

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В последние годы увеличилось число детей с неонатальной желтухой, в связи с этим она представляет важную диагностическую и терапевтическую проблему.

Желтуха новорожденных – это общий симптом большого количества заболеваний в периоде новорожденности, в основе которого лежит нарушение метаболизма билирубина. Основным отличительным признаком является желтушность кожных покровов. Интенсивность желтухи зависит от уровня билирубина и меняется с повышением концентрации непрямого билирубина от светло – лимонного до интенсивно шафранового. В первую очередь желтушное окрашивание появляется на склерах и слизистой твердого неба, так как в этой ткани содержится большое количество эластина, обладающего особым сродством к билирубину, а лишь затем на коже. У доношенных новорожденных видимая желтуха развивается при уровне билирубина около 75 – 85 мкмоль/л, а у недоношенных и маловесных к сроку гестации - 95 – 120 мкмоль/л, что связано с меньшей толщиной выраженности подкожно- жировой клетчатки.

Интенсивное нарастание содержания билирубина, если не принимать меры по его снижению, очень скоро приводит к его чрезмерному накоплению и появлению у ребенка резко выраженной желтухи с симптомами билирубиновой интоксикации. Опасность повреждения центральной нервной системы в виде билирубиновой интоксикации (ядерной желтухи) появляется по данным литературы при повышении уровня непрямого билирубина у доношенного ребенка выше 300 – 340 мкмоль/л, у недоношенных более 170 – 204 мкмоль/л [1, 2].

В раннем неонатальном периоде билирубинемия развивается у 60% доношенных и у 80% недоношенных младенцев. При достижении высоких уровней гипербилирубинемии существует опасность поражения центральной нервной системы в виде билирубиновой энцефалопатии, формирования нарушений слуха и других осложнений течения неонатального периода и последующего развития ребенка. Исходя из этого, изучение заболеваемости новорожденных неонатальной желтухой, особенностей клинической и лабораторной манифестации, а также эффективности современных основных методов диагностики и лечения является актуальной задачей практического здравоохранения [3].

Материалы и методы исследования

Изучено состояние здоровья 39 детей, находившихся в педиатрическом отделении для новорожденных детей ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом неонатальная желтуха в комплексном лечении которых использовалась урсодеоксихолевая кислота. В группу сравнения вошло 14 младенцев, которым в комплексном лечении неонатальной желтухи урсодеоксихолевая кислота не назначалась. Изучено течение неонатального периода обследованных младенцев. Проведено исследование гематологических показателей периферической крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и лейкоцитарной формулы и биохимических показателей крови с определением общего и прямого билирубина. Изучен акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных новорожденных.

При обследовании детей использовались клинический, инструментальный, лабораторный методы исследования.

Клинический метод включал особенности течения неонатального периода, оценку по шкале Апгар, антропометрические показатели при рождении, оценка степени зрелости, данные общесоматического статуса, структура заболеваемости.

Лабораторный метод, включающий исследования гематологических показателей периферической крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, гематокрита проводился с использованием автоматического гематологического анализатора Pentra -60, АВХ, Франция.

Инструментальный метод исследования, включающий рентгенографию органов грудной клетки, проводили на Rg - аппарате APPELIN, Франция, эхокардиографическое исследование - на Hp Sonas - 2500, ELECTRIC, США. Ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости проводили на аппарате VALUSON 730, Ceneral Electric, США.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Для непрерывных величин произведен расчет выборочной средней и стандартного отклонения (σ).

Результаты и обсуждение

В комплексном лечении неонатальных желтух применяется фототерапия, инфузионная терапия, а также с целью снятия холестаза препараты урсодеоксихолевой кислоты. Урсодеоксихолевую кислоту в комплексном лечении неонатальной желтухи получали 39 младенцев основной группы. Гестационный возраст детей в основной группе составил $38,33 \pm 0,18$ недель беременности, средняя масса тела при рождении была $3115,13 \pm 91,58$ г, длина тела – $50,24 \pm 0,49$ см, окружность головы – $34,08 \pm 0,26$ см, окружность груди – $32,87 \pm 0,34$ см. Доношенных младенцев было 30 (76,92%), недоношенных с I степенью – 9 (23,08%) (таблица 1).

В группу сравнения вошло 14 младенцев, находившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в педиатрическом отделении для новорожденных детей, которым в комплексном лечении неонатальной желтухи урсодеооксиоловую кислоту не назначали. Гестационный возраст детей данной группы составил $36,36 \pm 0,34$ недель беременности, средняя масса тела при рождении была $2487,14 \pm 51,80$ г, длина тела – $46,29 \pm 0,74$ см, окружность головы – $32,25 \pm 0,41$ см, окружность груди – $30,54 \pm 0,42$ см. Недоношенных младенцев с I степенью было 10, со II степенью - 2, доношенных – 2 (таблица 1).

Таблица 1 – Срок гестации и антропометрические показатели у обследованных детей

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=14)
1	2	3
Гестационный возраст (нед)	$38,33 \pm 0,18$ P2-3<0,001	$36,36 \pm 0,34$
Масса тела при рождении (гр)	$3115,13 \pm 91,58$ P2-3<0,001	$2487,14 \pm 51,80$
Длина тела при рождении (см)	$50,24 \pm 0,49$ P2-3<0,001	$46,29 \pm 0,74$
Окружность головы (см)	$34,08 \pm 0,26$ P2-3<0,001	$32,25 \pm 0,41$
Окружность груди (см)	$32,87 \pm 0,34$ P2-3<0,001	$30,54 \pm 0,42$
Доношенные младенцы (%)	$76,92 \pm 6,75$ P2-3<0,001	$14,29 \pm 9,35$
Недоношенные младенцы (%)	$23,08 \pm 6,75$ P2-3<0,001	$85,71 \pm 9,35$

В основной группе от первой беременности родился каждый второй младенец (51,28%), от третьей и более – каждый третий (35,90%), от второй беременности – 12,82% детей. Каждый второй ребенок родился от первых родов (56,41%), от вторых родов – 28,21% младенцев, от третьих и более – 15,38% детей. Через естественные родовые пути родилось большинство младенцев (69,23%), путем операции кесарево сечения – 30,77% детей.

В группе сравнения от первой беременности родилось 7 младенцев, от второй беременности – 2 детей от третьей и более – 5. От первых родов родилось 10 детей, от вторых родов – 2 младенца, от третьих и более – 2 ребенка. Через естественные родовые пути родилось 8 младенцев, путем операции кесарево сечения – 6 детей.

При анализе особенностей течения неонатального периода в основной группе и группе сравнения были изучены структура заболеваний и патологических симптомов. Основным заболеванием в основной группе и группе сравнения являлась неонатальная желтуха, которая отмечалась по 87,18% и 100,0%, соответственно. Церебральная ишемия головного мозга регистрировалась по 79,49% и 78,57% случаев, соответственно.

Одним из наиболее частых осложнений основного заболевания у детей основной группы и группы сравнения являлись транзиторная ишемия миокарда (по 61,54% и 92,86%, соответственно) и синдром эндогенной интоксикации (по 43,59% и 78,57%, соответственно).

Среди сопутствующей патологии острая респираторно-вирусная инфекция отмечалась у каждого второго ребенка (53,85%) в основной группе и во всех детей (100,0%) в группе сравнения. У каждого третьего младенца (33,33%) диагностировалась дополнительная хорда левого желудочка в основной группе и 7,14% - в группе сравнения. Врожденный порок сердца отмечался у 28,21% детей основной группы и у 7,14% младенцев группы сравнения. Ангиопатия сетчатки отмечалась у 17,86% случаев в основной группе, в группе сравнения - в 21,43% случаев. Каждый пятый младенец (23,08%) был недоношенным в основной группе, в группе сравнения – большинство детей (85,71%). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Особенности течения неонатального периода у детей основной группы и группы сравнения

Патология	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=14)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
Основной клинический диагноз:				
Неонатальная желтуха	34	87,18±5,35 P3-5<0,05	14	100,00±0,00
Церебральная ишемия головного мозга	31	79,49±6,47	11	78,57±10,97
Энцефалопатия новорожденного	9	23,08±6,75	2	14,29±9,35
Изоиммунизация по АВО- системе	4	10,26±4,86	-	-
РДС (РАЛ)	4	10,26±4,86	3	21,43±10,97
Болезнь геалиновых мембран	2	5,13±3,53	-	-
Осложнения клинического диагноза:				
Транзиторная ишемия миокарда	24	61,54±7,79 P3-5<0,01	13	92,86±6,88
Синдром эндогенной интоксикации	17	43,59±7,94 P3-5<0,05	11	78,57±10,97
Отечный синдром	8	20,51±6,47 P3-5<0,01	9	64,29±12,81
Дыхательная недостаточность	1	2,56±2,53	1	7,14±6,88
Сопутствующий диагноз:				
ОРВИ	21	53,85±6,75 P3-5<0,001	14	100,00±0,00
Дополнительная хорда левого желудочка	13	33,33±7,55 P3-5<0,05	1	7,14±6,88
ВПС	11	28,21±7,21 P3-5<0,05	1	7,14±6,88

Продолжение таблицы 2				
1	2	3	4	5
Недоношенность I ст.	9	23,08±6,75 P3-5<0,01	10	71,43±12,07
Недоношенность II ст.	-	-	2	14,29±9,35
Малый к сроку гестации	9	23,08±6,75	7	50,00±13,36
Ангиопатия сетчатки	9	17,86±7,24	3	21,43±10,97
ДМШ	9	23,08±6,75	1	7,14±6,88
ДМЖП	2	5,13±3,53	-	-
Полицитемический синдром	4	7,14±4,87	-	-
Морфофункциональная незрелость	3	7,69±4,27	-	-
Токсическая эритема	1	2,56±2,53	1	7,14±6,88
Порез ЖКТ	1	2,56±2,53	-	-

Урсодеоксихоловая кислота использовалась в комплексном лечении неонатальной желтухи. У младенцев основной группы желтуха появлялась в среднем на 3,00±0,18 (1-7) сутки жизни и исчезала на 18,46±0,80 сутки, у детей группы сравнения – на 3,07±0,17 (2-4) сутки и 13,29±1,07 (7-22) сутки, соответственно. Длительность желтухи в среднем составила 15,44±0,80 (8-31) суток в основной группе детей, в группе сравнения – 10,21±1,04 (4-18) суток.

Урсодеоксихоловую кислоту назначали новорожденным основной группы при среднем показателе общего билирубина 237,13±11,93 мкмоль/л (123-395 мкмоль/л) и прямого билирубина 11,96±1,19 мкмоль/л (2-27 мкмоль/л) на 10,31±0,68 сутки жизни и отменяли на 18,87±0,82 сутки. Средняя доза урсодеоксихоловой кислоты составила 0,06±0,001 г/сут (15-20 мг/кг/сут) и назначалась в среднем 8,62±0,49 суток (от 3 до 16). Средняя суммарная доза полученного младенцами препарата составила 0,49±0,03 г/сут (от 0,18 до 0,96). Обследованные дети получали инфузионную терапию на 3,81±0,35 сутки жизни (1-10), отменялась инфузионная терапия на 8,78±0,50 (1-14) сутки жизни. Длительность инфузионной терапии в среднем составила 6,27±0,54 (2-14) суток. Фототерапия обследованным детям назначалась на 3,97±0,31 (2-10) сутки жизни и отменялась на 6,97±0,39 (3-13) сутки жизни.

Комплексное лечение неонатальной желтухи детям группы сравнения проводили при среднем показателе общего билирубина 261,07±17,98 мкмоль/л (156-350 мкмоль/л) и прямого билирубина 15,75±1,49 мкмоль/л (12-22 мкмоль/л). Младенцы группы сравнения получали инфузионную терапию на 3,57±0,32 сутки жизни (2-60) и отменялась инфузионная терапия на 9,57±0,73 (6-15) сутки жизни. Длительность инфузионной терапии в среднем составила 6,79±0,75 (3-11) суток. Фототерапия младенцам группы сравнения проводилась на 4,43±0,34 (3-7) сутки жизни и отменялась на 6,36±0,55 (3-13) сутки жизни.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика результатов комплексного лечения неонатальной желтухи в основной группе детей и в группе сравнения

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=14)
1	2	3
Комплексное лечение при общем билирубине (мкмоль/л)	237,13±11,93	261,07±17,98
Комплексное лечение при прямом билирубине (мкмоль/л)	11,96±1,19	15,75±1,49 P3-2<0,05
Появление желтухи (сут.)	3,00±0,18	3,07±0,17
Исчезновение желтухи (сут.)	18,49±0,80 P2-3<0,001	13,29±1,07
Длительность желтухи (сут.)	15,44±0,80 P2-3<0,001	10,21±1,04
Назначение инфузионной терапии (сут.)	3,81±0,35	3,57±0,32
Отмена инфузионной терапии (сут.)	8,78±0,50	9,57±0,73
Длительность инфузионной терапии (сут.)	6,27±0,54	6,79±0,75
Назначение фототерапии (сут.)	3,97±0,31	4,43±0,34
Отмена фототерапии (сут.)	6,97±0,39	6,36±0,55

Были определены гематологические показатели периферической крови и биохимические показатели крови до назначения урсодексихоловой кислоты и после ее отмены в основной группе детей и в группе сравнения. Данные представлены в таблицах 4 и 5.

При анализе гематологических показателей периферической крови отмечалось достоверное физиологическое снижение показателей гемоглобина, эритроцитов, гематокрита в обеих группах (таблица 4). Достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов в обеих группах было обусловлено проводимой антибактериальной терапией.

Таблица 4 – Гематологические показатели периферической крови в основной группе и группе сравнения

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=14)	
	До назначения урсодексихоловой кислоты	После отмены урсодексихоловой кислоты	До назначения комплексного лечения	После отмены комплексного лечения
1	2	3	4	5
Эритроциты (×10 ¹² /л)	6,37±0,15 P2-3<0,05	4,53±0,11	5,30±0,18 P4-5<0,05	4,87±0,19
Гемоглобин (г/л)	168,38±4,69 P2-3<0,01 P2-4<0,05	149,33±3,46 P3-5<0,05	186,77±5,52	166,64±5,89
Гематокрит (%)	48,23±1,37 P2-3<0,01	42,49±1,15	50,73±1,56	44,72±2,10

Эозинофилы (%)	3,97±0,41	5,20±0,54	4,69±0,78	4,64±0,83
----------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,78±0,55	3,20±0,29	4,31±0,40	4,21±0,42
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	32,70±2,06 P2-3<0,05	25,40±2,26	42,38±3,33 P4-5<0,001	21,07±3,27
Лимфоциты (%)	49,16±1,91	56,30±2,67	39,00±3,67 P4-5<0,001	61,36±3,85
Моноциты (%)	10,16±0,87 P2-3<0,05	7,57±0,77	10,08±1,47	8,86±1,12
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	347,65±21,96	358,17±18,74	345,54±29,57	439,29±36,36

При определении биохимических показателей крови отмечалось достоверное снижение уровня общего билирубина, что связано с эффективностью проводимой комплексной терапии неонатальной желтухи. Достоверные различия отмечались в основной группе и в группе сравнения в содержании прямого билирубина до и после проводимой комплексной терапии. Содержание общего белка, глюкозы, мочевины достоверно не отличались в основной группе детей и в группе сравнения (таблица 5).

Таблица 5 - Биохимические показатели крови в основной группе детей и в группе сравнения

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=14)	
	До назначения урсодексихолевой кислоты	После отмены урсодексихолевой кислоты	До назначения комплексного лечения	После отмены комплексного лечения
1	2	3	4	5
Общий белок (г/л)	55,26±1,06	54,86±2,07	52,64±1,52	50,91±1,44
Общий билирубин (мкмоль/л)	237,13±11,93 P2-4<0,001	126,52±11,80	261,07±17,98 P4-5<0,001	139,36±13,58
Прямой билирубин (мкмоль/л)	11,96±1,19 P2-4<0,05	13,36±1,93	15,75±1,49	12,60±2,21
Мочевина (ммоль/л)	3,21±0,38	2,28±0,32	1,65±0,22	1,58±0,30
Глюкоза (ммоль/л)	3,80±0,21	4,09±0,35	3,28±0,25	3,46±0,25

Заключение

Таким образом, из проведенных исследований установлено, что при использовании урсodeоксихоловой кислоты в комплексном лечении неонатальной желтухи общий билирубин детей основной группы снижался с $237,13 \pm 11,93$ мкмоль/л до $126,52 \pm 11,80$ мкмоль/л за $8,62 \pm 0,49$ суток приема данного препарата при средней дозе $0,06 \pm 0,001$ г/сут. На фоне проводимой комплексной терапии с урсodeоксихоловой кислотой желтуха исчезала на $18,49 \pm 0,80$ сутки жизни. Длительность инфузионной терапии составила $6,27 \pm 0,54$ суток.

В группе сравнения без использования урсodeоксихоловой кислоты общий билирубин снижался с $261,07 \pm 17,98$ мкмоль/л до $139,36 \pm 13,58$ мкмоль/л, желтуха исчезала значительно раньше на $13,29 \pm 1,07$ сутки жизни. Фототерапия в группе сравнения назначалась позже, чем в обследованной группе ($4,43 \pm 0,34$ против $3,97 \pm 0,31$ суток) и отменялась раньше ($6,36 \pm 0,55$ против $6,97 \pm 0,39$ суток). Желтуха у этой группы достоверно быстрее исчезала и ее продолжительность была достоверно меньше по сравнению с младенцами, получавшими урсodeоксихоловую кислоту.

Список использованных источников

- 1 Гамелло Т.Л. Неонатология / Т.Л. Гамелло, М.Д. Каннигам // 1998.- С.335-338.
- 2 Дементьева Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев // Лекция для врачей.- 2003 – 75 с.
- 3 Гнедько Т.В. Заболеваемость неонатальными желтухами, особенности клинического течения, диагностики и лечения у новорожденных/ Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., 14 нояб. 2008., Минск/ редкол.: К.У. Вильчук (и др).- Минск: изд. Центр БГУ, 2008.- С.134-145.

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Дивакова Т.Н., Мезян С.М.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУЭЛЕМЕНТНОЙ ГИПОАЛЛЕРГЕННОЙ СМЕСИ «ALFARE» ПРИ ВСКАРМЛИВАНИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Широкая распространенность аллергических заболеваний во многих странах мира, особенно среди детей, требует внедрения новых эффективных программ профилактики этой патологии. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что реализация атопической наследственной предрасположенности в болезнь в большинстве случаев происходит в раннем возрасте, чаще в первые три года жизни ребенка [1].