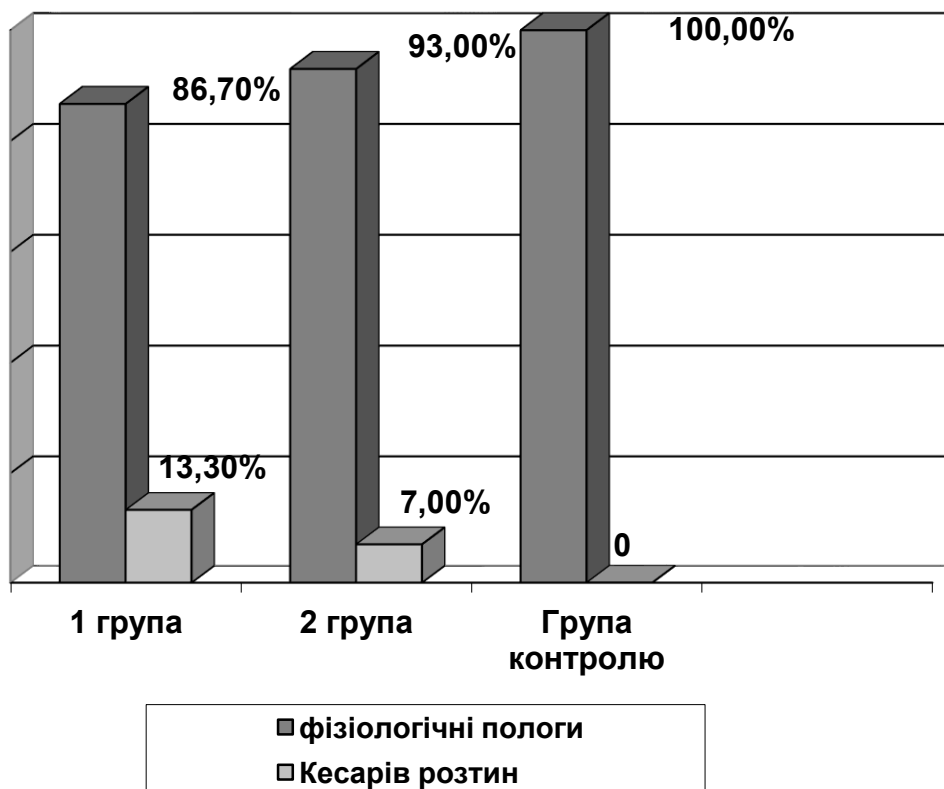


Рис. 3.2 – Спосіб родорозрішення у матерів дітей із затяжною жовтяницею

Проаналізувавши дані анамнезу ми відмітили, що у переважної більшості дітей неонатальний період був ускладнений лише гіпербілірубінемією, відповідно

у 25 дітей (83,3 %) 1 групи, у 27 дітей (93,1 %) 2 групи. У 5 дітей (16,7 %) 1 групи, а також 2 дітей (6,9 %) 2 групи були прояви неонатальної енцефалопатії.

Загальний стан на час поступлення у стаціонар усіх дітей був середньої важкості за рахунок жовтяничного забарвлення шкіри і слизових. Активність і вроджені рефлекси були збереженими, всі діти активно ссали груди матері. За виключенням жовтяниці, у всіх пацієнтів були відсутні інші патологічні симптоми. Розміри паренхіматозних органів (печінки і селезінки) за клінічними і ультразвуковими даними відповідали віковій нормі. Забарвлення сечі і випорожнень мали фізіологічний характер.

Всі діти на момент поступлення у неонатальний центр мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок. Для оцінки етапності появи жовтяничного забарвлення шкіри використовували шкалу Крамера (табл.3.5).

Таблиця 3.5 – Поширеність жовтяничного забарвлення за шкалою Крамера

Шкала Крамера	1 група (n= 30)		2 група (n= 29)		Група контролю (n= 19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I-III ступінь	23	76,6*	24	83,0*	19	100,0
IV-V ступінь	7	23,4	5	17,2	0	0,0

Примітка: *- достовірність відмінностей відносно дітей групи контролю, (p<0,05).

У кожної 5-ї дитини із затяжною жовтяницею жовтяничне забарвлення було IV-V ступеня за шкалою Крамера, відповідно у 23,4 % дітей 1 групи та 17,2 % дітей 2 групи, (p<0,05). У решти дітей поширеність жовтяниці відповідала I-III ступеню за шкалою Крамера: в 1 групі у 23 дітей (76,6 %), в 2 групі у 24 дітей (83,0 %), (p<0,05).

Таблиця 3.6 - Рівень загального білірубину (мкмоль/л) на час поступлення в стаціонар

Рівень загального білірубину, мкмоль/л	1 група (n= 30)		2 група (n= 29)		Група контролю (n= 19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
100-150	0	0,0	1	3,5	7	37,0
151-200	1	3,4	5	17,2	12	63,0
201-250	4	13,3	9	31,0*	0	0,0
>250	25	83,3*	14	48,3*	0	0,0

Примітка: *- достовірність відмінностей відносно дітей групи контролю, (p<0,05).

Залежно від рівня загального білірубину на момент поступлення в стаціонар ми розділили дітей на підгрупи: 1 підгрупа– загальний білірубін сироватки крові 100 до 150 мкмоль/л, 2 підгрупа– від 151 до 200 мкмоль/л, 3 підгрупа– від 201 до 250 мкмоль/л, 4 підгрупа - більше 250 мкмоль/л (табл.3.6).

На підставі аналізу загального білірубину сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею, ми відмітили, що достовірно частіше показники загального білірубину були >250 мкмоль/л у дітей 1 і 2 групи: 25 дітей (83,3 %) і 14 дітей (48,3 %), (p<0,05). Натомість у третини дітей 2 групи показники загального білірубину достовірно частіше знаходилися в межах 201-250 мкмоль/л, відповідно у 9 дітей (31,0 %) та 4 дітей (13,3 %) 1 групи (p<0,05) (табл. 3.6)

Характеризуючи рівні загального білірубину сироватки крові, ми відмітили його підвищення за рахунок непрямой фракції в усіх групах дітей, включених у дослідження (табл. 3.7). Достовірно вищими показники загального білірубину були у дітей 1 групи у порівнянні з дітьми 2 групи: (305,4±10,4) мкмоль/л і (255,4±12,5) мкмоль/л, (p<0,05), і майже в 2 рази вищий щодо дітей групи контролю, відповідно: (305,4±10,4 мкмоль/л і 161,2±17,7 мкмоль/л), (p<0,01).

Рівень прямого білірубину в переважній більшості дітей 1 групи (80,0 %) і дітей 2 групи (86,0 %) не перевищував 15-20 % від рівня загального білірубину

сироватки крові і достовірної різниці в групах дітей не було: (в 1 групі - $15,4 \pm 2,5$ мкмоль/л, в 2 групі – $12,1 \pm 2,1$ мкмоль/л і $14,7 \pm 2,1$ мкмоль/л в групі контролю), ($p > 0,05$). У 23,3 % дітей із затяжною жовтяницею окрім підвищення рівня непрямого білірубину, відмічалось підвищення рівня прямого білірубину. У дітей 1 групи прямий білірубін знаходився в межах ($36,6 \pm 0,7$) мкмоль/л, у дітей 2 групи в межах ($35,4 \pm 1,2$) мкмоль/л.

У більшості дітей показники активності печінкових трансаміназ знаходилися в межах референсних значень (норма для АлАТ 5–35 ОД/л, АсАТ 5–40 ОД/л), проте достовірно вищими були показники АсАТ у дітей із затяжною жовтяницею: ($24,3 \pm 7,1$ ОД/л у дітей 1 групи, $26,1 \pm 5,5$ ОД/л у дітей 2 групи і $15,8 \pm 5,4$ ОД/л у дітей групи контролю), ($p < 0,05$). Достовірно вищими показники АлАТ були у дітей 2 групи, відповідно ($24,05 \pm 8,7$ ОД/л і $15,1 \pm 5,1$ ОД/л у дітей групи контролю), ($p < 0,05$). А у 23,0 % дітей із затяжною жовтяницею показники трансаміназ перевищували верхню межу норми на 40,0 %: АлАТ ($49,1 \pm 19,2$) ОД/л, АсАТ ($53,3 \pm 4,2$) ОД/л в 1 групі дітей та ($52,3 \pm 6,9$) ОД/л і ($53,7 \pm 9,7$) ОД/л в 2 групі.

Таблиця 3.7 - Біохімічні показники крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, $M \pm m$

Показник	1 група (n=30)	2 група (n=29)	Група контролю (n=19)
Загальний білірубін, мкмоль/л	$305,4 \pm 10,4^{**\#}$	$255,4 \pm 12,5$	$161,2 \pm 17,7$
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$286,1 \pm 10,2^{**\#}$	$240,1 \pm 12,3$	$153,8 \pm 11,0$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$15,4 \pm 2,5$	$12,1 \pm 2,1$	$14,7 \pm 2,1$
АлАТ, ОД/л	$22,8 \pm 4,4$	$24,05 \pm 8,7^*$	$15,1 \pm 5,1$

АсАТ, ОД/л	24,3±7,1*	26,1±5,5*	15,8±5,4
Глюкоза, ммоль/л	3,1±0,1	3,2±0,1	3,2±0,1
<p>Примітки: ** - достовірність відмінностей показників загального білірубину 1 групи відносно показників групи контролю, (p<0,01);</p> <p># - достовірність відмінностей показників загального білірубину між 1 і 2 групами дітей, (p<0,01);</p> <p>* - достовірність відмінностей показників АлАТ, АсАТ дітей 1 і 2 групи відносно групи контролю, (p<0,05).</p>			

Система гемопоезу безпосередньо впливає на розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій, що супроводжує неонатальну адаптацію дітей після народження. Показники червоної крові – важливий диференціально-діагностичний критерій жовтяниць новонароджених. Тому ми провели аналіз загального аналізу крові, який визначали усім дітям при поступленні в стаціонар.

За результатами дослідження показників загального аналізу крові у дітей із затяжною жовтяницею було виявлено, що середні значення гемоглобіну та еритроцитів були достовірно нижчими у дітей 2 групи (139,2±4,5 г/л та 3,9±0,1×10⁹/л) у порівнянні дітей 1 групи (172,1±3,9 г/л та 4,5±0,1×10⁹/л), (p<0,01). Решта показників достовірно не відрізнялися в групах дослідження. В цілому показники гемограми знаходились в межах вікової норми (табл.3.8).

Таблиця 3.8- Показники загального аналізу крові дітей із затяжними жовтяницями, М±m

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)	Група контролю (n=19)
Гемоглобін, г/л	172,1±3,9	139,2±4,5**	172,5±5,1
Еритроцити ×10 ¹² /л	4,5±0,1	3,9±0,1**	4,7±0,1

Лейкоцити×10 ⁹ /л	7,7±0,48	6,8±0,4	9,7±0,7
Паличкоядерні, %	3,9±1,5	2,1±0,2	3,3±0,8
Сегментоядерні, %	32,4±2,2	31,3±1,6	41,6±3,3
Еозинофіли, %	3,0±0,3	3,4±0,5	3,7±0,3
Моноцити, %	7,2±0,5	6,2±0,4	7,2±0,9
Лімфоцити, %	51,9±1,9	55,3±1,7	41,8±2,7
Тромбоцити,×10 ⁹ /л	189,1±15,4	197,3±5,4	218,2±11
Примітка: ** - достовірність відмінностей показників гемоглобіну і еритроцитів відносно показників дітей групи контролю, (p<0,01).			

Зменшення вмісту еритроцитів пов'язано з гемолізом фетальних еритроцитів, термін життя яких приблизно в 2 рази менший, ніж у дорослої людини. Крім того, у новонароджених інтенсивність еритропоезу значно знижена, що пов'язано зі зниженим утворенням основного фактору еритропоезу - еритропоетину.

3.2 Роль генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази у розвитку затяжної жовтяниці новонароджених

Уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза (УДФГТ) - ключовий фермент кон'югації білірубину. Нещодавно стало відомим, що поліморфізм гена УДФГТ у варіації А(ТА)7ТАА асоціюється із розвитком неонатальної гіпербілірубінемії у західноазіатських країнах (Agrawal SK., 2009, Hung C., 2011). Але відносно рідко мутація даного гена зустрічається в кавказькій чи африканській популяціях [131, 159].

Відомо, що мутація G71R ферменту УДФГТ є однією із причин жовтяниці грудного молока, проте компонент грудного молока, який може відповідати за дану

мутацію невідомий. Зарубіжні дослідники проаналізували інгібуючий вплив прегнандіолу на транскрипційну активність ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази, дійшли висновку, що прегнандіол спричиняє розвиток жовтяниці грудного молока у носіїв мутації G71R [95]. В турецькій популяції мутація G71R асоціюється із нез'ясованою затяжною жовтяницею новонароджених [103].

З метою вивчення впливу поліморфізму гена УДФГТ у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених нами було обстежено 30 дітей віком 14-30 діб. Для генетичного дослідження були відібрані діти, сім'ї яких постійно проживали у Вінницькій області упродовж 3 поколінь.

Середній термін гестації склав $(38 \pm 0,3)$ діб. Антропометричні показники досліджуваної групи дітей були наступними: середня маса тіла при народженні становила $(3422,3 \pm 98,1)$ г, довжина тіла в середньому становила $(51,2 \pm 0,6)$ см. Оцінка стану здоров'я в пологовому будинку – всі діти були здоровими. Прикладені до грудей були в пологовій залі і в подальшому знаходилися на сумісному перебуванні з мамами. Поява жовтяниці на 3 добу життя розцінювалася як фізіологічна, тому це не було перешкодою до виписки з пологового будинку.

Встановлено, що більшість дітей (53,0 %) із затяжною жовтяницею новонароджених народилися від матерів на фоні екстрагенітальної патології та ускладненого перебігу вагітності, а саме гестоз спостерігався у 6,6 % жінок, анемія вагітних у 6,6 %, загроза переривання вагітності у 13,0 %, ГРВІ- 16,0 % жінок.

У зв'язку з тривалістю жовтяниці довше 14 доби життя і відсутністю тенденції до її регресії, діти були направлені в стаціонар для подальшого обстеження. При поступленні діти мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок. Колір шкіри за шкалою Крамера при поступленні у 12 дітей (80,0 %) відповідав II-III ступеню, а у 8 дітей (20,0 %) іктеричність сягала IV-V ступеню за шкалою Крамера. Тривалість жовтяничного забарвлення в середньому склала $(32,4 \pm 2,1)$ доби.

При біохімічному дослідженні крові у всіх дітей з затяжною жовтяницею новонароджених відмічалось підвищення рівня загального білірубіну сироватки

крові за рахунок його непрямой фракції; середнє значення загального білірубину сироватки крові становило $(265,1 \pm 17,09)$ мкмоль/л, прямий білірубін $-(12,4 \pm 1,4)$ мкмоль/л, непрямий білірубін $-(253,9 \pm 16,6)$ мкмоль/л. Нормалізація загального білірубину сироватки крові відбувалася в середньому на $(28,2 \pm 1,4)$ добу життя. Показники печінкових трансаміназ знаходилися в межах норми: середнє значення АлАТ $(31,3 \pm 6,36)$ ОД/л, АсАТ $(31,3 \pm 9,7)$ ОД/л, ($p > 0,05$).

Електрофореграма продуктів ампліфікації гена УДФГТ G211A представлена на рис. 3.3.

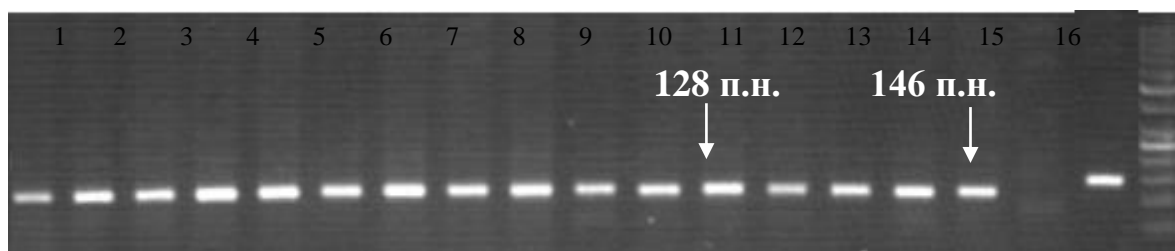


Рис.3.3 – Електрофореграма продуктів ампліфікації гена УДФГТ

Аналіз поліморфізму гена УДФГТ показав, що у досліджуваної групи дітей був визначений кодуєчий регіон G211A, генотип GG. Дослідження не виявило достовірного впливу поліморфізму G211A гена УДФГТ на розвиток затяжної гіпербілірубінемії новонароджених на території Вінницької області.

Отже, на підставі вивчення клінічних особливостей дітей із затяжною жовтяницею новонароджених простежується тенденція до зростання числа дітей з неонатальними жовтяницями. За останні 5 років (2012-2016 рр.) кількість дітей збільшилася на 30,0 %.

До факторів ризику розвитку затяжної жовтяниці новонароджених належать стать (переважали хлопчики), обтяжений перебіг вагітності.

У більшості дітей жовтяниця з'явилася на 3 добу життя. Жовтяничне забарвлення по всьому тілу, включаючи долоні та стопи, що відповідало зоні IV-V

за шкалою Крамера, достовірно частіше спостерігалось у дітей 1 групи. У 83,3 % дітей із затяжною жовтяницею новонароджених показники загального білірубіну були >250 мкмоль/л і в середньому склали $(305,4 \pm 10,4)$ мкмоль/л.

У всіх дітей, залучених у дослідження, підвищений рівень загального білірубіну був за рахунок його непрямой фракції. У 80,0 % дітей 1 групи і 86,0 % дітей 2 групи рівень прямого білірубіну не перевищував 15-20 % від рівня загального білірубіну сироватки крові і достовірної різниці в групах дітей не було: (в 1 групі - $15,4 \pm 2,5$ мкмоль/л, в 2 групі – $12,1 \pm 2,1$ мкмоль/л і $14,7 \pm 2,1$ мкмоль/л в групі контролю), ($p > 0,05$).

У більшості дітей показники активності печінкових трансаміназ знаходилися в межах референсних значень, проте достовірно вищими були показники АсАТ у дітей із затяжною жовтяницею: $(24,3 \pm 7,1)$ ОД/л у дітей 1 групи, $(26,1 \pm 5,5)$ ОД/л у дітей 2 групи і $(15,8 \pm 5,4)$ ОД/л у дітей групи контролю), ($p < 0,05$).

У 23,3 % дітей із затяжною жовтяницею окрім підвищення рівня прямого білірубіну, відмічалось підвищення рівня прямого білірубіну. У дітей 1 групи прямий білірубін знаходився в межах $(36,6 \pm 0,7)$ мкмоль/л, у дітей 2 групи в межах $(35,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л. У 23,0 % дітей із затяжною жовтяницею показники трансаміназ перевищували верхню межу норми на 40,0 %: АлАТ $(49,1 \pm 19,2)$ ОД/л, АсАТ $(53,3 \pm 4,2)$ ОД/л в 1 групі дітей та $(52,3 \pm 6,9)$ ОД/л і $(53,7 \pm 9,7)$ ОД/л в 2 групі.

За результатами дослідження показників загального аналізу крові у дітей із затяжною жовтяницею було виявлено, що середні значення гемоглобіну та еритроцитів були достовірно нижчими у дітей 2 групи $(139,2 \pm 4,5$ г/л та $3,9 \pm 0,1 \times 10^9$ /л) у порівнянні з дітьми 1 групи $(172,1 \pm 3,9$ г/л та $4,5 \pm 0,1 \times 10^9$ /л), ($p < 0,01$).

В даній когорті дітей був визначений генотип GG (нормальний), що може свідчити про відсутність зв'язку даної мутації у дітей білої раси, як одного із причинних факторів виникнення затяжної неонатальної жовтяниці.

Результати досліджень даного розділу висвітлені у статтях:

1. Яблонь О. С., Рогожа О.Г. Сучасний погляд на жовтяницю від материнського молока. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. Т. I. № 1. С. 124-126 (*оглядова стаття*).
2. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Генний поліморфізм G211A гену UGT1A1 та пролонгована неонатальна жовтяниця. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. Т. VI, №2(20). С.41-44.
3. Рогожа О.Г. До проблеми затяжних неонатальних жовтяниць. Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. Вінниця. 2012. С. 94-95.

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕЇНУ ТА ЕПІДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ У МЕХАНІЗМАХ ВИНИКНЕННЯ ЗАТЯЖНОЇ ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Порушення секреторної, екскреторної, дезінтоксикаційної або інших функцій печінки в результаті підвищення концентрації білірубину в крові має певний вплив на стан імунологічної реактивності організму. Одним із таких індикаторів є альфа-фетопротеїн (АФП). Зв'язування АФП з певними рецепторами на клітинній мембрані запускає зростання чи проліферацію клітин або впливає на процеси їх диференціації. Прояви активності АФП частково пов'язані з його властивостями транспортного білка, здатного утворювати комплекси з поліненасиченими жирними кислотами, білірубіном, пектинами, деякими стероїдними гормонами та іншими біологічно активними лігандами. Він здійснює транспорт через мембрани шляхом взаємодії з висикоафінними АФП-рецепторами клітин-мішеней біологічно активних речовин, що призводить до активації метаболізму в тканинах. АФП впливає на активність клітинної ланки імунітету, а саме, на проліферуючі клітини. Відомо, що збільшення його концентрації у гепатоцитах викликає місцеву супресію, що може виникати в результаті

патологічного впливу певних причин на постнатальну адаптацію і призвести до порушення функціонального стану гепатобіліарної системи новонародженого.

Одним із факторів, який також може впливати на затяжний перебіг жовтяниці новонароджених, що знаходяться на грудному вигодовуванні, є епідермальний фактор росту (ЕФР), який може потрапляти в організм дитини з грудним молоком матері. Найвищий рівень ЕФР спостерігається в перші дні після народження (100 нг/мл) і поступово знижується протягом перших двох місяців постнатального розвитку дитини. Відомо, що ЕФР у великій кількості знаходиться в молозиві матері, стимулює розвиток травного тракту немовляти за рахунок посилення проліферації та диференціації епітеліальних клітин, захищає від розвитку некротичного ентероколіту [63].

4.1 Вміст альфа-фетопротеїну в сироватці крові новонароджених із затяжною жовтяницею, його діагностичне та прогностичне значення

Проведено визначення вмісту альфа-фетопротеїну (АФП) у дітей залучених у дослідження при поступленні у стаціонар до початку лікування.

Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) у дітей, залучених у дослідження представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) у дітей, залучених у дослідження, Ме [Q1; Q3]

Показники	АФП, нг/мл
1 група (n=30)	677,1* [472,7; 783,7]
2 група (n=29)	771,2** [686,6; 934,4]
Група контролю (n=19)	401,0 [285,9; 684,0]

Примітки: *- достовірність відмінностей показників дітей 1 групи відносно показників групи контролю, ($p < 0,05$);

** - достовірність відмінностей показників дітей 2 групи відносно показників групи контролю, ($p < 0,01$).

Звертали на себе увагу достовірно вищі показники АФП у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених у порівнянні з групою дітей із фізіологічною жовтяницею. У сироватці крові дітей 1 групи підвищення вмісту АФП було у 1,7 рази вищим щодо групи контролю— 677,1 [472,7; 783,7] нг/мл і 401,04 [285,9; 684,0], ($p < 0,05$), у дітей 2 групи даний показник був у 1,9 рази вищим щодо групи контролю— 771,2 [686,6; 934,4] нг/мл і 401,0 [285,9; 684,0], ($p < 0,01$). Характеризуючи показники вмісту АФП у дітей 1 і 2 групи, ми відмітили, що даний показник був вищим у дітей 2 групи: 771,2 [686,6; 934,4] нг/мл та 677,1 [472,7; 783,7] нг/мл, ($p > 0,05$).

Враховуючи, що у дітей, залучених у дослідження, відмічався великий розкид даних вмісту АФП сироватки крові (min=171,2 нг/мл; max=953,2 нг/мл), ми вирішили використати статистичний метод розподілу варіаційних рядів на квартилі. I квартиль – менше 529,1 нг/мл, II квартиль – 530,2-733,4 нг/мл, III квартиль – 734,5-878,6 нг/мл, IV квартиль більше 879,1 нг/мл (табл.4.2).

Таблиця 4.2 – Розподіл дітей в залежності від вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл)

АФП нг/мл	1 група (n=30)		2 група (n=29)		Група контролю (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I квартиль < 529,1	9	30,0	6	21,0	11	57,8**
II квартиль 530,2-733,4	6	20,0	7	24,0	5	26,3

III кuartиль 734,5- 878,6	10	33,3	6	21,0	3	15,9
IV кuartиль > 879,1	5	16,7	10	34,5*	0	0,0
Примітки: *- достовірність відмінностей показників дітей 2 групи відносно групи контролю, ($p < 0,05$); **- достовірність відмінностей показників дітей групи контролю відносно дітей 2 групи, ($p < 0,05$).						

Встановлено, що кількість дітей, які мали показники вмісту АФП > 879,1 нг/мл на рівні IV кuartилю була достовірно більшою в 1 і 2 групі, відповідно: 10 дітей (34,5 %) і 5 дітей (16,7 %), ($p < 0,05$). У достовірної більшості дітей групи контролю показники вмісту АФП були < 529,1 нг/мл, що відповідало I кuartилю: 11 дітей (57,8 %), проти 6 дітей (21,0 %), ($p < 0,05$).

Проведено порівняльний аналіз вмісту АФП сироватки крові у дітей в залежності від статі.

Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) у дітей, залучених у дослідження, в залежності від статі наведені на рис.4.1.

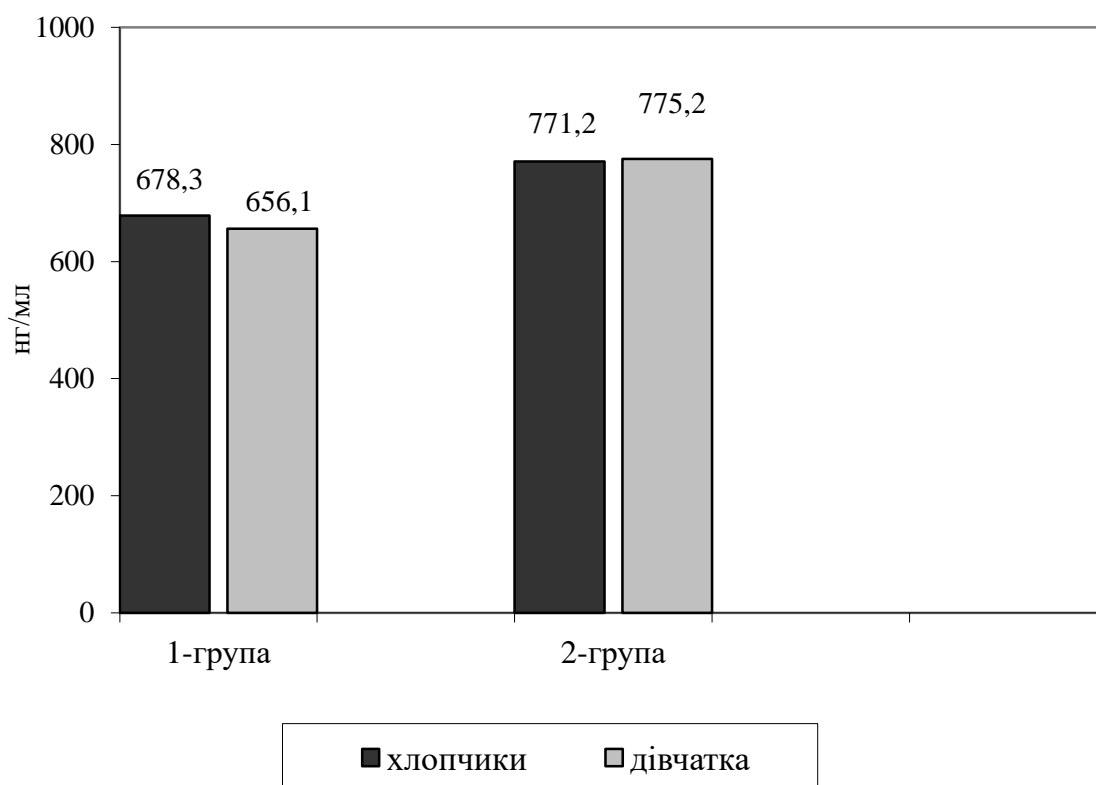


Рис. 4.1 – Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від статі

Аналіз вмісту АФП в залежності від статі показав, що показники АФП достовірно не відрізнялися у хлопчиків і дівчаток із затяжною жовтяницею новонароджених і були майже на однаковому рівні, відповідно, у 1 групі - 678,3 [545,3; 783,5] нг/мл у хлопчиків та 656,1 [488,1; 857,3] нг/мл у дівчаток. В 2 групі - 771,2 [686,6; 904,0] нг/мл у хлопчиків та 775,2 [647,5; 938,5] нг/мл у дівчаток, ($p > 0,05$).

Оскільки більшість дітей із затяжною жовтяницею народжені від ускладненої вагітності, ми провели аналіз вмісту АФП сироватки крові в залежності від перебігу вагітності. Аналіз показав, що достовірної різниці між показниками АФП у дітей із затяжною жовтяницею в залежності від перебігу вагітності не було (табл.4.3). У дітей 1 групи показники були в межах 686,6 [483,5; 770,4] нг/мл при неускладненій вагітності та 733,0 [507,1; 842,8] нг/мл – при ускладненій вагітності, в 2 групі при

неускладненій вагітності -816,1 [692,2; 919,7] нг/мл та при ускладненій вагітності – 719,6 [642,1; 944,6] нг/мл, ($p>0,05$).

Таблиця 4.3 - Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від перебігу вагітності, Me [Q1; Q3]

Групи	Не ускладнена вагітність	Ускладнена вагітність
1 група (n=30)	686,6 [483,5; 770,4]	733,0 [507,1; 842,8]
2 група (n=29)	816,1 [692,2; 919,7]	719,6 [642,1; 944,6]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, ($p>0,05$).		

Проводячи аналіз між показниками вмісту АФП і ступенем жовтяничного забарвлення шкіри за шкалою Крамера ми відмітили, що достовірно вищими були показники АФП у дітей, які мали жовтяничне забарвлення IV-V ступеню за шкалою Крамера і з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця, в порівнянні із дітьми з тривалістю жовтяниці до 1 місяця: 798,2 [713,3; 937,5] нг/мл та 610,0 [514,4; 758,2] нг/мл, ($p<0,05$). Достовірної різниці між показниками вмісту АФП і ступенем жовтяничного забарвлення шкіри, що відповідало I-III ступеню за шкалою Крамера не було, відповідно у дітей 1 групи - 686 [459; 789] нг/мл та у дітей 2 групи – 543,2 [306,0; 564,2], ($p<0,05$) (табл.4.4).

Таблиця 4.4 - Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від ступеню жовтяниці за шкалою Крамера, Me [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)

I-III ступінь	686,3 [459,2; 789,5]	543,2 [306,0; 564,2]
IV-V ступінь	610,0 [514,4; 758,2]	798,2* [713,3; 937,5]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 1 групи, ($p < 0,05$).		

Аналіз вмісту АФП у дітей із затяжною жовтяницею в залежності від рівня загального білірубіну сироватки крові показав, що показники вмісту АФП були достовірно вищими при рівні загального білірубіну > 250 мкмоль/л у дітей 2 групи, відповідно: 748,3 [734,1; 794,6] нг/мл проти 602,0 [450,2; 783,3] нг/мл, ($p < 0,05$). У дітей 1 групи показники вмісту АФП достовірно не відрізнялися в залежності від рівня загального білірубіну, проте дещо вищими показники були у дітей при рівні загального білірубіну > 250 мкмоль/л: 780,1 [720,2; 942,4] та 600,2 [384,2; 816,0] нг/мл, ($p > 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Показники вмісту альфа-фетопропротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від рівня загального білірубіну (мкмоль/л), Me [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
201-250 мкмоль/л	600,2 [384,2; 816,0]	780,1 [720,2; 942,4]

> 250 мкмоль/л	602,0 [450,2; 783,3]	748,3* [734,1; 794,6]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 1 групи, (p<0,05).		

У дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, відмічалися ознаки неонатального холестазу, а саме у 23,3 % дітей були підвищені рівні прямого білірубину більше ніж на 20,0 % від загального білірубину сироватки крові та підвищена активність печінкових трансаміназ. Ми проаналізували вміст АФП сироватки крові в залежності від показників прямого білірубину в групах дітей дослідження (табл. 4.6).

Таблиця 4.6- Вміст альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від показників прямого білірубину у дітей із затяжною жовтяницею, Ме [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
Прямий білірубін (↑)	476,2 [382,1; 686,4]	852,4* [647,1; 937,6]
Прямий білірубін (N)	576,0 [382,3; 621,5]	733,0 [560,9; 814,3]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 1 групи, (p<0,05).		

Аналіз вмісту АФП сироватки крові в залежності від показників прямого білірубину показав, що у дітей 2 групи показники вмісту АФП сироватки крові були достовірно вищими при підвищеному рівні прямого білірубину, відповідно: 852,4 [647,1; 937,6] нг/мл та 476,2 [382,1; 686,4] нг/мл, (p<0,05). У дітей 1 групи достовірної різниці між вмістом АФП сироватки крові в залежності від рівня

прямого білірубіну не було: 576,0 [382,3; 621,5] нг/мл та 733,0 [560,9; 814,3] нг/мл, ($p > 0,05$).

Показники вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від показників печінкових трансаміназ у дітей із затяжною жовтяницею наведені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7- Вміст альфа-фетопротеїну в сироватці крові (нг/мл) в залежності від активності печінкових трансаміназ у дітей із затяжною жовтяницею, Me [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
АлАТ, АсАТ (↑)	720,6 [511,2; 940,4]	840,2* [734,6; 915,0]
АлАТ, АсАТ (N)	662,7 [454,1; 793,5]	761,2 [733,7; 867,1]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 1 групи, ($p < 0,05$).		

Аналіз вмісту АФП в залежності від активності печінкових трансаміназ показав, що у дітей 2 групи показники вмісту АФП були вищими при підвищеній активності печінкових трансаміназ, відповідно: 840,2 [734,6; 915,0] нг/мл та 720,6 [511,2; 940,4] нг/мл, ($p < 0,05$). Натомість не було між групами дітей достовірної різниці вмісту АФП сироватки крові при підвищеній і нормальній активності печінкових трансаміназ: 761,2 [733,7; 867,1] нг/мл та 662,7 [454,1; 793,5] нг/мл, ($p > 0,05$).

Наступним етапом роботи було встановлення зв'язків між показниками вмісту альфа-фетопротеїну в сироватці крові та клініко-параклінічними показниками дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Встановлено, що достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили існує між показниками вмісту АФП і віком дітей 1 групи ($r_{xy} = 0,31$, $p < 0,01$).

З попереднього розділу встановлено, що у дітей 2 групи достовірно вищі показники вмісту АФП сироватки крові спостерігалися при рівні білірубину > 250 мкмоль/л. Тому ми провели кореляційний аналіз показників вмісту АФП в залежності від рівня загального білірубину сироватки крові (ЗБС) у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених (табл.4.8).

Таблиця 4.8- Кореляційні зв'язки між показниками вмісту альфа-фетопротеїну в залежності від рівня ЗБС (мкмоль/л) у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених

Показники	201-250 мкмоль/л		> 250 мкмоль/л	
	1 група (n=7)	2 група (n=9)	1 група (n=23)	2 група (n=13)
АФП нг/мл	0,34*	0,12	0,23	0,64*
Примітка: *- достовірність рангової кореляції Спірмена, ($p < 0,05$).				

Кореляційний аналіз встановив сильний прямий зв'язок між показниками вмісту АФП та ЗБС > 250 мкмоль/л у дітей 2 групи ($r_{xy}=0,64$, $p < 0,05$). Та слабший прямий зв'язок між АФП і ЗБС в межах 201-250 мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy}=0,34$, $p < 0,05$). На основі отриманих даних можна зробити висновок, що при підвищеному вмісті АФП сироватки крові загальний білірубін був вищим у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Як було показано у розділі 3, у 23,3 % дітей із затяжною жовтяницею були підвищені показники прямого білірубину і активність печінкових трансаміназ, ми провели кореляційний аналіз між даними показниками у дітей, залучених у дослідження (табл. 4.9).

Встановлено середньої сили прямий зв'язок між вмістом АФП та ПБ сироватки крові ($r_{xy}=0,54$, $p < 0,05$), а також такої ж сили і направленості зв'язок між

вмістом АФП і підвищеною активністю печінкових трансаміназ ($r_{xy} = 0,44-0,52$, $p < 0,05$) у дітей 2 групи. Дані кореляційні зв'язки можуть свідчити про вплив АФП сироватки крові на розвиток зтяжної жовтяниці новонароджених.

Таблиця 4.9 – Кореляційні зв'язки між показниками вмісту альфа-фетопротеїну в залежності від рівня прямого білірубіну (мкмоль/л), активності печінкових трансаміназ (ОД/л) у дітей із зтяжною жовтяницею новонароджених

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
ПБ (↑)	0,12	0,54*
АлАТ(↑)	0,24	0,52*
АсАТ(↑)	0,03	0,44*
Примітка: *- достовірність рангової кореляції Спірмена, ($p < 0,05$).		

Опираючись на отримані дані, нами було досліджено чутливість, специфічність, точність прогностичну цінність позитивного та негативного результатів показників вмісту АФП сироватки крові у дітей із зтяжною жовтяницею новонароджених (табл. 4.9).

Таблиця 4.10- Чутливість, специфічність, точність та прогностична цінність позитивного і негативного результату показників вмісту АФП в сироватці крові у дітей із зтяжною жовтяницею новонароджених

Показники	1 група	2 група
Чутливість, %	83,0	86,0
Специфічність, %	60,0	60,0
Прогностична цінність позитивного результату, %	67,0	67,0

Прогностична цінність негативного результату, %	78,0	82,0
Точність, %	72,0	73,0

Дослідження діагностичного значення АФП встановило високу чутливість (83,0 % - 86,0 %) та специфічність (60,0 %), точність (72,0 % - 73,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

4.2 Вміст епідермального фактору росту в сироватці крові новонароджених із затяжною жовтяницею, його діагностичне та прогностичне значення

Проведено визначення вмісту епідермального фактору росту (ЕФР) сироватки крові у дітей залучених у дослідження при поступленні у стаціонар до початку лікування. У дітей із затяжною жовтяницею спостерігалися достовірно вищі показники ЕФР сироватки крові у порівнянні із дітьми з фізіологічною жовтяницею новонароджених (табл.4.11).

У сироватці крові дітей 1 групи підвищення вмісту ЕФР було у 2,5 рази вищим щодо групи контролю—530,6 [319,3; 692,9] нг/мл та 193,6 [115,5; 291,1] нг/мл, ($p<0,01$), а у дітей 2 групи у 1,5 рази вищими щодо групи контролю—377,6 [221,0; 582,9] нг/мл та 193,6 [115,5; 291,1] нг/мл, ($p<0,01$). Характеризуючи показник ЕФР у дітей 1 і 2 групи, ми відмітили, що даний показник був у 1,4 рази вищим у дітей 1 групи: 530,6 [319,3; 692,9] нг/мл та 377,6 [221,0; 582,9] нг/мл, ($p<0,05$).

Таблиця 4.11 - Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) у дітей, залучених у дослідження, Ме [Q1; Q3]

Показники	ЕФР, нг/мл
1 група (n=30)	530,6*# [319,3; 692,9]

2 група (n=29)	377,6** [221,0; 582,9]
Група контролю (n=19)	193,6 [115,5; 291,1]
<p>Примітки: *- достовірність відмінностей показників 2 групи відносно показників дітей групи контролю, (p<0,05);</p> <p>** - достовірність відмінностей показників 1 групи відносно показників дітей групи контролю, (p<0,01);</p> <p># - достовірність відмінностей показників 1 групи відносно показників 2 групи, (p<0,05).</p>	

Ми відмітили дуже великий розкид даних (min=112 нг/мл; max=1093 нг/мл), тому використали статистичний метод розподілу варіаційних рядів на квартилі: I квартиль – менше 249,2 нг/мл, II квартиль – 250,1–418,2 нг/мл, III квартиль – 419,0–594,1 нг/мл, IV квартиль більше 594,2 нг/мл (табл 4.12).

Встановлено, що кількість дітей, які мали показники вмісту ЕФР більше 595,2 нг/мл на рівні IV квартилю була достовірно більшою в 1 і 2 групі – 10 дітей (33,4 %) і 5 дітей (17,2 %) щодо групи контролю, (p<0,05). Достовірно більше дітей групи контролю мали показники ЕФР < 249,2 нг/мл на рівні I квартиля: 12 дітей (63,2 %) і 5 дітей (16,7 %), (p<0,05).

Таблиця 4.12 - Розподіл дітей в залежності від вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл)

ЕФР нг/мл	1 група (n=30)		2 група (n=29)		Група контролю (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I квартиль < 249,2	5	16,7	10	34,5	12	63,2**
II квартиль 250,1-418,2	7	23,3	8	27,5	7	36,8

III кuartиль 419,0-594,1	8	26,6	6	21,0	0	0,0
IV кuartиль > 595,2	10	33,4*	5	17,2	0	0,0
Примітки: *- достовірність відмінностей показників 1 групи відносно дітей групи контролю, ($p < 0,05$); **- достовірність відмінностей показників групи контролю відносно дітей 1 групи, ($p < 0,05$).						

Ми провели порівняльний аналіз вмісту ЕФР сироватки крові в залежності від статі. Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) дітей, залучених у дослідження, в залежності від статі представлені на рис. 4.2.

Аналіз вмісту ЕФР в залежності від статі показав, що показники ЕФР сироватки крові достовірно не відрізнялися у хлопчиків і дівчаток із затяжною жовтяницею новонароджених і були майже на однаковому рівні, відповідно, в 1 групі - 536,6 [279,1; 708,4] нг/мл у хлопчиків та 459,8 [328,2; 621,1] нг/мл у дівчаток. І в 2 групі дещо нижчі у хлопчиків – 301,4 [279,1; 415,6] нг/мл та 432,5 [243,0; 590,2] нг/мл у дівчаток, ($p > 0,05$).

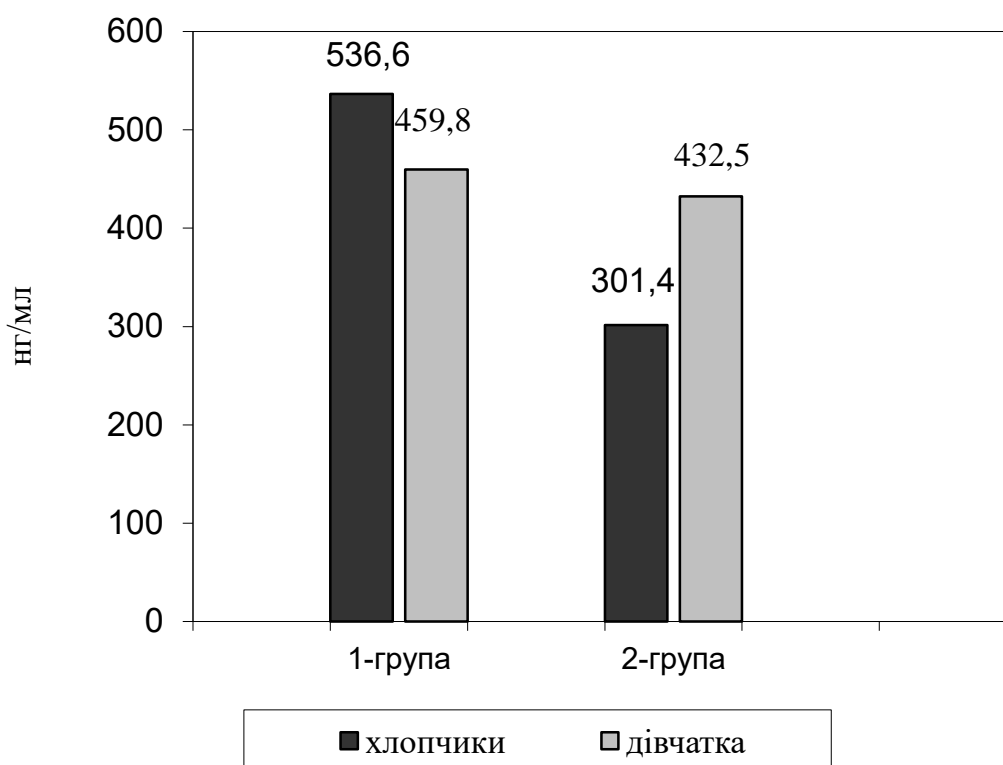


Рис. 4.2 – Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) дітей, залучених у дослідження, в залежності від статі

Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) в залежності від перебігу вагітності наведені в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13 - Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) в залежності від перебігу вагітності, Me [Q1; Q3]

Групи	Не ускладнена вагітність	Ускладнена вагітність
1 група (n=30)	530,2 [319,0; 740,2]	543,1 [337,6; 677,8]
2 група (n=29)	398,4 [301,1; 446,5]	331,6 [158,2; 590,7]

Примітка: *- достовірність відмінностей щодо дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, ($p > 0,05$).

Аналіз вмісту ЕФР сироватки крові в залежності від перебігу вагітності показав, що достовірної різниці між показниками ЕФР у дітей із затяжною жовтяницею в залежності від перебігу вагітності не було. У дітей 1 групи показники вмісту ЕФР були в межах 530,2 [319,0; 740,2] нг/мл при неускладненій вагітності та 543,1 [337,6; 677,8] нг/мл –при ускладненій вагітності. У дітей 2 групи показники вмісту ЕФР були 398,4 [301,1; 446,5] нг/мл при неускладненій вагітності та 331,6 [158,2; 590,7] нг/мл –при ускладненій вагітності, ($p>0,05$).

Таблиця 4.14- Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) в залежності від ступеню жовтяниці за шкалою Крамера, Ме [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
I-III ступінь	674,2* [362,4; 755,3]	378,2 [234,1; 581,2]
IV-V ступінь	493,1 [319,2; 573,5]	310,6 [176,1; 398,5]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 2 групи, ($p<0,05$).		

Характеризуючи показники вмісту ЕФР в залежності від ступеню жовтяничного забарвлення шкіри за шкалою Крамера ми відмітили, що достовірно вищі показники ЕФР були у дітей 1 групи при I-III ступені за шкалою Крамера: 674,2 [362,4; 755,3] нг/мл та 378,2 [234,1; 581,2] нг/мл у дітей 2 групи, ($p<0,05$). Практично не відрізнялися показники ЕФР у дітей 1 і 2 групи при IV-V ступені за шкалою Крамера: 493,1 [319,2; 573,5] нг/мл та 310,6 [176,1; 398,5] нг/мл, ($p>0,05$).

Таблиця 4.15- Показники вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) в залежності від рівня загального білірубину, Ме [Q1; Q3]

Показники	201-250 мкмоль/л	>250 мкмоль/л
1 група (n=30)	691,1* [504,6; 828,3]	530,1 [303,4; 647,0]
2 група (n=29)	503,2 [418,4; 592,0]	377,6 [176,3; 446,7]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 2 групи, (p<0,05).		

В залежності від рівня загального білірубину сироватки крові, достовірно вищі показники ЕФР сироватки крові були у дітей 1 групи при рівні загального білірубину 201-250 мкмоль/л, відповідно: 691,1 [504,6; 828,3] нг/мл та 503,2 [418,4; 592,0] нг/мл у дітей 2 групи, (p<0,05). При рівні білірубіна >250 мкмоль/л мкмоль/л показники ЕФР достовірно не відрізнялися: 530,1 [303,4; 647,0] нг/мл у дітей 1 групи і 377,6 [176,3; 446,7] нг/мл у дітей 2 групи, (p>0,05) (табл.4.15)..

Таблиця 4.16- Вміст епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) в залежності від показників прямого білірубину у дітей із затяжною жовтяницею, Me [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
Прямий білірубін (↑)	377,0 [221,3; 579,6]	374,7 [243,1; 521,6]
Прямий білірубін (N)	536,4* [369,2; 707,1]	250,1 [174,5; 493,2]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно показників дітей 2 групи, (p<0,05).		

Аналіз вмісту ЕФР сироватки крові в залежності від рівня прямого білірубину показав, що достовірно вищим був вміст ЕФР при нормальних показниках прямого

білірубину у дітей 1 групи, відповідно: 536,4 [369,2; 707,1] нг/мл та 250,1 [174,5; 493,2] нг/мл, ($p < 0,05$). Натомість, не було достовірної різниці між вмістом ЕФР сироватки крові, як при нормальних показниках прямого білірубину, так і при підвищеному його рівні у дітей 1 і 2 групи: 377,0 [221,3; 579,6] нг/мл та 374,7 [243,1; 521,6] нг/мл, ($p > 0,05$) (табл.4.16).

Таблиця 4.17- Вміст епідермального фактору росту в сироватці крові (нг/мл) в залежності від активності печінкових трансаміназ у дітей із затяжною жовтяницею, Me [Q1; Q3]

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
АлАТ, АсАТ (↑)	377,5 [208,7; 592,2]	362,2 [226,8; 446,4]
АлАТ, АсАТ (N)	643,2* [530,2; 801,6]	430,5 [271,2; 647,3]
Примітка: *- достовірність відмінностей відносно підвищеного рівня активності печінкових трансаміназ, ($p < 0,05$).		

Аналіз показників вмісту ЕФР сироватки крові в залежності від активності печінкових трансаміназ (табл.4.17) показав, що достовірно вищим показник вмісту ЕФР спостерігався у дітей 1 групи при нормальних показниках активності печінкових трансаміназ, відповідно: 643,2 [530,2; 801,6] нг/мл та 430,5 [271,2; 647,3] нг/мл, ($p < 0,05$). Достовірної різниці між показниками вмісту ЕФР сироватки крові при нормальних показниках печінкових трансаміназ не було у дітей 1 і 2 групи: 377,5 [208,7; 592,2] нг/мл та 362,2 [226,8; 446,4] нг/мл, ($p > 0,05$).

Наступним етапом роботи було встановлення зв'язків між показниками вмісту епідермального фактору росту в сироватці крові та клініко-параклінічними показниками дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Встановлено достовірний зворотній зв'язок між вмістом ЕФР та віком у дітей 2 групи ($r_{xy} = 0,33$, $p < 0,01$).

З попереднього розділу встановлено, що показники вмісту ЕФР сироватки крові були достовірно вищими у дітей 1 групи при рівні білірубіну 201-250 мкмоль/л, ми провели кореляційний аналіз показників вмісту ЕФР в залежності від рівня загального білірубіну сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених (табл.4.18). Кореляційний аналіз встановив зворотній сильний зв'язок між ЕФР та ЗБС в межах 201-250 мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy}=-0,62$, $p<0,05$), а також дещо слабший зворотній зв'язок у дітей 2 групи ($r_{xy}=-0,43$, $p<0,05$). На основі отриманих даних можна зробити висновок, що вищі показники ЕФР сироватки крові були при нижчих показниках загального білірубіну у дітей залучених у дослідження.

Таблиця 4.18- Кореляційні зв'язки між показниками вмісту епідермального фактору росту в залежності від рівня загального білірубіну (мкмоль/л) у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених

Показники	201-250 мкмоль/л		>250 мкмоль/л	
	1 група (n=7)	2 група (n=9)	1 група (n=23)	2 група (n=13)
ЕФР нг/мл	-0,62*	-0,43*	0,05	-0,35
Примітка: *- достовірність рангової кореляції Спірмена, ($p<0,05$).				

Як було показано у розділі 3, у 23,3 % дітей із затяжною жовтяницею були підвищені показники прямого білірубіну і активність печінкових трансаміназ, ми провели кореляційний аналіз між даними показниками у дітей, залучених у дослідження (табл.4.19).

Таблиця 4.19- Кореляційні зв'язки між показниками вмісту епідермального фактору росту в залежності від рівня прямого білірубіну (мкмоль/л), активності печінкових трансаміназ (ОД/л) у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених

Показники	1 група (n=30)	2 група (n=29)
ПБ (N)	-0,26	-0,29
ПБ (↑)	-0,23	-0,25
АлАТ (N)	-0,53*	-0,29
АлАТ (↑)	-0,26	-0,23
АсАТ (N)	-0,51*	-0,26
АсАТ (↑)	-0,21	-0,20
Примітка: *- достовірність рангової кореляції Спірмена, (p<0,05).		

Встановлено середньої сили кореляційний зв'язок між ЕФР та нормальними показниками АлАТ ($r_{xy} = -0,53$, $p < 0,05$) та АсАТ ($r_{xy} = -0,51$, $p < 0,05$) у дітей 1 групи. Натомість, слабкий зворотній зв'язок був встановлений між вмістом ЕФР та ПБ сироватки крові ($r_{xy} = -0,23-0,25$, $p < 0,05$) та печінковими трансаміназами ($r_{xy} = -0,23-0,26$, $p < 0,05$) у дітей 1 і 2 групи.

Опираючись на отримані дані, нами було досліджено чутливість, специфічність, точність прогностичну цінність позитивного та негативного результатів показників вмісту ЕФР сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Таблиця 4.20- Чутливість, специфічність, точність та прогностична цінність позитивного і негативного результату показників вмісту ЕФР в сироватці крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених

Показники	1 група	2 група
Чутливість, %	76,0	65,0
Специфічність, %	66,0	60,0
Прогностична цінність позитивного результату, %	70,0	65,0
Прогностична цінність негативного результату, %	74,0	72,0
Точність, %	72,0	68,0

Дослідження діагностичного значення ЕФР встановило високу чутливість (65,0 % - 75,0 %), специфічність (60,0 % - 66,0 %), точність (68,0 % – 72,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту ЕФР сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених (табл. 4.20).

Аналіз показників вмісту АФП у сироватці крові дітей, залучених у дослідження, показав, що даний показник був достовірно вищим у дітей 1 і 2 групи відносно дітей групи контролю. У сироватці крові дітей 1 групи підвищення вмісту АФП було в 1,7 рази: 677,1 [472,7;783,7] нг/мл, ($p<0,05$). У дітей 2 групи даний показник був в 1,9 рази вищим: 771,2 [686,6;934,4] нг/мл, ($p<0,01$).

В залежності від рівня загального білірубіну сироватки крові показники вмісту АФП були достовірно вищими при рівні загального білірубіну, що переважав 250 мкмоль/л у дітей 2 групи: 748,3 [734,1;794,6] нг/мл, ($p<0,05$).

Аналіз вмісту АФП сироватки крові в залежності від показників прямого білірубіну показав, що у дітей 2 групи показники вмісту АФП сироватки крові були достовірно вищими при підвищеному рівні прямого білірубіну: 852,4 [647,1;937,6] нг/мл, ($p<0,05$). А також вищим при підвищеній активності печінкових трансаміназ: 840,2 [734,6; 915,0] нг/мл, ($p<0,05$).

Встановлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками вмісту АФП і віком ($r_{xy}=0,31$, $p<0,01$), прямим та непрямим

білірубінном сироватки крові ($r_{xy}=0,54-0,64$, $p<0,01$), а також достовірний середньої сили прямий зв'язок між показниками вмісту АФП і активністю печінкових трансаміназ ($r_{xy}=0,44-0,52$, $p<0,05$).

Встановлено високу чутливість (83,0 % - 86,0 %) та специфічність (60,0 %), точність (72,0 % - 73,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Дослідження вмісту ЕФР в сироватці крові дітей із затяжною жовтяницею показало, що у дітей 1 групи його вміст у 2,5 рази перевищував показник групи контролю: 530,6 [319,3;692,9] нг/мл, ($p<0,01$), а у дітей 2 групи в 1,5 рази вищим: 377,6 [221,0;582,9] нг/мл, ($p<0,01$).

Показники вмісту ЕФР були достовірно вищими при рівні загального білірубіну 201-250 мкмоль/л: 691,1 [504,6; 828,3] нг/мл, ($p<0,05$). Вищий вміст ЕФР був при нижчому рівні загального білірубіну сироватки крові, що підтверджувалося середньої сили, але зворотною кореляцією ($r_{xy}=-0,62$, $p<0,05$). Встановлено зворотній сильний зв'язок між вмістом ЕФР та загальним білірубінном сироватки крові в межах 201-250 мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy}=-0,62$, $p<0,05$), а також слабший зворотній зв'язок у дітей 2 групи спостереження ($r_{xy}=-0,43$, $p<0,05$).

Достовірно вищим був вміст ЕФР при нормальних показниках прямого білірубіну: 536,4 [369,2;707,1] нг/мл, ($p<0,05$) та при нормальних показниках печінкових трансаміназ: 643,2 [530,2;801,6] нг/мл, ($p<0,05$) ($r_{xy}=-0,53-0,51$, $p<0,05$). Встановлено достовірний зворотній зв'язок між вмістом ЕФР та віком у дітей 2 групи ($r_{xy}=-0,33$, $p<0,01$).

Встановлено високу чутливість (65,0 % - 75,0 %), специфічність (60,0 % - 66,0 %), точність (68,0 % - 72,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту ЕФР сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Таким чином, отримані нами дані продемонстрували вплив підвищеного вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту сироватці крові на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених.

Результати досліджень даного розділу висвітлені у статтях:

1. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Альфа-фетопротеїн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. Т. VI, №4(22). С. 23-26.
2. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Епідермальний фактор росту у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями. Перинатология и педиатрия. 2016. №4(68). С. 60-62.
3. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Эпидермальний фактор роста и альфа-фетопротеин у новорожденных детей с затяжными желтухами. Педиатрия. Восточная Европа. 2017. Т. V, №1. С. 73-78.
4. Мазур О.Г. Вплив епідермального фактору росту на розвиток затяжних жовтяниць новонароджених. Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця. 2017. С. 279.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНОСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАТЯЖНОЇ ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

Дані, наведені в попередніх розділах свідчать, що у 23,3 % дітей з затяжною жовтяницею існують прояви неонатального холестазу. За повідомленнями вітчизняних авторів, 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 [17].

Отримані нами дані, викладені в розділі 4, підтверджують роль АФП у генезі затяжної жовтяниці новонароджених за рахунок підвищеного синтезу його в печінці, уповільнення перистальтики кишечника за рахунок ЕФР, що сприяє підвищеній реабсорбції непрямого білірубину із кишечника в портальну систему.

В Україні тактика ведення НЖ висвітлена в Наказі МОЗ України від 27.04.2006 № 255 «Про затвердження клінічного протоколу забезпечення неонатальної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених», що передбачає застосування фототерапії. Проте, фототерапія направлена на знешкодження токсичного непрямого білірубину із перетворенням його у водорозчинні нетоксичні ізомери, які виводяться з калом і сечею. На сьогоднішній день в Україні немає однозначної тактики симптоматичного лікування затяжних жовтяниць новонароджених. Тому при виборі препаратів медикаментозного впливу на затяжний перебіг неонатальної жовтяниці був потрібний препарат, дії якого були б спрямовані перш за все на корекцію виявлених змін і який володіє гепатопротективною, холеретичною дією. Цим вимогам відповідає препарат на основі урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Уклів®», який дозволений до застосування у новонароджених дітей (інструкція з медичного застосування та наказ МОЗ України від 11.10.2011 №655, реєстраційне посвідчення UA/11750/02/01).

Виходячи із цього, для більш швидкого регресу клінічної картини затяжної жовтяниці новонароджених, а також попередження наслідків неонатального холестазу, таких як пошкоджуюча дія на епітелій каналців жовчних протоків і гепатоцит, запалення і фіброз протоків і паренхіми печінки, і як результат, зменшення тривалості перебування дітей в стаціонарі була визначена тактика

пошуку методів медикаментозної корекції для покращення терапевтичного ефекту, скорочення тривалості жовтяничного забарвлення і попередження віддалених наслідків неонатального холестазу.

Для оцінки ефективності лікування діти основної групи шляхом випадкового відбору були рандомізовані на 2 групи. До групи А включили 30 дітей, які в комплексному лікуванні отримували препарат УДХК у вигляді суспензії із розрахунку 10 мг/кг 1 раз на добу за 15-20 хвилин до годування протягом двох тижнів та фототерапію, групу Б склали 29 дітей, які отримували лише базисне лікування – фототерапію.

Ефективність отриманого лікування оцінювали за характером зменшення жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок, динаміки зниження білірубіну сироватки крові, а також швидкістю зниження показників АФП та ЕФР сироватки крові, зменшення часу перебування в стаціонарі з приводу даного захворювання. Препарат УДХК добре переносився і ніяких побічних впливів у дітей виявлено не було.

Середній рівень загального білірубіну сироватки крові до призначеного лікування у дітей групи А був достовірно вищим і знаходився в межах (305,4±10,4) мкмоль/л, за рахунок прямого білірубіну (15,4±2,5) мкмоль/л, непрямого білірубіну (286,1±10,2) мкмоль/л, ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1- Показники біохімічного аналізу крові у дітей із затяжною жовтяницею, $M \pm m$

Показник	Група А (n=30)	Група Б (n=29)
Загальний білірубін, мкмоль/л	305,4±10,4*	255,4±12,5

Непрямий білірубін, мкмоль/л	286,1±10,2**	240,1±12,3
Прямий білірубін, мкмоль/л	15,4±2,5	12,1±2,1
АлАТ, ОД/л	22,8±4,4	24,05±18,7
АсАТ, ОД/л	24,3±7,1	26,1±5,5
Примітки: *- достовірність відмінностей відносно показників групи Б, (p<0,01); **- достовірність відмінностей відносно показників групи Б, (p<0,05).		

Середнє значення печінкових трасаміназ у дітей групи А і групи Б знаходилися майже на однаковому рівні: у дітей групи А –АлАТ (22,8±4,4) ОД/л, АсАТ (24,3±7,1) ОД/л, в порівняння Б – АлАТ (24,05±18,7) ОД/л, АсАТ (26,1±5,5) ОД/л, (p>0,05) (табл.5.1).

Зниження загального білірубіну сироватки крові відбувалося у обох групах дітей, залучених у дослідження (рис.5.1). Проте у дітей групи А показники загального білірубіну сироватки крові знизилися в 1,3 рази швидше ніж у групи Б: (144,6±5,7) мкмоль/л і (195,2±3,8) мкмоль/л, (p<0,01).

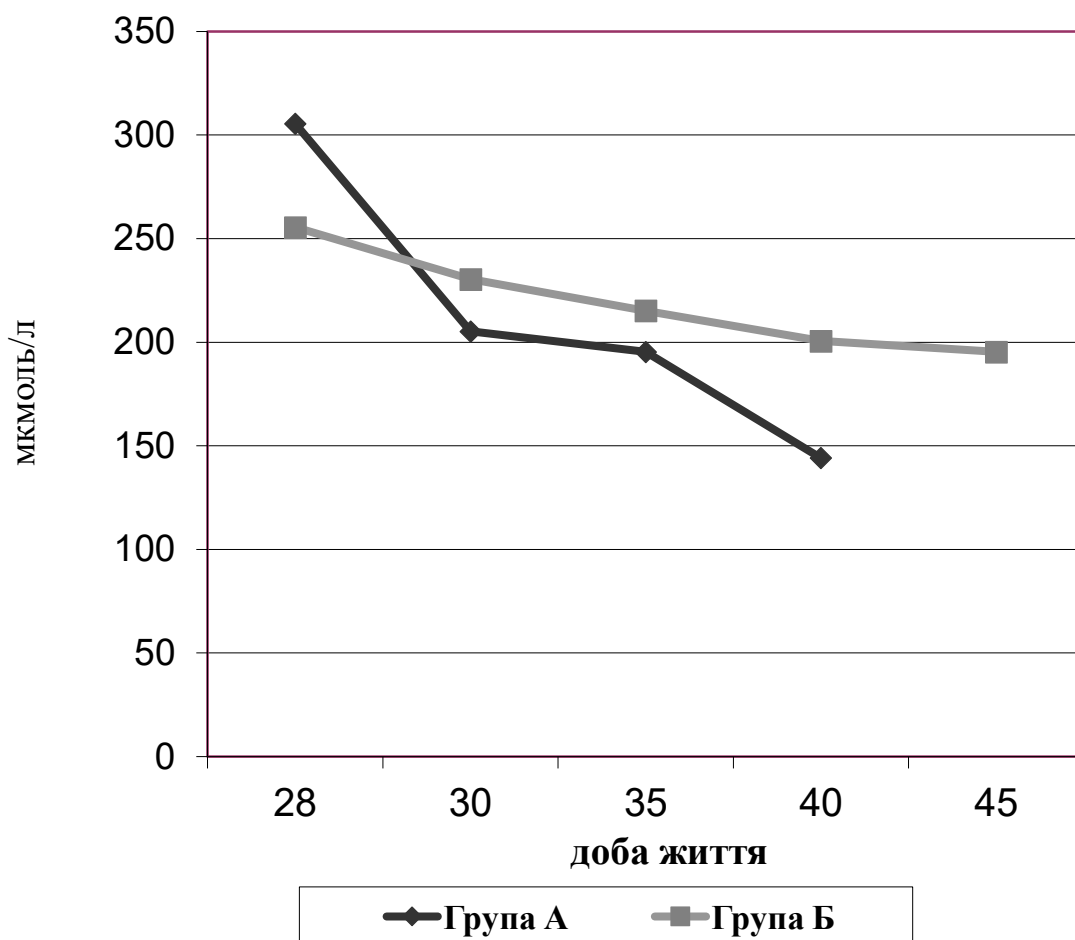


Рис. 5.1 – Динаміка зниження загального білірубіну у дітей із затяжною жовтяницею під час лікування

У 23,3 % дітей був підвищений прямий білірубін, а також печінкові трансамінази. Підвищення активності печінкових трансаміназ також може свідчити про синдром цитолізу, який виникає при пошкодженні клітин печінки і / або порушення цілісності клітинних мембран з підвищенням їх проникності і подальшим попаданням в кров ферментів [28].

Середнє значення прямого білірубіну сироватки крові достовірно не відрізнялося у дітей, залучених у дослідження, так в групі А до лікування було в межах $(36,6 \pm 0,7)$ мкмоль/л, у дітей групи Б– $(35,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л, ($p > 0,05$). Аналізуючи показники печінкових трансаміназ до лікування, ми відмітили, що достовірно вони не відрізнялися від показників дітей групи Б, так середнє значення

АлАТ у дітей групи А ($49,1 \pm 19,2$ ОД/л, АсАТ - $53,3 \pm 4,2$ ОД/л, у дітей групи Б-АлАТ – $52,3 \pm 6,9$ ОД/л; АсАТ – $53,7 \pm 9,7$ ОД/л), ($p > 0,05$)).

Динаміка зниження показників прямого білірубіну та печінкових трансаміназ у сироватці крові дітей з ознаками неонатального холестазу наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 - Динаміка зниження показників прямого білірубіну (мкмоль/л) та печінкових трансаміназ (ОД/л) у дітей з ознаками неонатального холестазу, $M \pm m$

Показники	До лікування		Після лікування	
	Група А	Група Б	Група А	Група Б
Прямий білірубін, мкмоль/л	$36,6 \pm 0,7$	$35,4 \pm 1,2$	$9,2 \pm 0,4^{**}$	$16,4 \pm 1,2$
АлАТ, ОД/л	$49,1 \pm 19,2$	$52,3 \pm 6,9$	$10,1 \pm 1,8^{**}$	$20,2 \pm 4,5$
АсАТ, ОД/л	$53,3 \pm 4,2$	$53,7 \pm 9,7$	$13,4 \pm 3,2^{**}$	$18,7 \pm 5,2$
Примітка: ** - достовірність відмінностей відносно показників групи порівняння, після проведеного лікування, ($p < 0,01$).				

Після проведеного лікування показники прямого білірубіну знизилися у обох групах дітей, проте в групі дітей, які отримували УДХК прямий білірубін достовірно зменшився до нижчих цифр – ($9,2 \pm 0,4$ мкмоль/л та $16,4 \pm 1,2$ мкмоль/л у дітей, які отримували лише фототерапію), ($p < 0,01$). Показники печінкових трансаміназ достовірно знизилися до менших цифр в групі дітей, які отримували УДХК: АлАТ, АсАТ в групі А знизилися до ($10,1 \pm 1,8$) ОД/л, ($13,4 \pm 3,2$) ОД/л, а в групі Б до ($20,2 \pm 4,5$) ОД/л, ($18,7 \pm 5,2$) ОД/л, ($p < 0,05$).

Ми проаналізували показники вмісту АФП сироватки крові до та після отриманого лікування (рис. 5.2).

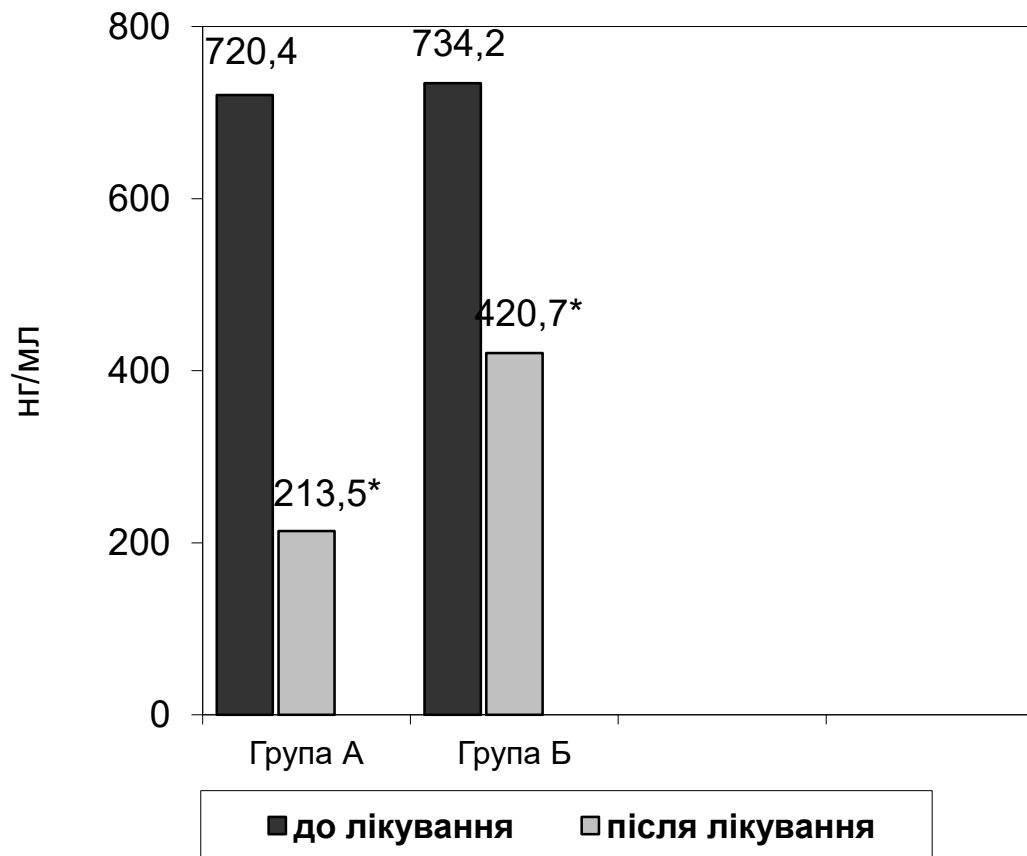


Рис. 5.2 – Динаміка показників вмісту АФП (нг/мл) сироватки крові до та після проведеного лікування

Примітка: *- достовірна різниця відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею підвищений його вміст був у обох групах дітей, відповідно в групі А середнє значення АФП (720,4 [564,3; 814,7] нг/мл та в групі Б– 734,2 [536,1; 896,3] нг/мл), ($p > 0,05$). Після проведеного лікування показники вмісту АФП сироватки крові достовірно знизилися у дітей обох досліджуваних груп. У дітей, які отримували УДХК, вміст АФП знизився на 70,0 % у порівнянні з групою дітей, які отримували лише фототерапію (213,5 [163,5; 414,6] нг/мл –та 420,7 [202,3; 532,6] нг/мл), ($p < 0,05$).

Ми проаналізували показники вмісту ЕФР сироватки крові до та після проведеного лікування (рис. 5.3).

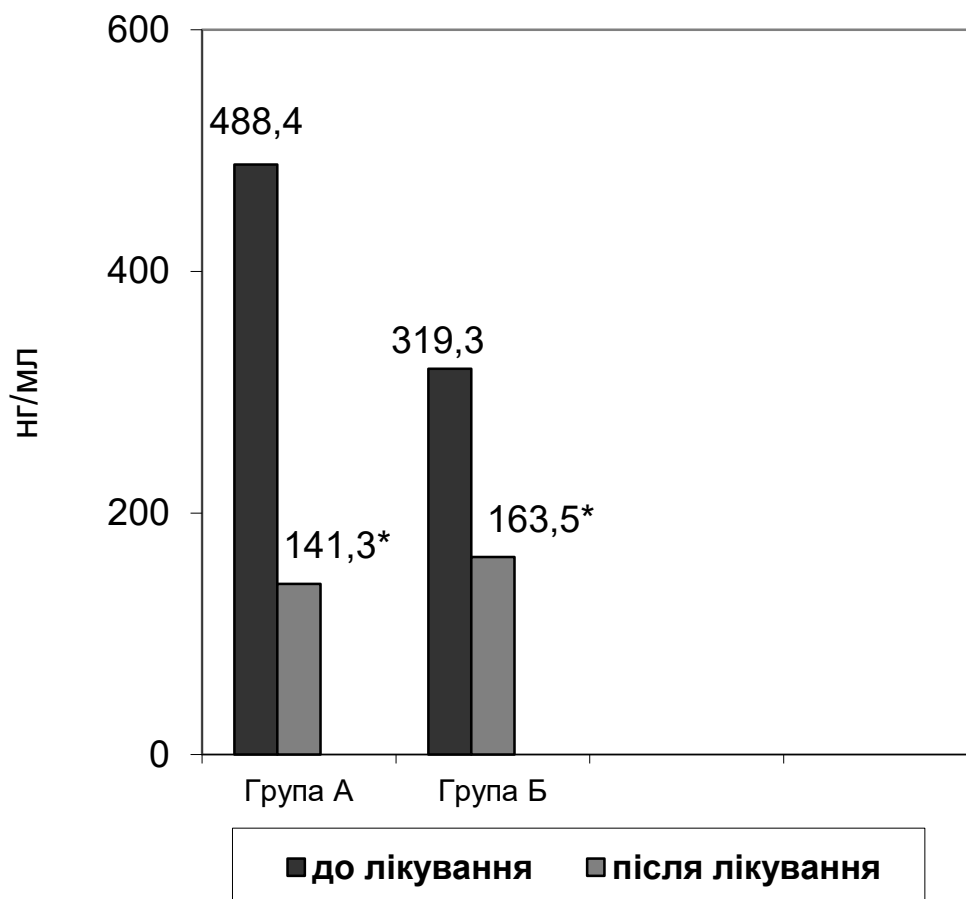


Рис. 5.3 – Динаміка показників вмісту ЕФР (нг/мл) сироватки крові до та після проведеного лікування

Примітка: *- достовірна різниця відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

Показники вмісту ЕФР в сироватці крові також були підвищеними і у дітей групи А знаходилися в межах (488,4 [317,6; 639,0] нг/мл та 319,3 [163,5; 542,3] нг/мл – в групі Б), ($p > 0,05$). Після проведеного лікування показники вмісту ЕФР достовірно були нижчими ніж до лікування, відповідно (141,3 [87,1; 205,7] нг/мл - в групі А та 163,5 [95,6; 260,2] нг/мл - в групі Б), ($p < 0,05$), однак, у дітей, які отримували УДХК даний показник знизився на 70,0 %.

На основі проведено аналізу, ми відмітили, що зниження показників АФП і ЕФР сироватки крові відбувалося більш інтенсивно у дітей, які отримували в комплексному лікуванні препарат на основі УДХК.

У дітей, які отримували УДХК, показники загального білірубину сироватки крові знижувалися в 1,3 рази швидше в порівнянні з групою дітей, які отримували лише фототерапію. Відбувалося більш швидке зниження прямого білірубину і печінкових трансаміназ сироватки крові у дітей групи А.

Поряд із зниженням біохімічних та імунологічних показників, скорочувалась тривалість перебування в стаціонарі дітей, включених у дослідження. Середня тривалість лікування у дітей групи А була достовірно меншою і склала $(14,1 \pm 0,3)$ діб, а у дітей групи Б $(16,1 \pm 0,5)$ діб, ($p < 0,05$).

Для ілюстрації наведених даних ми представляємо приклад динамічних клінічних змін і лабораторних даних зниження рівня загального білірубину сироватки крові та імунологічних показників (АФП і ЕФР).

Клінічний випадок:

Виписка із карти стаціонарного хворого № 14411 Кошляк (хлопчик) 07.12.2015 р.н. поступив на лікування у відділення патології новонароджених ВОДКЛ у віці 28 діб. Клінічний діагноз: неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг, неясного генезу. З анамнезу відомо, що дитина народжена від II вагітності, яка протікала із загрозою переривання в I триместрі, II фізіологічних пологів в терміні гестації (38-39) тижнів. Стан дитини при народженні був задовільним, оцінка за шкалою Апгар на (1-5) хвилині життя (8-9) балів. Хлопчик був прикладений до грудей в пологовій залі. Вага при народженні 3000 г., зріст 52 см. Зі слів мами, жовтяниця з'явилася на 3 добу. При біохімічному аналізі крові загальний білірубін був 184,0 мкмоль/л, прямий 9,2 мкмоль/л, непрямий 174,8 мкмоль/л. Група крові мами A(II) Rh (+), у дитини A(II) Rh (+). Були виписані додому. В динаміці жовтяничне забарвлення наростало, дитина була госпіталізовано в ЦРЛ для подальшого лікування, отримувала фототерапію, через 10 діб виписана з покращенням. Проте вдома у дитини зберігалось жовтяничне забарвлення і мама звернулася на лікування у ВОДКЛ. При огляді стан дитини середньої важкості, активний, груди смокче добре, не зригує, у вазі прибавляє. Вроджені рефлекси викликаються, м'язевий тонус задовільний. Велике тім'ячко не напружене, не пульсує. Шкіра і видимі слизові оболонки іктеричні IV ступеня за шкалою Крамера,

середньої вологості. Тургор та еластичність шкіри задовільні. При аускультатії легень вислуховується везикулярне дихання, ЧД 40 за хвилину. Тони серця середньої звучності, ритмічні, ЧСС 138 за хвилину. При пальпації живіт м'який, безболісний. Печінка на 1,5 см виступає з-під краю реберної дуги. Сечовиділення достатнє, випорожнення кашицеподібні, жовтого кольору 8-10 разів на добу. Лабораторно: Нв 164 г/л, Ег $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, Л $9,6 \cdot 10^9$ /л, Нт 0,45, п 5 %, с 24 %, е 3 %, м 6 %, л 62 %. Глюкоза крові 3,2 ммоль/л. Загальний білірубін крові 286,5 мкмоль/л, прямий 40,1 мкмоль/л, непрямий 246,4 мкмоль/л. АлАТ 32 ОД/л, АсАТ 37,3 ОД/л. Вміст АФП 602,86 нг/мл і ЕФР 319,3 нг/мл, тобто простежувалися ознаки неонатального холестазу. На НСГ патологічних змін не виявлено. УЗД ОЧП без патологічних змін. Призначено лікування: фототерапія та з гепатопротективною та холеритичною дією препарат на основі УДХК в дозі 10 мг/кг 1 раз на добу за 15-20 хвилин до годування протягом 2 тижнів. Клінічно зменшення іктеричного забарвлення шкіри відбувалося вже на наступну добу, також простежувалося і зниження рівня загального білірубіну сироватки крові на 2 добу після отриманого лікування: загальний білірубін 195,8 мкмоль/л, прямий 17,2 мкмоль/л, непрямий 178,6 мкмоль/л. Таким чином, після проведеного курсу лікування клінічні і біохімічні ознаки затяжної жовтяниці новонародженого значно зменшилися, відповідно колір шкіри став блідо-рожевим (дана ознака є суб'єктивною), біохімічним підтвердженням покращення стану дитини є нормалізація показників загального білірубіну сироватки крові за рахунок прямої і непрямой фракції (загальний білірубін 165 мкмоль/л, прямий 9,2 мкмоль/л, непрямий 155,8 мкмоль/л), зниження показників печінкових трансаміназ (АлАТ 15,1 ОД/л, АсАТ 12,4 ОД/л), а також зниження вмісту АФП до показників 234,2 нг/мл та ЕФР до 165 нг/мл, що у відсотковому співвідношенні (60,0 % і 48,0 %).

Результати досліджень даного розділу висвітлені у статтях:

1. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазур О.Г. Особливості перебігу затяжних жовтяниць новонароджених та можливості їх медикаментозної корекції. Современная педиатрия. 2017. №1(81). С. 46-51.

2. Мазур О.Г. Ефективність лікування гіпербілірубінемій новонароджених використовуючи фототерапію. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. Вінниця. 2013. С. 56.

3. Мазур О.Г. Застосування транскутанної білірубінетрії у дітей із затяжними гіпербілірубінеміями. Український науково-практичний молодіжний журнал. Київ. 2013. №3 (спец. випуск). С. 60-61.

4. Мазур О.Г. Особливості перебігу пролонгованих жовтяниць у доношених новонароджених та можливості медикаментозної корекції. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції молодих. Вінниця. 2014. С. 72-73.

5. Патент № 117958, Україна, МПК А61N 5/06 (2017.01) Спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори.- № u201701772; заявл. 24.02.2017; опубл. 10.07.2017, бюл. №13.

Неонатальні жовтяниці займають одне з провідних місць в структурі захворюваності новонароджених в Україні і в світі. Клінічне значення їх надзвичайно велике, так як вони супроводжують не тільки постнатальну адаптацію, але і можуть проявлятися патологічним накопиченням білірубіну в сироватці крові, що обумовлює глибокі метаболічні порушення в організмі новонародженого.

Протягом останніх років збільшилась кількість дітей із неонатальними жовтяницями, в тому числі за рахунок затяжної жовтяниці новонароджених. За даними Вінницького обласного медико-статистичного інформаційно-аналітичного центру (МСІАЦ, 2016р.) за 5 років в 1,3 рази зросла кількість дітей з неонатальними жовтяницями і в структурі захворюваності новонароджених вони займають перше місце.

Актуальність дослідження зумовлена тим, що останнім часом жовтяниці новонароджених характеризуються більш тривалим перебігом зі збереженням жовтяничного забарвлення довше першого місяця життя, а також підвищенням рівнів не тільки непрямого, але і прямого білірубіну, печінкових трансаміназ, що може свідчити про ознаки розвитку неонатального холестазу і/або залучення гепатоцитів у патологічний процес із розвитком віддалених наслідків. З огляду на те, що непрямий білірубін має тропність і легко проникає у тканини ЦНС, гіпербілірубінемія є небезпечною для новонародженої дитини. При чому ступінь токсичності білірубіну залежить від концентрації його в крові і тривалості жовтяниці [47].

Дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-патогенетичних особливостей затяжної жовтяниці новонароджених на основі оцінки особливостей клінічного перебігу, визначення вмісту імунологічних показників (альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту сироватки крові), ролі генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази, а також підвищення ефективності лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти.

Робота є результатом комплексних досліджень науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» державний реєстраційний номер №0115U007075). Програма дослідження була розроблена, виходячи з поставленої мети та завдань з використанням системного підходу та комплексу клінічних, біохімічних, імунологічних, генетичних і статистичних методів дослідження.

В групу дослідження було залучено 78 доношених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу неонатальної жовтяниці. Критеріями включення у дослідження були: тривалість жовтяничного забарвлення шкіри довше 14 діб, гестаційний вік 37-41 тижні, маса тіла при народженні >2500 г. Враховуючи, що грудне вигодовування є чинником ризику розвитку затяжної жовтяниці, критерієм включення були діти, які знаходилися виключно на грудному вигодовуванні. Критеріями виключення із дослідження були: гемолітична хвороба новонародженого, природжені вади розвитку, в тому числі гепатобіліарної системи (атрезія жовчовивідних шляхів), вроджені і набуті інфекційні захворювання, в тому числі і гепатит, вроджений гіпотиреоз, вроджені порушення обміну речовин, затримка внутрішньоутробного розвитку, а також термін гестації менше 37 тижнів.

Діти, включені у дослідження, були розподілені на групи в залежності від тривалості жовтяниці:

1 група – 30 дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця;

2 група – 29 дітей з тривалістю жовтяниці більше 1 місяця;

Група контролю – 19 дітей.

Клінічне спостереження включало оцінку загального стану дітей, антропометричне дослідження, клінічне обстеження, а саме візуальну оцінку кольору шкіри і видимих слизових оболонок використовуючи модифіковану шкалу Крамера, пальпацію, перкусію та аускультацию внутрішніх органів. Проведення лабораторних досліджень – загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (визначення рівня загального білірубіну сироватки крові та його фракцій, АЛТ,

AcAT), імуноферментні (вміст альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту у сироватці крові), молекулярно-генетичне дослідження (визначення поліморфізму гену уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФГТ) G211A), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, аналітико-статистичні.

Аналіз дітей із зтяжною жовтяницею за статтю показав, що серед обстежених дітей достовірно більше було хлопчиків: 20 хлопчиків (66,7 %) і 10 дівчаток (33,3 %) в 1 групі, 16 хлопчиків (53,6 %) і 13 дівчаток (46,4 %) в 2 групі та 13 хлопчиків (68,4 %) і 6 дівчаток (31,6 %) в групі контролю, ($p < 0,05$), що збігається з літературними даними попередніх досліджень, що зтяжна жовтяниця новонароджених частіше виникає у хлопчиків, ніж у дівчаток і саме вони в періоді новонародженості формують групу ризику розвитку ускладнень при впливі на печінку зовнішніх факторів[12].

Гестаційний вік новонароджених дітей коливався в межах від (37 до 41) тижня. Середнє його значення не відрізнялося у групах дітей: в 1 групі середній термін гестації ($39,1 \pm 0,2$) тижні, у дітей 2 групи – ($38,9 \pm 0,2$) тижні, в групі контролю – ($39,1 \pm 0,2$) тижні, ($p > 0,05$).

За даними перцентильних таблиць показники фізичного розвитку знаходилися в межах 10-90 перцентилів, тобто, фізичний розвиток відповідав гестаційному віку. У дітей 1 групи середнє значення маси тіла при народженні ($3312,1 \pm 58,1$) г, в 2 групі середнє значення маси тіла було ($3175,5 \pm 82,2$) г, в групі контролю середнє значення маси тіла ($3349,7 \pm 100,1$) г. За показниками маси тіла діти груп спостереження не відрізнялися між собою, ($p > 0,05$). Середнє значення довжини тіла у дітей 1 групи – ($51,6 \pm 0,4$) см, в 2 групі – ($50,5 \pm 0,4$) см і в групі контролю середнє значення довжини тіла було ($51,7 \pm 0,4$) см. За показниками довжини тіла при народженні діти всіх груп достовірно не відрізнялися, ($p > 0,05$).

За цими показниками діти всіх груп суттєво не відрізнялися, ($p > 0,05$). Аналіз фізичного розвитку на момент народження показав, що діти, залучені у дослідження, достовірно не відрізнялися за антропометричними показниками між собою, ($p > 0,05$). За даними перцентильних таблиць показники фізичного розвитку

знаходилися в межах 10-90 перцентилля, тобто, фізичний розвиток відповідав гестаційному віку у всіх дітей, залучених у дослідження.

У більшості дітей, стан адаптації після народження розцінювався як задовільний, такі діти мали оцінку за шкалою Апгар >8 балів на (1-5) хвиликах життя, відповідно у 22 дітей (73,3 %) 1 групи, 25 дітей (86,2 %) 2 групи, тобто стан адаптації після народження розцінювався як задовільний. Оцінку 6-8 балів мали 8 дітей (26,7 %) 1 групи, 4 дітей (13,8 %) 2 групи. Однак, достовірно нижчими значення по шкалі Апгар були серед дітей 2 групи ($7,5 \pm 0,2$ проти $8,1 \pm 0,1$ балів та $8,9 \pm 0,1$ проти $9,4 \pm 0,1$ балів) щодо групи контролю, ($p < 0,05$).

Діти знаходилися на сумісному перебуванні з матір'ю одразу після народження, були прикладені до грудей в пологовому залі і в подальшому знаходились виключно на грудному вигодовування. Тому, хоча грудне вигодовування вважається чинником ризику розвитку затяжної жовтяниці новонароджених, адже відомо, що деякі компоненти грудного молока, зокрема прегнандіол, неестрифіковані жирні кислоти, можуть призводити до затяжного перебігу жовтяниці, всмоктуючись через травний тракт дитини і конкуруючи з вільним білірубінном за зв'язок із глюкуроною кислотою. Причому рівень загального білірубіну сироватки крові при даній жовтяниці менше 354 мкмоль/л у здорових доношених новонароджених не впливає негативно на розвиток дитини [147].

У більшості дітей жовтяниця з'явилася на 3 добу життя: у 26 дітей (86,7 %) 1 групи, у 26 дітей (89,6 %) 2 групи. У 4 дітей (13,3 %) 1 групи і 3 дітей (10,4 %) 2 групи жовтяниця з'явилася на 4 добу життя.

За повідомленнями Амзаракової Т.Ф., факторами ризику розвитку затяжної жовтяниці новонароджених є усладнена вагітність і пологи, наявність гінекологічної та екстрагенітальної патології у матерів, обтяжливий акушерський анамнез, а також недоношеність, асфіксія, церебральна ішемія [1, 23].

При вивченні стану здоров'я, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів матерів дітей, залучених у дослідження, з метою визначення можливого впливу перинатальних чинників на

розвиток зтяжної жовтяниці новонароджених ми відмітили, що достовірна більшість дітей із зтяжною жовтяницею новонароджених народилися від матерів на фоні ускладненого перебігу вагітності, а саме 60,0 % дітей 1 групи та 65,5 % дітей 2 групи, ($p < 0,05$).

Серед найбільш частих ускладнень вагітності спостерігалася загроза переривання вагітності у 7 жінок (39,0 %) 1 групи, у 10 жінок (52,7 %) 2 групи, у 6 жінок (66,7 %) групи контролю, проте достовірної різниці між групами не було, ($p > 0,05$). Достовірно частіше у жінок 1 групи вагітність протікала на фоні ГРВІ, відповідно у 8 жінок (44,4 %), ($p < 0,05$).

Переважає більшість дітей народилися від I вагітності, I пологів. У більшості матерів пологи протікали фізіологічно. В 1 групі 26 дітей (86,7 %) народжені від мимовільних пологів, 4 дитини (13,3 %) народилися шляхом операції кесарів розтин. В 2 групі 27 дітей (93,0 %) народилися від мимовільних пологів і 2 дітей (7,0 %) – кесарів розтин (з планових причин), ($p < 0,05$).

У відділення патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з дому поступило 18 дітей (60,0 %) 1 групи та 16 дітей (55,2 %) 2 групи за направленням сімейного лікаря. Причиною госпіталізації була зтяжна жовтяниця, яка не мала тенденції до зменшення. Решта дітей були переведені з пологового будинку - 12 дітей (40,0 %) 1 групи та 13 дітей (44,8 %) 2 групи.

Середній вік дітей 1 групи на момент поступлення в стаціонар склав $(14,8 \pm 0,8)$ діб, дітей 2 групи $(28,2 \pm 0,7)$ діб та $(8,68 \pm 0,58)$ діб у дітей групи контролю, ($p < 0,05$).

У переважної більшості дітей із зтяжною жовтяницею неонатальний період був ускладнений лише гіпербілірубінемією, відповідно у 25 дітей (83,3 %) 1 групи, у 27 дітей (93,1 %) 2 групи. Разом з тим, у 5 дітей (16,7 %) 1 групи, а також у 2 дітей (6,9 %) 2 групи були прояви неонатальної енцефалопатії, які регресували до моменту виписки дітей.

Таким чином, факторами ризику розвитку зтяжної жовтяниці новонароджених, за нашими даними є чоловіча стать, ускладнений акушерський анамнез, адже відомо, що в умовах гіпоксії затримується становлення

глюкуронілтрансферазної системи, настає дисоціація комплексу «білірубін—альбумін», підвищується проникність судин і гематоенцефалічного бар'єра, внаслідок чого в новонароджених може розвинутися гіпербілірубінемія [67]. Несприятливий преморбідний фон, а саме наявність перинатального ураження ЦНС, може призводити до пролонгації неонатальної жовтяниці. Оскільки перинатальне ураження ЦНС унаслідок хронічної антенатальної гіпоксії викликає порушення в роботі вегетативної нервової системи, що призводить до дисбалансу в роботі сфінктерів біліарного тракту та верхніх відділів ШКТ, підвищення тонуусу гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів, стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки [30].

Загальний стан на час поступлення у стаціонар усіх дітей був середньої важкості за рахунок жовтяничного забарвлення шкіри і слизових. Активність і вроджені рефлексии були збереженими, всі діти активно ссали груди матері. За виключенням жовтяниці, у всіх пацієнтів були відсутні інші патологічні симптоми. Розміри паренхіматозних органів (печінки і селезінки) за клінічними і ультразвуковими даними відповідали віковій нормі. Забарвлення сечі і випорожнень мали фізіологічний характер.

Всі діти на момент поступлення у неонатальний центр мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок. У кожної 5-ї дитини із затяжною жовтяницею жовтяничне забарвлення було IV-V ступеня за шкалою Крамера, відповідно у 23,4 % дітей 1 групи та 17,2 % дітей 2 групи ($p < 0,05$). У решти дітей поширеність жовтяниці відповідала I-III ступеню за шкалою Крамера: в 1 групі у 76,6 % дітей, в 2 групі у 83,0 % дітей, ($p < 0,05$).

Залежно від рівня загального білірубіну на момент поступлення в стаціонар, достовірно частіше показники загального білірубіну були >250 мкмоль/л, причому в 1 групі дітей даний рівень білірубіну спостерігався у 1,7 рази частіше, ніж у дітей 2 групи, ($p < 0,05$). У 31,0 % дітей 2 групи показники загального білірубіну достовірно частіше знаходилися в межах (201-250) мкмоль/л, ($p < 0,05$).

Аналіз рівня загального білірубіну сироватки крові на момент поступлення в стаціонар показав, що показники > 250 мкмоль/л були у 83,3 % дітей 1 групи та

48,3 % дітей 2 групи, ($p < 0,05$), в середньому ($305,4 \pm 10,4$) мкмоль/л в 1 групі та ($255,4 \pm 12,5$) мкмоль/л в 2 групі. У всіх дітей підвищений рівень загального білірубіну був за рахунок його непрямой фракції, а рівень прямого білірубіну не перевищував 20 % від загального білірубіну. Достовірно вищим показник непрямого білірубіну був у дітей 1 групи відносно дітей 2 групи ($(286,1 \pm 10,2)$ мкмоль/л та ($240,1 \pm 12,3$) мкмоль/л), ($p < 0,05$), та майже в 2 рази вищим відносно дітей групи контролю ($153,8 \pm 11,0$) мкмоль/л), ($p < 0,01$). Дана картина може свідчити про незавершеність дозрівання гепатоцитів, порушення кон'югаційної функції печінки у даної категорії дітей, а також впливом пошкоджуючих факторів на незрілі клітини печінки.

Проведений нами аналіз показав, що у 23,3 % дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, окрім підвищення рівня непрямого білірубіну, відмічалось підвищення рівня прямого білірубіну. Середні рівні прямого білірубіну у дітей із затяжною жовтяницею в 2 рази були вищими ніж у дітей групи контролю: ($36,6 \pm 0,7$) мкмоль/л у дітей 1 групи, ($35,4 \pm 1,2$) мкмоль/л у дітей 2 групи і в групі контролю ($15,1 \pm 2,1$) мкмоль/л, ($p < 0,01$). Разом з тим, вони залишалися в межах нормативних показників. Показники активності печінкових трансаміназ знаходилися в межах референсних значень: ($24,3 \pm 7,1$) ОД/л у дітей 1 групи, ($26,1 \pm 5,5$) ОД/л у дітей 2 групи і ($15,8 \pm 5,4$) ОД/л у дітей групи контролю), ($p < 0,05$). У 23,0 % дітей із затяжною жовтяницею дані показники були вищими на 40,0 %: АлАТ ($49,1 \pm 19,2$) ОД/л, АсАТ ($53,3 \pm 4,2$) ОД/л в 1 групі дітей та ($52,3 \pm 6,9$) ОД/л і ($53,7 \pm 9,7$) ОД/л в 2 групі. Наведені дані співпадають з раніше опублікованими даними вітчизняних вчених, що провідними механізмами виникнення даної патології є порушення кон'югації і екскреції непрямого білірубіну за рахунок зниження екскреторної функції печінки, що обумовлене анатомічною незрілістю жовчних капілярів. Підвищення активності печінкових ферментів виникає внаслідок порушення структури клітин печінки, обумовленої токсичною дією білірубіну на гепатоцити чи впливом патологічних факторів перинатального періоду [41].

За результатами дослідження гемограми дітей із затяжною жовтяницею було виявлено, що середні значення гемоглобіну та еритроцитів були достовірно нижчими у дітей 2 групи ($139,2 \pm 4,50$) г/л та $(3,9 \pm 0,1) \times 10^9$ /л у порівнянні з групою контролю ($172,5 \pm 5,1$) г/л та $(4,7 \pm 0,1) \times 10^9$ /л, ($p < 0,01$). Решта показників суттєво не відрізнялися в групах дітей, залучених у дослідження і знаходилися в межах норми.

З метою вивчення впливу поліморфізму гена УДФГТ у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених нами було обстежено 30 дітей віком 14-30 діб. Для генетичного дослідження були відібрані діти, сім'ї яких постійно проживали у Вінницькій області упродовж 3 поколінь.

Середній термін гестації склав $(38 \pm 0,3)$ діб. Антропометричні показники досліджуваної групи дітей були наступними: середня маса тіла при народженні становила $(3422,3 \pm 98,1)$ г, довжина тіла в середньому становила $(51,2 \pm 0,6)$ см. Оцінка стану здоров'я в пологовому будинку – всі діти були здоровими. Поява жовтяниці на 3 добу життя розцінювалася як фізіологічна, тому це не було перешкодою до виписки з пологового будинку.

Встановлено, що більшість дітей (53,0 %) із затяжною жовтяницею новонароджених народилися від матерів на фоні екстрагенітальної патології та ускладненого перебігу вагітності, а саме гестоз спостерігався у 6,6 % жінок, анемія вагітних у 6,6 %, загроза переривання вагітності у 13,0 %, ГРВІ- 16,0 % жінок.

У зв'язку з тривалістю жовтяниці довше 14 діб життя і відсутністю тенденції до її регресії, всі діти були направлені в стаціонар для обстеження. При поступленні діти мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок. Колір шкіри за шкалою Крамера при поступленні у 12 дітей (80,0 %) відповідав II-III ступеню, а у 8 дітей (20,0 %) іктеричність сягала IV-V ступеню за шкалою Крамера. Тривалість жовтяничного забарвлення в середньому склала $(32,4 \pm 2,1)$ доби.

При біохімічному дослідженні крові у всіх дітей з затяжною жовтяницею новонароджених відмічалось підвищення рівня загального білірубину сироватки крові за рахунок його непрямой фракції; середнє значення загального білірубину сироватки крові становило $(265,1 \pm 17,09)$ мкмоль/л, прямий білірубін $-(12,4 \pm 1,4)$ мкмоль/л, непрямий білірубін $-(253,9 \pm 16,6)$ мкмоль/л. Нормалізація загального

білірубіну сироватки крові відбувалася в середньому на $(28,2 \pm 1,4)$ добу життя. Показники печінкових трансаміназ знаходилися в межах норми: середнє значення АлАТ $(31,3 \pm 6,36)$ ОД/л, АсАТ $(31,3 \pm 9,7)$ ОД/л, ($p > 0,05$).

За даними зарубіжної літератури, дослідження випадок-контроль показали, що ймовірність розвитку неонатальної гіпербілірубінемії в 2,65 рази вище у дітей з аллелем А, ніж у новонароджених з аллелем G (95% ДІ, 1.60-4.39). Мета-аналіз показав, що поліморфізм гена УДФГТ в кодуєчому регіоні 211G>A чи AA пов'язаний з підвищеним ризиком гіпербілірубінемії новонароджених [відношення шансів (ОШ), 2,37; 95% ДІ: 2.05-2.74] [85]. Результати аналізу підгруп за ознакою етнічної приналежності свідчать, що значне підвищення ризику розвитку неонатальної гіпербілірубінемії спостерігалось в азіатських популяціях (ОШ = 2,45, 95% ДІ: 2.10-2.84) [82].

Аналіз поліморфізму гена УДФГТ показав, що у досліджуваної групи дітей був визначений кодуєчий регіон G211A, генотип GG. Дослідження не виявило достовірного впливу поліморфізму G211A гена УДФГТ на розвиток затяжної гіпербілірубінемії новонароджених на території Вінницької області.

Печінка відіграє важливу роль в імунному захисті організму за рахунок імунорегуляторних факторів, які впливають на розвиток імунних реакцій як у самій печінці, так і, при надходженні в кров. До одного із таких факторів належить альфа-фетопроєїн (АФП), адже відомо, що збільшення його концентрації у гепатоцитах, що регенерують, викликає місцеву супресію, і як результат, порушення функціонального стану печінки. Нами проведено дослідження вмісту АФП сироватки крові дітей, залучених у дослідження, при поступленні в стаціонар, з метою визначення можливого впливу його на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених.

Аналіз показників вмісту АФП сироватки крові дітей, залучених у дослідження показав, що даний показник був достовірно вищим у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених відносно дітей групи контролю. У сироватці крові дітей 1 групи підвищення вмісту АФП було у 1,7 рази вищим $(677,1 [472,7;783,7])$

нг/мл і 401,04 [285,9;684,0], ($p < 0,05$)), у дітей 2 групи даний показник був у 1,9 рази вищим (771,2 [686,6;934,4] нг/мл і 401,0 [285,9;684,0], ($p < 0,01$)).

Для аналізу показника АФП був використаний статистичний метод розподілу варіаційних рядів на квартилі. Кількість дітей, які мали показники вмісту АФП $> 879,1$ нг/мл на рівні IV квартилю була достовірно більшою в 1 і 2 групі, відповідно: 10 дітей (34,5 %) та 5 дітей (16,7 %), ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту АФП в залежності від статі показав, що показники АФП достовірно не відрізнялися у хлопчиків і дівчаток із затяжною жовтяницею новонароджених і були майже на однаковому рівні, відповідно, в 1 групі - 678,3 [545,3;783,5] нг/мл у хлопчиків та 656,1 [488,1;857,3] нг/мл у дівчаток. І в 2 групі - 771,2 [686,6;904,0] нг/мл у хлопчиків та 775,2 [647,5;938,5] нг/мл у дівчаток, ($p > 0,05$).

Не було достовірної різниці між показниками АФП у дітей із затяжною жовтяницею в залежності від перебігу вагітності. У дітей 1 групи показники були в межах 686,6 [483,5;770,4] нг/мл при неускладненій вагітності та 733,0 [507,1;842,8] нг/мл – при ускладненій вагітності, в 2 групі при неускладненій вагітності - 816,1 [692,2;919,7] нг/мл та при ускладненій вагітності – 719,6 [642,1;944,6] нг/мл, ($p > 0,05$).

Аналіз між показниками вмісту АФП і ступенем жовтяничного забарвлення шкіри за шкалою Крамера показав, що достовірно вищими були показники АФП у дітей, які мали жовтяничне забарвлення IV-V ступеню за шкалою Крамера і з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця, в порівнянні із дітьми з тривалістю жовтяниці до 1 місяця: 798,2 [713,3;937,5] нг/мл та 610,0 [514,4;758,2] нг/мл, ($p < 0,05$).

Показники вмісту АФП були достовірно вищими при рівні загального білірубіну > 250 мкмол/л у дітей 2 групи, відповідно: 748,3 [734,1;794,6] нг/мл проти 602,0 [450,2;783,3] нг/мл, ($p < 0,05$). У дітей 1 групи показники вмісту АФП достовірно не відрізнялися в залежності від рівня загального білірубіну, проте дещо вищими показники були у дітей при рівні загального білірубіну > 250 мкмоль/л: 780,1 [720,2;942,4] та 600,2 [384,2;816,0] нг/мл, ($p > 0,05$). Кореляційний аналіз

встановив сильний прямий зв'язок між показниками вмісту АФП та загальним білірубіном сироватки крові >250 нг/мл у дітей 2 групи ($r_{xy}=0,64$, $p<0,05$).

Аналіз вмісту АФП сироватки крові в залежності від показників прямого білірубіну показав, що у дітей 2 групи показники вмісту АФП сироватки крові були достовірно вищими при підвищеному рівні прямого білірубіну, відповідно: 852,4 [647,1;937,6] нг/мл та 476,2 [382,1;686,4] нг/мл, ($p<0,05$) ($r_{xy}=0,54$, $p<0,05$). А також вищими при підвищеній активності печінкових трансаміназ, відповідно: 840,2 [734,6;915,0] нг/мл та 720,6 [511,2;940,4] нг/мл, ($p<0,05$), що підтверджувалося середньої сили прямою кореляцією ($r_{xy}=0,44-0,52$, $p<0,05$). Встановлено, що достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили існує між показниками вмісту АФП і віком дітей 1 групи ($r_{xy}=0,31$, $p<0,01$).

Встановлено високу чутливість (83,0 % - 86,0 %) та специфічність (60,0 %), точність (72,0 % - 73,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

Результати, отримані в нашій роботі, збігаються з даними зарубіжних колег, що підвищений вміст АФП сироватки крові при затяжній жовтяниці конкурує з альбуміном, витісняючи його із зон зв'язування з білірубіном і в результаті такої конкуренції збільшується концентрація непрямого білірубіну, який дифундує у тканини організму, а також включенню його в ентерогепатичну циркуляцію, що збільшує навантаження на ферментативну та екскреторну здатність печінки [144].

Нами також проведено дослідження вмісту ЕФР сироватки крові дітей, залучених у дослідження, при поступленні в стаціонар, з метою визначення можливого впливу його на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених.

Дослідження вмісту ЕФР в сироватці крові дітей із затяжною жовтяницею показало, що у дітей 1 групи його вміст у 2,5 рази перевищував показник групи контролю: 530,6 [319,3;692,9] нг/мл та 193,6 [115,5;291,1] нг/мл, ($p<0,01$), а у дітей 2 групи дослідження у 1,5 рази вищим щодо групи контролю – 377,6 [221,0;582,9] нг/мл та 193,6 [115,5;291,1] нг/мл, ($p<0,01$)

Для аналізу показника ЕФР був використаний статистичний метод розподілу варіаційних рядів на квартилі. Встановлено, що кількість дітей, які мали показники вмісту ЕФР більше 595,2 нг/мл на рівні ІV квартилю була достовірно більшою в 1 і 2 групі– 10 дітей (33,4 %) і 5 дітей (17,2 %) щодо групи контролю, ($p < 0,05$).

Показники ЕФР сироватки крові достовірно не відрізнялися у хлопчиків і дівчаток із затяжною жовтяницею новонароджених і були майже на однаковому рівні, відповідно, в 1 групі - 536,6 [279,1;708,4] нг/мл у хлопчиків та 459,8 [328,2;621,1] нг/мл у дівчаток. І в 2 групі дещо нижчі у хлопчиків – 301,4 [279,1;415,6] нг/мл та 432,5 [243,0;590,2] нг/мл у дівчаток, ($p > 0,05$).

Не було достовірної різниці між показниками ЕФР у дітей із затяжною жовтяницею в залежності від перебігу вагітності. У дітей 1 групи показники вмісту ЕФР були в межах 530,2 [319,0;740,2] нг/мл при неускладненій вагітності та 543,1 [337,6;677,8] нг/мл –при ускладненій вагітності. У дітей 2 групи показники вмісту ЕФР були 398,4 [301,1;446,5] нг/мл при неускладненій вагітності та 331,6 [158,2;590,7] нг/мл –при ускладненій вагітності, ($p > 0,05$).

Показники вмісту ЕФР в залежності від ступеню жовтяничного забарвлення шкіри за шкалою Крамера достовірно вищі були у дітей 1 групи при І-ІІІ ступені за шкалою Крамера: 674,2 [362,4;755,3] нг/мл та 378,2 [234,1;581,2] нг/мл у дітей 2 групи, ($p < 0,05$).

Показники вмісту ЕФР були достовірно вищими при рівні загального білірубіну 201-250 мкмоль/л: 691,1 [504,6;828,3] нг/мл та 503,2 [418,4;592,0] нг/мл, ($p < 0,05$). Вищий вміст ЕФР був при нижчому рівні загального білірубіну сироватки крові, що підтверджувалося середньої сили, але зворотньою кореляцією ($r_{xy} = -0,62$, $p < 0,05$). Встановлено зворотній сильний зв'язок між вмістом ЕФР та ЗБС в межах 201-250 мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy} = -0,62$, $p < 0,05$), а також слабший зворотній зв'язок у дітей 2 групи ($r_{xy} = -0,43$, $p < 0,05$).

Достовірно вищим був вміст ЕФР при нормальних показниках прямого білірубіну, відповідно: 536,4 [369,2;707,1] нг/мл проти 250,1 [174,5;493,2] нг/мл, ($p < 0,05$) та при нормальних показниках печінкових трансаміназ, відповідно: 643,2

[530,2;801,6] нг/мл проти 430,5 [271,2;647,3] нг/мл, ($p < 0,05$) ($r_{xy} = -0,53 - 0,51$, $p < 0,05$). Встановлено середньої сили зворотній зв'язок між вмістом ЕФР та віком у дітей 2 групи ($r_{xy} = -0,33$, $p < 0,01$).

Дослідження діагностичного значення ЕФР встановило високу чутливість (65,0 % - 76,0 %), специфічність (60,0 % - 66,0 %), точність (68,0 % - 72,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту ЕФР сироватки крові у дітей з затяжною жовтяницею новонароджених.

Дані отримані в ході нашого дослідження збігаються з даними зарубіжних вчених, що у новонароджених відмічається підвищений вміст епідермального фактору росту, який може бути причиною розвитку затяжної жовтяниці за рахунок гальмування моторики травного тракту, підвищення всмоктування та активації транспорту білірубину [66].

Отже, як показали отримані нами дані, формування затяжної жовтяниці новонароджених дітей відбувається за участю альфа-фетопротейну, вміст якого у сироватці крові не тільки не зменшується після народження, а навіть зростає на першому і другому місяцях життя. Синтез АФП продовжується в гепатоцитах та конкурує з альбуміном, витісняючи його із зон зв'язування з білірубіном і в результаті такої конкуренції збільшується вміст непрямого білірубину в сироватці крові. Доведено, що до патогенетичних механізмів затяжного перебігу жовтяниці причетний епідермальний фактор росту, роль якого зменшується на другому місяці життя. На підставі отриманих даних доповнена схема патогенезу затяжної жовтяниці новонароджених дітей.

В наукових дослідженнях українських і зарубіжних колег останніх років була відмічена висока ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в комплексному лікуванні неонатального холестазу. За повідомленнями італійських вчених, саме застосування УДХК сприяє більш швидкому виведенню прямого білірубину при синдромі холестазу у недоношених дітей [98]. Згідно з дослідженнями проведеними в Україні поєднання фототерапії із застосуванням УДХК сприяло зниженню не тільки рівня загального білірубину в сироватці крові недоношених новонароджених в тому числі і за рахунок прямої фракції майже

наполовину від початкового, а і зниження активності печінкових трансаміназ. Застосування УДХК сприяє більш швидкій регресії перинатальної патології, викликаної токсичним впливом білірубіну на підкоркові ядра і кору головного мозку (білірубінову енцефалопатію) [15]. Для забезпечення нормального темпу росту, дітям із неонатальним холестазом необхідно збільшити білкове та калорійне навантаження на 125% порівняно із здоровими дітьми, перевага надається тригліцеридам із середньою довжиною ланцюга. А також з адекватним забезпеченням вітамінами А, D, Е і К [97, 126].

В нашій науковій роботі запропонований спосіб лікування затяжної жовтяниці новонароджених, який включав застосування препарату урсодезоксихолевої кислоти у вигляді суспензії із розрахунку 10 мг/кг 1 раз на добу за 15-20 хвилин до годування протягом двох тижнів в комплексі з фототерапією.

Для оцінки ефективності лікування діти основної групи шляхом випадкового відбору були рандомізовані на 2 групи. До групи А включили 30 дітей, які в комплексному лікуванні отримували препарат УДХК та фототерапію, групу Б склали 29 дітей, які отримували лише базисне лікування – фототерапію.

Ефективність отриманого лікування оцінювали за характером зменшення жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок, динаміки зниження біохімічних і імунологічних показників сироватки крові, а також скорочення часу лікування в стаціонарі.

Після проведеного курсу лікування, зниження загального білірубіну сироватки крові відбувалося в обох групах дітей, проте у дітей групи А показники загального білірубіну сироватки крові знизилися в 1,3 рази швидше ніж у групи Б: $(144,6 \pm 5,7)$ мкмоль/л і $(195,2 \pm 3,8)$ мкмоль/л, ($p < 0,01$). Відбувалася більш швидка нормалізація показників прямого білірубіну і печінкових трансаміназ у дітей із ознаками неонатального холестазу. Так в групі дітей, які отримували УДХК, прямий білірубін достовірно зменшився до нижчих цифр $(9,2 \pm 0,4)$ мкмоль/л у порівнянні з групою дітей, що отримували лише фототерапію $(16,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л, ($p < 0,01$). Показники печінкових трансаміназ достовірно знизилися до менших цифр

в групі дітей, які отримували УДХК: АлАТ, АсАТ в групі А знизилися до $(10,1 \pm 1,8)$ ОД/л, $(13,4 \pm 3,2)$ ОД/л, а в групі Б до $(20,2 \pm 4,5)$ ОД/л, $(18,7 \pm 5,2)$ ОД/л, ($p < 0,05$).

Показники вмісту АФП і ЕФР сироватки крові після проведеного лікування достовірно знизилися у дітей обох досліджуваних груп. У дітей, які отримували УДХК, вміст АФП знизився на 70,0 % у порівнянні з групою дітей, які отримували лише фототерапію $(213,5 [163,5; 414,6]$ нг/мл – та $420,7 [202,3; 532,6]$ нг/мл), ($p < 0,05$). Вміст ЕФР сироватки крові у дітей групи А також знизився на 70,0 % $(141,3 [87,1; 205,7]$ нг/мл та $163,5 [95,6; 260,2]$ нг/мл), ($p < 0,05$), що можна пояснити сприятливим впливом УДХК на ферментативну активність печінки у кон'югації білірубину і більш швидкому виведенню з організму. Лікувальна тактика сприяла прискоренню одужання та зменшенню тривалості перебування в стаціонарі майже на $(2,1 \pm 0,8)$ доби, ($p < 0,05$).

Науково обгрунтований спосіб запропонованого методу лікування затяжної жовтяниці новонароджених дозволяє рекомендувати його для впровадження в практику роботи медичних закладів України, що сприятиме зменшенню клініко-параклінічних показників затяжної жовтяниці та профілактики віддалених наслідків неонатального холестазу.

На основі отриманих даних в нашій дисертаційній роботі ми доповнили схему патогенезу затяжної жовтяниці новонароджених відмітивши на ній місце впливу альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту на пролонгацію жовтяниці у дітей (див. Додаток А).

ВИСНОВКИ

1. Затяжна жовтяниця новонароджених є поширеною патологією неонатального періоду та має тенденцію до зростання упродовж останніх 5 років. Збільшення білірубіну у сироватці крові та накопичення його в тканинах супроводжується токсичним впливом та може мати несприятливі наближені та віддалені наслідки. Проте, й досі залишаються нез'ясованими механізми порушення обміну білірубіну, зокрема роль альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту. Потребує удосконалення лікування затяжної жовтяниці.

2. Встановлено, що на затяжну жовтяницю хворіють частіше хлопчики (66,7 %), які народилися від вагітності з обтяженим перебігом (65,5 %), причому рівень загального білірубіну у 83,3 % дітей перевищує 250 мкмоль/л. У кожної 5-ї дитини спостерігаються симптоми неонатального холестазу.

3. Дослідження вмісту альфа-фетопротейну сироватки крові у дітей з затяжною жовтяницею тривалістю до 1 місяця показало в 1,7 рази вищий його показник у сироватці крові щодо групи контролю, а у дітей з тривалістю жовтяниці більше 1 місяця - у 1,9 рази ($p < 0,01$). Встановлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показником вмісту АФП і віком ($r_{xy} = 0,31$, $p < 0,01$), прямим та непрямим білірубіном сироватки крові ($r_{xy} = 0,54-0,64$, $p < 0,01$), а також достовірний середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту АФП і активністю печінкових трансаміназ ($r_{xy} = 0,54-0,52$, $p < 0,05$). Встановлено високу чутливість (83,0-86,0 %) та специфічність (60,0 %), точність (72,0-73,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту АФП сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

4. Вміст епідермального фактору росту в 2,5 рази вищий у дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця та в 1,5 рази вищий у дітей з тривалістю жовтяниці більше 1 місяця щодо групи контролю ($p < 0,01$). Достовірний зворотній середньої сили зв'язок встановлено між показниками вмісту ЕФР і віком ($r_{xy} = -0,33$, $p < 0,01$), непрямим білірубіном ($r_{xy} = -0,62$, $p < 0,01$) і активністю печінкових трансаміназ ($r_{xy} = -0,51-0,53$, $p < 0,05$). Встановлено високу чутливість (65,0-76,0 %), специфічність (60,0-66,0 %), точність (68,0-72,0 %), прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту ЕФР сироватки крові у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених.

5. Включення до комплексу лікування затяжної жовтяниці препарату урсодезоксихолевої кислоти сприяє скорішому зниженню показника непрямого білірубіну - в 1,3 рази, скороченню терміну перебування у стаціонарі на $(2,1 \pm 0,7)$ доби, швидшій нормалізації показників АФП та ЕФР сироватки крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Включення до плану обстеження дітей із тривалістю жовтяниці більше 14 діб дослідження вмісту альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту в сироватці крові дозволить прогнозувати перебіг та своєчасно розпочати лікування.
2. Для покращення ефективності лікування затяжної жовтяниці новонароджених доцільно включити до комплексу лікування препарат урсодезоксихолевої кислоти в дозі 10 мг/кг упродовж 14 діб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Амзаракова Т.Ф., А.К. Душинина Виявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух. *В мире научных открытий*. 2010. Т.10, № 4. С. 95-97.
2. Бабаджанян Е.М. Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с органическими заболеваниями печени. *Здоровье ребенка*. 2015. № 62. С. 37-41.
3. Бобровицкая А.И., Л.Х. Глазкова Гипербилирубинемия новорожденных – многофакторный процесс. *Здоровье ребенка*. 2011. Т.32, № 5. С. 88-92.
4. Вагина О.Б. Конъюгированные гипербилирубинемии у новорожденных *Медицина*. 2013. № 4. С. 46-47.
5. Волянюк Е.В. Алгоритм діагностики і лікування пролонгованих жовтяниць у дітей перших місяців життя. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т.9, № 2. С. 42-46.

6. Галанина А.В. Влияние факторов перинатального периода в развитии гипербилирубинемии у новорожденного ребенка. *Молодой ученый*. 2013. №2. С. 430-431.
7. Глуховська О.О. Чинники пролонгованого перебігу неонатальних жовтяниць. *Педіатрія, Акушерство, Гінекологія*. 2009. № 6. С. 9-11.
8. Годованець Ю.Д., Шунько Є.Є. Адаптація новонароджених дітей: функціональний стан гепатобіліарної системи в нормі та при перинатальній патології. Монографія. Чернівці, 2007. 300с.
9. Головки О.К., Воробеев О.В., Линчевский Л.Г. Конъюгованные гипербилирубинемии у новорожденных. *Неонатология, хірургія та перинатальна мудицина*. 2011. Т.1, № 2. С. 22-23.
10. Горленко О.М., Янковська А.О. Кон'югаційні жовтяниці новонароджених: клініко-анамнестичний аналіз. *Современная педиатрия*. 2009. Т.25, № 3. С. 70-72.
11. Добрянський Д.О., Бонецька Л.В., Носова І.О. Клінічна ефективність вітчизняного препарату урсодезоксихолевої кислоти у комплексному лікуванні гіпербілірубінемій у недоношених немовлят. *Здоровье ребенка*. 2014. Т.4, № 4. С. 45-
12. Еремеева А.В. Фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013. Т.23, № 6. С. 29-34.
13. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., Лопина Н.А. Применение урсодезосихолевоы кислоты во внутренней медицине. *Гепатология*. 2014. № 4. С. 25-32.
14. Ігнатко Л.В., Кізляк-Будряк М.Е. Клініко-лабораторна характеристика затяжних кон'югаційних жовтяниць у новонароджених. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2011. № 1-2(11-12). С. 43-47.
15. Каганова Т.И., Логинова А.А. Этиопатогенетические механизмы возникновения затяжной неонатальной желтухи. Прогнозирование и

дифференцированная тактика ведения детей с гипербилирубинемией. *Вопросы современной терапии.* 2012. Т.11, № 5. С. 29-35.

16. Клименко Т.М., Карапетян О.Ю., Каратай О.С., Мельничук О.П. Опыт применения урсодезоксихолиевой кислоты у новорожденных с холестазом. *Современная педиатрия.* 2012. № 6. С. 90-92.

17. Клименко Т.М. Диференційна діагностика та лікування синдрому холестазу у новонароджених дітей. *Здоровье ребенка.* 2013. Т.49, № 6.- С. 137-144.

18. Колотилина А.И., Ботвиньев О.К., Розумовская И.Е. Эффективность фототерапии при лечении новорожденных детей разного возраста с конъюгационной желтухой. *Физеотерапия, бальнеология и реабилитология.* 2014. № 3. С. 35-37.

19. Коржинський Ю.С., Камуть Н.В., Шевчук О.В., Євтушок Л.С. Епідеміологія народження дітей з великою масою тіла. *Acta medica Leopoliensia.* 2014. Т. 20, № 2. С. 40-46.

20. Неонатальні гупербілірубінемії. Навч.-метод. посібн. Коржинський Ю.С., Омеляненко О.В., Сачак Н.Є., Голик Р.Г. 2005. 50с.

21. Коржинський Ю. С. Синдром холестазу у новонароджених. *Актуальні питання неонатології: матеріали 4 Конгресу неонатологів України, 16–17 травня 2006 р.* К. 2006. С. 51.

22. Крамарев С.А., Шпак И.В., Марков А.И. Клиническая значимость урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении острых вирусных гепатитов у детей, сопровождающихся синдромом холестаза. *Здоровье ребенка.* 2015. Т.65, № 5. С. 47-50.

23. Ленченко А.В. Клініко-параклінічна характеристика дітей з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. *Актуальные вопросы перинатологии и неонатологии.* 2013. Т.55, № 3. С. 9-11.

24. Лисунець О.В. Неонатальна жовтяниця у практиці сімейного лікаря. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014. № 23. С. 154-157.

25. Логинова А.А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе. *Педиатрия.* 2011. Т.90, № 1. С. 14-19.

26. Логинова А.А. Возможности прогнозирования длительной гипербилирубинемии в неонатальном периоде. *Медицина: вызовы сегодняшнего дня*. 2012. № 1. С. 56-60.
27. Малич Т.С. Желтухи новорожденных. *Перинатология и педиатрия*. 2013. Т.56, № 4. С. 114-120.
28. Марушко Ю.В., Тодіка Ю.И. Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи *Гастроэнтерология и гепатология*. 2014. Т.61, № 5. С. 135-138.
29. Муквіч О. М., Антипкін Ю.Г., Шадрін О.Г. Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 2008. № 3(20). С. 133-137.
30. Петрухин В.Н., Первишко О.В., Безвенко О.В., Фоменко А.Г. Предрасполагающие факторы развития конъюгационных желтух у детей первого месяца жизни. *Сборник Мат. XV конгресса педиатров России*. 2011. С. 661.
31. Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини у 2016 році за темою «Жовтяниці неонатального періоду» № 437 від 12.05.2016.
32. Справочник детского гастроэнтеролога. Под. ред. проф. Денисовой М.Ф., проф. Шадрина О.Г.- К: Доктор-Медиа, 2011. С. 350.
33. Старець А.Е., Малиновская Н.А., Мовлянова Н.В. Дифференциальная диагностика и ведение неонатальных желтух: современное состояние проблемы. *Здоровье ребенка*. 2012. Т.38, № 3. С. 98-101.
34. Старець Е.А., Малиновская Н.А., Мовлянова Н.В. Факторы риска развития желтухи «грудного вскармливания». *Современная педиатрия*. 2013. № 3(51). С. 48-49.
35. Тяжка О.В., Загородня Я.М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 2 (66). С. 101–105.

36. Тяжка О.В., Загородня Я.М. Особливості анамнезу та антропометричних даних та окремих функцій печінки у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. *Здоровье ребенка*. 2016. Т.76, № 8. С. 73-76.
37. Чернега Н.В., Денисова М.Ф., Беба Ю.В. Дисфункции билиарного тракта у детей и их коррекция. *Здоров'я України*. 2011. Т.16, № 1. С. 54-55.
38. Чурилина А.В., Глуховська О.О. Стан метаболізму білірубину при неонатальних жовтяницях. *Педіатрія*. 2008. № 6. С. 43-45.
39. Чурилина А.В., Глуховська А.О., Артеменко С.П. К вопросу этиопатогенезу пролонгированных неонатальных желтух. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2010. Т.19, № 2. С. 211-215.
40. Шадрін О.Г., Марушко Т.Л., Ленченко А.В. Досвід застосування препарату хофітол для лікування пролонгованої кон'югаційної жовтяниці у немовлят. *Современная педиатрия*. 2011. Т.40, № 4. С. 127-131.
41. Шадрін О.Г., Ленченко А.В., Чернега Н.Ф., Тарасюк А.Б. Особливості функціонального стану гепатобіліарної системи в дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. *Здоровье ребенка*. 2013. Т.48, № 5. С. 35-38.
42. Шадрін О.Г., Чернега Н.Ф. Шляхи оптимізації терапії пролонгованої кон'югаційної жовтяниці у дітей грудного віку. *Здоровье ребенка*. 2015. Т.66, № 6. С. 19-21.
43. Шадрін О.Г., Тарасюк А.Б., Чернега Н.Ф. Дослідження моторики жовчного міхура в дітей раннього віку з ураженням гепатобіліарної системи *Перинатология и педиатрия*. 2015. № 1. С. 60–62.
44. Шарикова Э.М., Сафина Л.З. Структура отсроченных пролонгированных желтух. *Практическая медицина*. 2012. Т.12, № 7. С.41-45.
45. Шунько Е.Е. Стратегічні напрямки медичної допомоги новонародженим в Україні. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. Т.4, № 3. С. 11-14.
46. Шунько Є. Є., Лакша О.Т., Старенька С.Я. Сучасні підходи до ведення новонароджених з жовтяницею. *Матеріали IV конгресу неонатологів, 16–17 травня 2006 р.* – С. 187–190.

47. Юлиш Е.И. Синдром желтухи у новорожденных: подходы к терапии. *Здоровье ребенка*. 2014. Т.56, № 7. С. 93-99.
48. Янковська А.О. Характеристика показників гіпербілірубінемії та її корекція у дітей із неонатальними жовтяницями. *Науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів*. 2010. Т.7, № 1. С. 57-67.
49. Ярошевская, Т.В., Сапа Н.Б. Применение препарата урсodeоксихолевой кислоты при лечении дисфункций билиарного тракта у детей. *Здоровье ребенка*. 2013. № 2. С. 39- 42.
50. Adrenal bleeding in neonates: report of 37 cases / Demirel N. et al. *Turk J Pediatr*. 2011. Vol. 53(1). P. 43-47.
51. Association of UGT1A1 Variants and Hyperbilirubinemia in Breast-Fed Full-Term Chinese Infants / Zhou Y. et al. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9(8). P. 1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0104251
52. Astrocyte reactivity to unconjugated bilirubin requires TNF- α and IL-1 β receptor signaling pathways. Fernandes A. et. al. *Epub.*- 2010.- Vol. 59(1). P. 14-25.
53. Azzuqa A, Watchko JF. Conjunctival Icterus - An Important but Neglected Sign of Clinically Relevant Hyperbilirubinemia in Jaundiced Neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2017. Vol. 13(3). P. 169-175.
54. Baby massage ameliorates neonatal jaundice in full-term newborn infants / Chen J. et al. *Tohoku J Exp Med*. 2011. No 223(2). P. 97-102.
55. Basiri-Moghadam K., Kianmehr M., Jani S. The effect of massage on neonatal jaundice in stable preterm newborn infants: a randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2015. 65(6). P. 602-606.
56. Behjati S., Sagheb S., Aryasepehr S. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr*. 2009. Vol. 76(1). P. 83-85.
57. Bhutani V.K., Vilms R.J., Hamerman-Johnson. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatolog*. 2010. Vol. 30. P. 6-15. DOI:10.1038/jp.2010.98

58. Bilirubin enhances neuronal excitability by increasing glutamatergic transmission in the rat lateral superior olive / Li C.Y. et al. *Toxicology*. 2010. Vol. 284. P. 19-25. DOI:10.1016/j.tox.2011.03.010
59. Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis / Yu Z.B. et al. *World J Pediatr*. 2014. Vol. 10(3). P.211–218.
60. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice / Maruo Y. et al. *J Pediatr*. 2014. Vol. 165(1). P. 36-41.
61. Boskabadi H., Maamouri G., Mafinejad S. The Effect of Traditional Remedies (Camel's Thorn, Flixweed and Sugar Water) on Idiopathic Neonatal Jaundice. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011 Vol. 21(3). P. 325-330.
62. Bramuzzo M., Davanzo R. Neonatal jaundice and breastfeeding reputation. *J Hum Lact*. 2010. No 26(4). P. 362-367.
63. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor / Kumral A. et al. *Pediatr Res*. 2009. Vol. 66(2). P. 218-221.
64. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal and neonatal morbidity / Buchmayer S. et al. *Pediatrics*. 2009/ No124 (5). P. 817-823.
65. Caroloso F., Brites L. Looking at the blood-brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Res Rev*. 2010. Vol. 64(2). P. 328-363.
66. Changes in epidermal growth factor concentrations in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding / Xiao L. et al. *Chin J Contemp Pediatr*. 2013. Vol. 15(12). P. 1079-1081.
67. Characteristics of auditory brain stem response in neonatal hyperbilirubinemia induced by different causes / Zhonghua E.B. et al. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 46(3). P. 190-194.
68. Charles E., Ahifors G. Unbound bilirubin concentration is associated with abnormal automated auditory brainstem response for jaundiced newborns. *Pediatrics*. 2008. Vol. 121(5). P. 976-978.
69. Chen Y., Chuan W., Chung-Ming C. Risk factors for hyperbilirubinemia in breastfed term neonates. *Eur J Pediatr*. 2012. Vol. 171. P. 167-171.

70. Clinical and genetic risk factors for moderate hyperbilirubinemia in Brazilian newborn infants / Mezzacappa M.A. et al. *Journal of Perinatology*. 2010. Vol. 30. P. 819-826.
71. Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a systematic review / Xiong T. et al. *Indian Pediatr*. 2012. Vol. 49(1). P. 35-41.
72. Coexpression of gene polymorphisms involved in bilirubin production and metabolism / Lin Z. et al. *Pediatrics*. 2008. Vol. 122(1). P. 156-159.
73. Conjugated hyperbilirubinemia in the neonatal intensive care unit / İpek M.S. et al. *Turk J Gastroenterol*. 2013. Vol. 24. P. 406-414.
74. Conjugated hyperbilirubinemia presenting in first fourteen days in term neonates / Chiou F.K. et al. *World J Hepatol*. 2017. Vol. 9(26). P. 1108-1114.
75. Comparison of Serum Bilirubin with Transcutaneous Bilirubinometry in Late Preterm and Term Newborn / Nahar N. et al. *Mymensingh Med J*. 2017. Vol. 26(3). P. 621-627.
76. Cord blood -fetoprotein as a predictive index for indirect hyperbilirubinemia in term neonates / Zahedpasha Y. et. al. *Caspian J Intern Med*. 2011. Vol. 2(4). P. 326-330.
77. Correlation of UGT1A1 TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns-early presentation of Gilbert's syndrome / Žaja O. et al. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2014. Vol. 27(8). P. 844-850.
78. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice / Apaydin K. et al. *Pediatrics International*. 2012. 54. P. 801-805.
79. Dalili H., Sheikhi M., Shariat M. Effects of baby massage on neonatal jaundice in healthy Iranian infants: A pilot study. *Infant Behav Dev*. 2016. Vol. 42. P. 22-26.
80. Deshmukh J., Deshmukh M., Patole S. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. Vol. 31. P. 1-10. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369520>
81. Fluid supplementation in Hyperbilirubinemia / Saini S. et al. *Indian J Pediatr*. 2011. Vol. 78(9). P. 1096-1099.

82. Genetic factors in the occurrence of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia / Sun L.L. et al. *Pediatr Res*. 2012. Vol. 14(4). P. 256-259.
83. Gottesman L.E., Del Vecchio M.T., Aronoff S.C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015. Vol. 15. P. 192-198.
84. Growth Factor in a Preterm Infant with Kernicterus Cerebellar Axon/Myelin Loss, Angiogenic Sprouting, and Neuronal Increase of Vascular Endothelial / Maria A. et. al. *J Child Neurol*. 2011. Vol. 27(5). P. 615-624.
85. 211G to A variation of UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and neonatal breastfeeding jaundice / Chou H.C. et al. *Pediatr. Res*. 2011. Vol. 69. P. 170-174.
86. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia / Lai N.M. et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. P. 1-8. DOI: 10.1002/14651858.CD011891.pub2
87. Fujiwara R., Maruo Y., Chen S. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015. Vol. 289 (1). P. 124-132.
88. Funda T., Kumral A., Duman N. Breast Milk Jaundice: Effect of Bacteria Present in Breast Milk and Infant Feces. *JPGN*. 2013. Vol. 56. P. 328-332.
89. Hansen T.W. Treatment of jaundice in the newborn infant--"many roads to Rome". *Indian Pediatr*. 2010. Vol. 47(5). P. 396-397.
90. Heydarian F, Majdi M. Severe neonatal hyperbilirubinemia; causes and contributing factors leading to exchangetransfusion at Ghaem Hospital in Mashhad. *Acta Med Iran*. 2010. Vol. 48(6). P. 399-402.
91. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates / Sherbiny H.S. et al. *Paediatr Int Child Health*. 2016. Vol. 36(2). P. 127-133.
92. Hiroko S., Toshihiki U., Kentaro T. Association of breast-fed neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 polymorphisms: 211G4A (G71R) mutation becomes a risk factor under inadequate feeding. *Journal of Human Genetics*. 2013. Vol. 58. P. 7-10. DOI: 10.1038/jhg.2012.116
93. Hoppenot C., Emmet G.A. Neonatal bilirubin triage with transcutaneous meters: when is a blood draw necessary? *Hospital Pediat.r* 2012. 2. P. 215-220.

94. Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old / Chen H.T. et al. *J Chin Med Assoc.* 2011. Vol. 74. P. 159-163.
95. Inhibitory effect of 5 β -pregnane-3 α ,20 β -diol on transcriptional activity and enzyme activity of human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. / Ota Y. et al. *Pediatr Res.* 2011. Vol. 70(5). P. 453-457.
96. In vitro inhibition of heme oxygenase isoenzymes by metalloporphyrins / Stevenson D.K. et al. *J Perinatol.* 2011. Vol. 1. P. 35-41. DOI: 10.1038/jp.2010.173
97. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis / C. Dani et al. *Italian Journal of Pediatrics.* 2015. 41 P. 69 DOI 10.1186/s13052-015-0178.7.
98. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinemia of newborn infants \geq 35 weeks' gestational age / Zecca E. et al. *Italian Journal of Pediatrics.* 2014. Vol. 40. P.11. DOI:10.1186/1824-7288-40-11
99. Jangaard K. A. Outcomes in a Population of Healthy Term and Near-Term Infants With Serum Bilirubin Levels of \geq 325 μ mol/L (\geq 19 mg/dL) Who Were Born in Nova Scotia, Canada, Between 1994 and 2000. *Pediatrics.* 2008. Vol. 122(1). P. 119-124.
100. Jaundice: Newborn to Age 2 Months / Debra H. Et al. *Pediatrics in Review.* 2017. Vol. 38. P. 499-508. DOI: 10.1542/pir.2015-0132
101. Jaundice of newborn, clinical and anamnestical character / O. M. Horlenko, N. Y. Kisko, A. O. Yankovska, B. M. Halay // *The 3rd Congress of the European Academy of Paediatric Societies: abstracts*, October 23-26, 2010. – Copenhagen, 2010. – P. 766.
102. Kianmehr M., Moslem A., Basiri Moghadam K. The effect of massage on serum bilirubin levels in term neonates with hyperbilirubinemia undergoing phototherapy. *NAUTILUS.* 2014. 128. P. 36-41.
103. Kilic I., Koseler A., Atalay E. Screening for G71R mutation of the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene in neonates with pathologic and prolonged hyperbilirubinemia in Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010. Vol. 48(8). P. 504-508.
104. Kosarat S., Khuwuthyakorn V. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in term newborns. *J Med Assoc Thai.* 2013. Vol. 96(2). P. 172-177.

105. Kumar P., Chawla D., Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Vol. 7(12). DOI: 10.1002/14651858.CD007969.pub2
106. Li C.Y., Song N.Y., Yin S.K. Bilirubin enhances neuronal excitability by increasing glutamatergic transmission in the rat lateral superior olive. *Toxicology*. 2011. Vol. 284. P. 19-25.
107. Malla T., Singh S., Poudyal P. A Prospective Study on Exchange Transfusion in Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia-in a Tertiary Care Hospital, Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2015. Vol. 13(50). P. 102-108.
108. Mahé E. Neonatal blue-light phototherapy does not increase nevus count in 9-year-old children. *Pediatrics*. 2009. Vol. 123(5). P. 896-900.
109. Maimburg R.D., Bech B.H. Obstetric outcome in Danish children with validated diagnosis of kernicterus. *Acta Obstet gynecol Scand*. 2009. Vol. 88 (9). P. 1011-1016.
110. Maimburg R.D., Bech B.H. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics*. 2010. Vol. 126 (5). P. 872-878.
111. Maisels M.J., Bhutani V.K., Bogen D. Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq or = 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. P. 1193-1198.
112. Management of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Is a new radiometer applicable for all wavelengths and light source types / Kuboi T. et al. *Pediatr Int*. 2011. Vol. 15. P. 137-140.
113. Mozhan S., Rashtian P., Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012. Vol. 16(7). P. 487-490.
114. Nagao Y., Ohsawa M., Kobayasaki T. Correlation between unconjugated bilirubin and total cholesterol in the sera of 1-month-old infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2010. Vol. 46(12). P. 709-713.
115. Najati N., Gharebagi M., Mortazavi F. Underlying etiologies of prolonged icterus in neonates. *Pac J Biol Sci*. 2010. Vol. 13(14). P. 711-714.

116. Narasimhappa M., Kumar P., Sundaram V. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatrics International*. 2010. Vol. 52. P. 769-772.
117. Neonatal Hyperbilirubinemia in a Turkish Cohort: Association of Vitamin B12 / Nilgun E. et al. *J Clin Med Res*. 2015. Vol. 7(7). P. 556-559.
118. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders / Croen L.A. et al. *Pediatrics*. 2005. Vol. 115(2). P. 135-140.
119. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence / Long J. et al. *Acta Paediatr*. 2011. Vol. 100(7). P. 966-971.
120. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development / Maimburg R.D. et al. *Pediatrics*. 2010. Vol. 126(5). P. 872-878.
121. Neonatal Hyperbilirubinemia in a Turkish Cohort: Association of Vitamin B12 / Eroglu N. et al. *J Clin Med Res*. 2015. Vol. 7(7). P. 556-559.
122. Neonates with sickle cell disease are vulnerable to blue light phototherapy-induced oxidative stress and proinflammatory cytokine elevations / Chaudhari H. et al. *Med Hypotheses*. 2016. Vol. 96. P. 78-82.
123. Newman N.B., Vittinghoff, E., McCulloch E.C. Efficacy of Phototherapy for Newborns with Hyperbilirubinemia: A Cautionary Example of an Instrumental Variable Analysis. *Med Decis Making*. 2012. Vol. 32(1). P. 83-92.
112. Numbers Needed to Treat With Phototherapy According to American Academy of Pediatrics Guidelines / Thomas N. et al. *Pediatrics*. 2009. Vol. 123(5). P. 1352-1359.
124. Palmela I., Cardoso F.L. Elevated levels of bilirubin and long-term exposure impair human brain microvascular endothelial cell integrity. *Curr Neurovasc Res*. 2011. Vol. 8(2). P. 153-169.
125. Panburana J., Boonkasidach S., Rearkyai S. Accuracy of transcutaneous bilirubinometry compare to total serum bilirubin measurement. *J Med Assoc Thai*. 2010. Vol. 93(2). P.81-86.

126. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review / Rangel S.J. et al. *J Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47. P. 225-240.
127. Paul S.P., Barnden J., Adams H.L. Objective Assessment of Stool Color in Neonates with Prolonged Jaundice. *Indian J Pediatr.* 2017. Vol. 84(5). P. 415-416.
128. Paul S.P. Prolonged jaundice in neonates: should urine culture be done? *Arch Dis Child.* 2012. Vol. 97(7):675. DOI:10.1136/archdischild-2012-301830
129. Preer G., Phillip B.L. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Disease Child Fetal Neonatal Edition.* 2011. Vol. 96(6). P. 461-466.
130. Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicaemia / Khalil S. et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. Vol. 54. P. 218-222.
131. Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations / Horsfall L.J. et al. *Ann Hum Genet.* 2011. Vol. 75. P. 236-246.
132. Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin / Vaz R. et al. *Experimental Neurology.* 2011. Vol. 229. P. 381-390.
133. Prolonged unconjugated hyperbilirubinaemia associated with the haemoxygenase-1 gene promoter polymorphism / Bozkaya O.G. et al. *Acta Paediatrica.* 2010. Vol. 99. P. 679-683.
134. Prolonged jaundice in newborns is associated with low antioxidant capacity in breast milk / Nurdan U. et al. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2010. Vol. 70. P. 433-437.
135. Prospective Validation of a Novel Strategy for Assessing Risk of Significant Hyperbilirubinemia / Goncalves A. et al. *Pediatrics.* 2011. Vol. 1(127). P. 126-131.
136. Prospective randomized controlled study comparing low-cost LED and conventional phototherapy for treatment of neonatal hyperbilirubinemia / Colindres J. et al. *J Trop Pediatr.* 2012. Vol. 58(3). P. 178-183.
137. Rationalized assessment of prolonged jaundice is safe and cost-effective / Rodie M.E. et al. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012. 57(3). P.144-147.

138. Relation between Urinary Tract Infection and Neonatal Icterus / Hosseininejad M. et al. *Iranian Journal of Pediatric Society*. 2010. Vol. 2(2). P. 75-78.
139. Risk of hyperbilirubinemia in breastfed infants / Chang P.F. et al. *J Pediatr*. 2011. Vol. 159. P. 561-565.
140. Role of multidrug resistance-associated protein-1 expression in the in vitro susceptibility of rat nerve cell to unconjugated bilirubin / Falcao A.S. et al. *Neuroscience*. 2007. Vol. 144(3). P. 878-888.
141. Roumeliotis N., Dix D., Lipson A. Vitamin B (12) deficiency in infants secondary to maternal causes. *CMAJ*. 2012. Vol. 184(14). P.1593-1598.
142. Saluja S. Auditory neuropathy spectrum disorders in late preterm and term infants with severe jaundice. *Int J Pediatr Otorhinology*. 2010. Vol. 74(11). P. 1292-1297.
143. Serum interleukin-8 in children with biliary atresia, relationship with disease stage and biochemical parameters / Honsawek S. et. al. *Pediatr Surg Int*. 2005. Vol. 21. P. 73-77.
144. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia / Manganaro R. et al. *Early Human Development*. 2008. Vol. 84. P.487-490.
145. Shahian M., Rashtian P., Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Int J Infect Dis*. 2012. Vol. 16. P. 487-490.
146. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces / Martin V. et al. *J Hum Lact*. 2012. Vol. 28. P. 36-44.
147. Soldi A., Tonetto P., Varalda A. Neonatal jaundice and human milk. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011. Vol. 24 (10). P. 85-87.
148. Stevenson K.D., Wong J.R. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010. 15 (3). P. 164-168.
149. Suksumen N., Pirunnet T., Chamnanvanakij S. Prevalence of significant weight loss and hypernatremia in breast feeding jaundice infants readmitted to Phramongkutklo Hospital within 1 month of age. *J Med Assoc Thai*. 2010. 93 (6). P.186-190.
150. Taurine protects against bilirubin-induced neurotoxicity in vitro / Zhang B. et al. *Brain Res*. 2010. Vol. 1320. P. 159-167.

151. Transcutaneous Bilirubinometry in Jaundiced Neonates: A Randomized Controlled Trial / Esker-Jonker B. et al. *Pediatrics*. 2016. Vol. 138(6). URL: <http://pediatrics.aapublications.org/content/138/6/e20162414>.
152. Tridente A., De Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2012. Vol. 101(5). P. 458-465.
153. The Effect of Clofibrate on Hyperbilirubinemia of Term Neonates / Morteza H. et al. *Acta Medica Iranica*. 2012. Vol. 50(1). P. 21-25.
154. The umbilical cord alpha-fetoprotein levels for predicting hyperbilirubinemia in term neonates / Kuzdan C. et al. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014. Vol. 27(3). P. 265-269.
155. Todaro G.J., Fryling C., De Larco J.E. Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors. *Pediatr Res*. 2009. Vol. 66. P. 218-221.
156. Uchida Y., Morimoto Y., Chiike T. Phototherapy with blue and green mixed-light is as effective against unconjugated jaundice as blue light and reduces oxidative stress in the Gunn rat model. *Early Hum Dev*. 2015. Vol. 91(7). P. 381-385.
157. UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia / Skierka J.M. et al. *J Pediatr*. 2013. Vol. 162. P. 1146-1152.
158. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns / Hamza S. et al. *N Am J Med Sci*. 2011. Vol. 3(12). P. 544-547.
159. Watchko J.F., Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010. Vol. 15. P. 169-175.
160. Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates / Chang R.J. et al. *Pediatr. Neonatol*. 2012. Vol. 53. P. 41-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.11.008>
161. Xiong T., Qu Y., Cambier S. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr*. 2011. Vol. 170. P. 1247-1255.

Додаток А

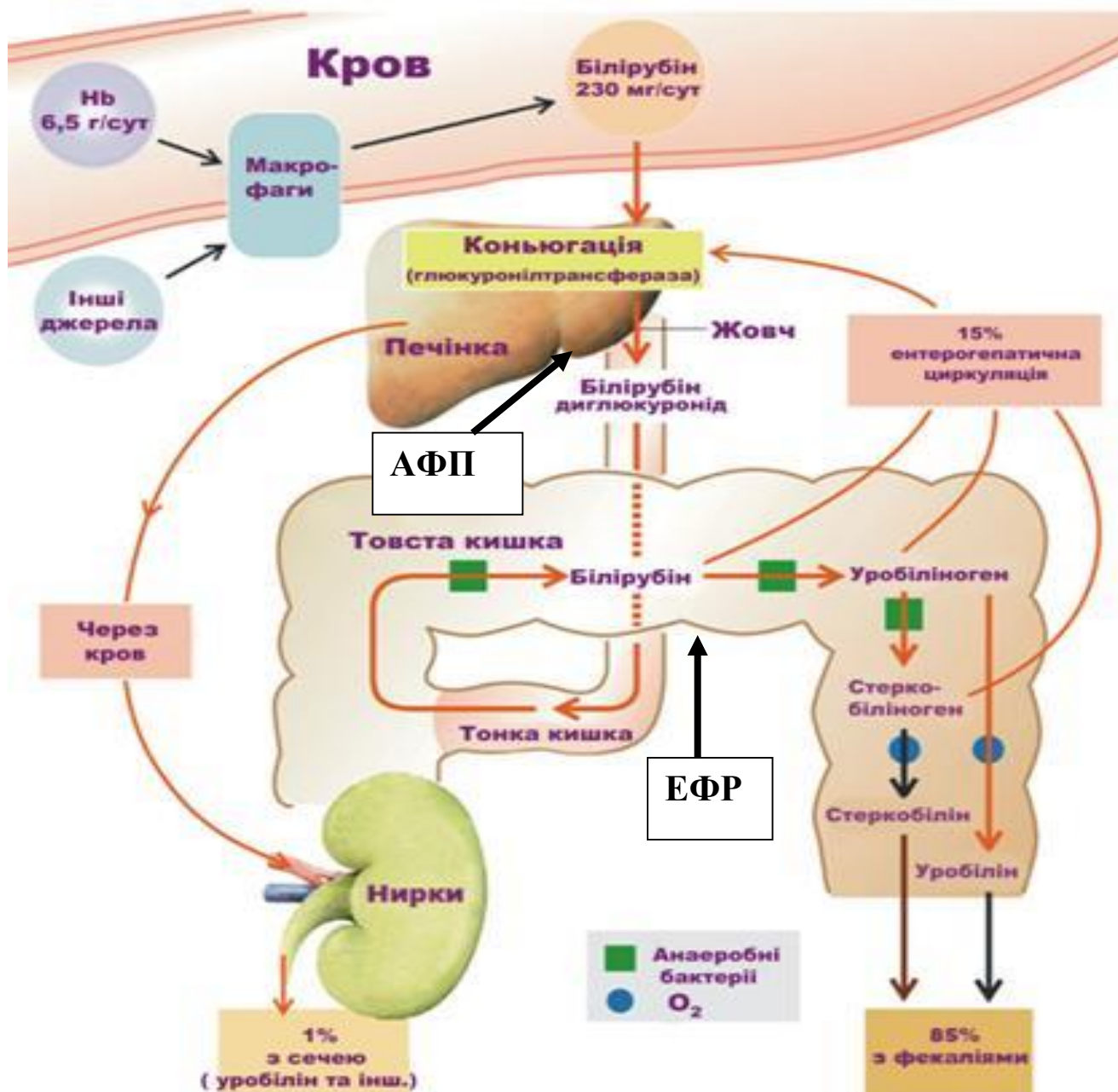


Схема патогенезу затяжної жовтяниці новонароджених

Список публікацій за темою дисертації:

1. Яблонь О.С., Рогожа О.Г. Сучасний погляд на жовтяницю від материнського молока. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011. Т. I, № 1. С. 124-126.
- Яблонь О.С., Мазур О.Г. Генний поліморфізм G211A гену UGT1A1 та пролонгована неонатальна жовтяниця. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI, №2(20). С.41-44.
3. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Альфа-фетопротеїн у новонароджених дітей із зтяжними жовтяницями. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI, №4(22). С. 23-26.
4. Яблонь О.С., Мазур О.Г. Епідермальний фактор росту у новонароджених дітей із зтяжними жовтяницями. *Перинатологія и педиатрия*. 2016. №4(68). С. 60-62.
Яблонь О.С., Мазур О.Г. Эпидермальний фактор роста и альфа-фетопротеин у новорожденных детей с зтяжними желтухами. *Педиатрия. Восточная Европа*.
6. Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазур О.Г. Особливості перебігу зтяжних жовтяниць новонароджених та можливості їх медикаментозної корекції. *Современная педиатрия*. 2017. №1(81). С. 46-51.
7. Патент № 117958, Україна, МПК А61N 5/06 (2017.01) Спосіб лікування зтяжних жовтяниць новонароджених / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори.- № u201701772; заявл. 24.02.2017; опубл. 10.07.2017, бюл. № 13.
8. Рогожа О.Г. До проблеми зтяжних неонатальних жовтяниць. III Міжнародна наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 квітня 2012 р.: тези доп., м. Вінниця, 2012. С. 94-95.
9. Мазур О.Г. Ефективність лікування гіпербілірубінемій новонароджених використовуючи фототерапію. IV Міжнародна наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 травня 2013 р.: тези доп., м. Вінниця, 2013. С. 56.

10. Мазур О.Г. Застосування транскутанної білірубінометрії у дітей із затяжними гіпербілірубінеміями. Міждисциплінарні підходи до діагностики до діагностики та лікування дитячих хвороб. II Всеукраїнська студ. наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р.: тези доп., м. Київ, 2013. С. 60-61.
11. Мазур О.Г. Особливості перебігу пролонгованих жовтяниць у доношених новонароджених та можливості медикаментозної корекції. «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини»: V Міжнародна наук.-практ. конф. Молодих вчених 15-16 травня 2014 р.: тези доп. м. Вінниця, 2014. С. 72-73.
12. Мазур О.Г. Вплив епідермального фактору росту на розвиток затяжних жовтяниць новонароджених. Перший крок в науку-2017. XIV Міжнародна наук. конф. студентів та молодих вчених 26-28 квітня 2017 р.: тези доп. м. Вінниця, 2017. С. 279.

Додаток В

Апробація результатів дисертації:

1. III Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (м. Вінниця, 17-18 квітня 2012 р.)
2. IV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (м. Вінниця, 17-18 травня 2013 р.)
3. Науково-практична конференція «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні» (м. Київ, 29-30 вересня 2016 р.)
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 11-12 травня 2017 р.)
5. XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2017» (м. Вінниця, 26-28 квітня 2017 р.)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Визначення альфа-фетопротейну у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями».
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О.С., Мазур О.Г., 2016 р.
3. Джерело інформації: Альфа-фетопротейн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2016.- №4(22).- С. 23-25.
4. Де впроваджено: В.У. "Минималне обсерваторне дослідження дітей з затяжними жовтяницями" Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
5. Строки впровадження: 01.2017 - 02.2017
6. Загальна кількість спостережень: 16
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: 15
 - невизначені: 1
 - негативні: 0
8. Ефективність впровадження: 94%

9. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження: Зав. кафедрою педіатрії та неонатології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

" 14 " 03 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Визначення альфа-фетопроतेїну у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О.С., Мазур О.Г., 2016 р.*
3. Джерело інформації: *Альфа-фетопротеїн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2016.- №4(22).- С. 23-25.*
4. Де впроваджено: *Обласна дитяча клініка лікарів педіатрів*
5. Строки впровадження: *30.03.17 - 03.04.17*
6. Загальна кількість спостережень: *18*
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: *17*
 - невизначені: *1*
 - негативні: *0*
8. Ефективність впровадження: *99%*
9. Зауваження та пропозиції: *-*

Відповідальний за впровадження:

проф. Ріг О.О., Ріг

" 30 " 03 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Визначення альфа-фетопротейну у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О.С., Мазур О.Г., 2016 р.*
3. Джерело інформації: *Альфа-фетопротейн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2016.- №4(22).- С. 23-25.*
4. Де впроваджено: *Амбулаторне відділення перинатального центру м. Боянське*
5. Строки впровадження: *01.12.16 - 02.02.17*
6. Загальна кількість спостережень: *20*
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: *18*
 - невизначені: *2*
 - негативні: *0*
8. Ефективність впровадження: *90%*
9. Зауваження та пропозиції: *—*

Відповідальний за впровадження:

Меромань О.С.
" 06 " 04 2017 р.

