



УДК: (616-053.31:616.36-008.5)-084-08

ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЯ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ ІЗ НЕОНАТАЛЬНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ

Янковська А.О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекціями, м. Ужгород

Вступ

За даними дослідників, у кожної другої хворої дитини в періоді новонародженості спостерігається симптом жовтяниці [1, 2, 3, 9].

Особливо звертає на себе увагу зростання питомої ваги в загальній структурі цієї патології групи доношених новонароджених, оскільки, на відміну від недоношених, у цих дітей до моменту народження гепатобіліарна система має мати достатній ступінь зрілості для подолання патологічної гіпербілірубінемії [6, 7, 10].

В літературі є достатньо даних про участь мікрофлори людини в процесах біотрансформації жовчних кислот, холестерину та жовчних пігментів [5, 8, 12]. В цей же час практично відсутні дані про особливості становлення нормальної мікробної флори кишечника у новонароджених із неонатальними жовтяницями, особливо із затяжним перебігом [13, 16]. Механізм формування фізіологічної, а в більшості випадків пролонгованої жовтяниці, може бути пов'язаний із порушенням біотопу кишечника [5, 11]. Відсутність алгоритму нагляду, лікування та виписки немовлят із синдромом жовтяниці, чітких критеріїв "небезпечної", гіпербілірубінемії, призводило до необґрунтованої госпіталізації новонароджених, поліпрагмазії або до несвоечасного початку терапії. Переважна більшість дітей із неонатальними жовтяницями, особливо затяжного характеру, як правило, не потребує госпіталізації. В той же час амбулаторний нагляд за дитиною та візуальний моніторинг жовтяниці без використання будь-яких діагностичних та лікувальних заходів, сприяють більш тривалій персистенції цього токсиканту в організмі дитини [4, 14]. Поглиблене вивчення етіопатогенетичних аспектів, особливостей клініки неонатальної жовтяниці із затяжним перебігом, оптимізація профілактики та пошук альтернативних засобів для її корекції є актуальною пробле-

мою неонатології, яка має важливе практичне значення і потребує подальшого дослідження.

Мета дослідження

Вивчення поширеності, факторів ризику, особливостей клінічного перебігу пролонгованої неонатальної жовтяниці у немовлят та розробка ефективного методу корекції виявлених ендоекологічних порушень в комплексній реабілітації.

Матеріали і методи

Для досягнення мети та вирішення завдань даного дослідження проведено комплексне обстеження 432 дітей, мешканців м. Ужгорода з діагнозом неонатальної жовтяниці. Всі діти поступили на стаціонарне лікування у відділення патології новонароджених Ужгородської міської дитячої клінічної лікарні за період 2003-2009 рр., вік дітей становив від 14 до 60 днів. У результаті дослідження було сформовано 3 групи. Основним критерієм відбору був рівень ЗБС крові. Контрольну групу склали 34 дітей із рівнем ЗБС до 79 мкмоль/л, першу групу склали - 139 дітей (хлопчиків - 79, дівчаток - 60, або відповідно 56,83±4,22% і 43,17±4,22%) із рівнем ЗБС від 80 до 200 мкмоль/л, (середній рівень - 159,30±2,53 мкмоль/л), другу групу - 293 дітей (хлопчиків - 190, дівчаток - 103, або відповідно 64,85±2,79% і 35,15±2,79%) із рівнем ЗБС від 201 мкмоль/л і вище (середній рівень - 305,41±5,08 мкмоль/л). Друга група дитячого контингенту була розділена на дві підгрупи (А і В) для проведення лікування. Діти підгрупи А (n=31) отримували базове лікування згідно з протоколом (Наказ МОЗ України № 255 від 27.04.2006 р. „Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям „Жовтяниці новонароджених”), діти підгрупи В (n=32) отримували базове лікування у поєднанні з призначенням



препарату лактулози у віковій дозі. Для однорідності груп та достовірності отриманих даних виділялись групи дітей, які перебували на природному вигодовуванні.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний скринінг, лабораторні, а саме: загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові, визначення рівнів T_3 , T_4 , ТТГ та гуморального імунітету – цитокінів імуноферментним методом, мікроелементів сироватки крові, сечі та грудного молока фотометричним та атомно-абсорбційним методами, копрологічні методи; інструментальні методи – ультразвукове дослідження, ЕКГ та методи статистичного аналізу.

Результати досліджень

Основними критеріями клінічних показників були: динаміка кишечних дисфункцій

(зригування, метеоризм, частота випорожнень) та прибавка маси тіла. Біохімічними критеріями ефективності було зниження ЗСБ із врахуванням інтенсивності його зниження в різних групах, а також динаміка показників АлАТ, АсАТ, загального білка, альбумінів, імуноглобулінів, цитокінів та гормонів.

В ході роботи було проведено обстеження в динаміці у 63 дітей другої групи спостереження, які були розділені на дві групи. В другу В групу включена 31 дитина, яким проводилась корекція мікроекологічних порушень вмісту товстого кишечника лактулозою, другу А групу склали 32 дітей, яким корекція виявлених порушень мікробіоценозу не проводилась.

Динаміка клінічних проявів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту дітей під впливом лікування представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту дітей під впливом лікування

Клінічні прояви при поступленні		Друга А (n=32)		Друга В (n=31)	
		На 14 добу	При поступленні	На 14 добу	
Метеоризм	абс %	20 62,50±8,69	15 46,88±8,96	19 61,29±8,89	11 35,48±8,74 [■]
Закрепи	абс %	12 37,50±8,69	10 31,25±8,32	14 45,16±9,09	6 19,35±7,21 [■]
Зригування	абс %	4 12,50±5,94	-	3 9,68±5,40	-

Примітка:

■ – достовірність різниці результату другої В групи до та після лікування $p < 0,05$.

Результати клінічного спостереження показали позитивну динаміку в обидвох групах, однак метеоризм та закрепки в другій групі В після проведеної корекції траплялися достовірно менше ($p < 0,05$).

Маса дітей при поступленні другої А групи становила 3736,15±39,67 г, другої В групи – 3838,03±53,03 г, прибавка маси тіла склала відповідно 253,17±12,21 г та 286,18±8,41 г, при $p < 0,05$.

Вивчено вплив лікування на показники загального аналізу крові у обстежених дітей. Аналіз гемограм дітей досліджуваних груп не виявив достовірні зміни рівнів гемоглобіну та еритроцитів вони відповідають референтним змінам згідно з віковим цензом.

Динаміка біохімічних показників крові дітей груп спостереження представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників крові дітей під впливом лікування

	Друга група А (n=32)		Друга група В (n=31)	
	При поступленні	На 10 добу	При поступленні	На 10 добу
Загальний білірубін (мкмоль/л)	325,52±7,10	131,97±10,73*	330,51±15,23	103,01±9,38**
АсАТ (мккат/л)	0,29±0,01	0,28±0,01	0,29±0,02	0,24±0,01**
АлАТ (мккат/л)	0,29±0,03	0,24±0,03	0,38±0,04	0,15±0,03**
Загальний білок (г/л)	55,52±1,14	51,33±1,03*	53,88±2,98	54,21±0,95 [°]
Альбуміни (%)	49,83±2,54	48,38±2,54	47,88±2,23	49,62±0,83
α ₁ -глобуліни	10,31±0,52	9,01±0,28	8,86±0,31	8,57±0,60
α ₂ -глобуліни	11,63±0,57	9,72±0,22	10,20±0,47	10,22±0,98
β-глобуліни	11,98±0,43	10,74±0,41	9,90±0,47	11,82±1,55
γ-глобуліни	19,50±1,16	19,19±0,94	18,77±0,62	19,10±1,79
ХС (ммоль/л)	3,75±0,16	3,95±0,14	3,72±0,32	4,21±0,19*
ЛФ (нмоль/с/л)	4204,5±367,4	5878,67±718,7*	5241,57±446,95	5878,67±452,79
Креатинін (мкмоль/л)	66,38±5,74	75,25±4,88	81,6±9,19	78,42±4,22
Сечовина (ммоль/л)	3,42±0,32	3,77±0,29	3,98±0,36	3,75±0,18
Цукор (ммоль/л)	4,41±0,22	4,85±0,14	4,3±0,24	4,66±0,32

Примітка: *p<0,05 * p<0,01 * p<0,001 в межах груп
 ■ p<0,001 між групами, [°] p<0,01 між групами

Показники загального білірубину крові в динаміці на 10 добу достовірно менші в групах спостереження, однак максимальне його зниження спостерігалось в другій В групі (131,97±10,73 мкмоль/л та 103,01±9,38 мкмоль/л відповідно, p<0,05). Встановлено достовірне зниження АсАТ (0,29±0,02 мккат/л та 0,24±0,01 мккат/л) та АлАТ (0,38±0,04 мккат/л та 0,15±0,03 мккат/л) в другій В групі (p<0,05). Рівень загального білка крові в динаміці в другій В групі достовірно збільшився p<0,05 (51,86±0,57 г/л та 55,05±0,61 г/л), та в порівнянні з другою А групою показники загального білка крові підвищилися, що ще раз доводить переваги призначення препарату (p<0,05).

Нами також проводилися дослідження мінерального складу сечі та крові немовлят через місяць після проведеного курсу лікування однак динамічних змін рівнів мінералів за даними дослідження сечі немовлят не спостерігалось, простежується незначне зростання рівнів мінералів сироватки крові без ознак достовірності, тобто можна думати про покращення процесів всмоктування та асиміляції, особливо в товстому кишечнику.

Динаміка рівня гормонального фону, гуморального імунітету, цитокинового профілю у дітей групи спостереження представлена в таблиці 3.



Таблиця 3

Динаміка рівня гормонального фону, гуморального імунітету, цитокинового профілю

Показники крові	Друга група А (n=25)		Друга група В (n=25)	
	При поступленні	Через 30 днів	При поступленні	Через 30 днів
ІЛ-2 (пкг/мл) < 10	0,73±0,17	1,11±0,27	3,08±0,46	4,70±1,16
ІЛ-4 (пкг/мл) < 2	0,6±0,11	0,68±0,14	0,80±0,05	0,64±0,05
Ig E (мОд/мл) (до 12)	3,64±0,80	2,88±0,39	4,20±0,78*	2,03±0,29*
Ig G (мг/мл) (5,4-16,0)	6,99±1,95	6,98±3,68	6,28±0,06	6,57±0,76
T3 (нмоль/л) (2,5-5,8)	3,83±0,30	5,95±0,87*	4,39±0,17	8,31±1,38*
T4 (нмоль/л) (10,0-23,2)	14,20±0,66	13,08±0,41	13,46±0,23	14,78±0,42
ТТГ (мкМО/л) (0,4-4,0)	3,2±0,82	2,32±0,38	2,53±0,50	2,12±0,35

Примітка:

* - вірогідна відмінність у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$;

♦ - вірогідна відмінність у порівнянні з першою групою, $p < 0,05$.

За результатами дослідження спостерігається підвищення рівня ІЛ-2, в обох досліджуваних групах, що характеризує прозапальні можливості проведеної корекції, продукування субпопуляції Т-хелперів та якісне стимулювання типового ростового фактора клітин лімфо-міелоїдного комплексу. Враховуючи участь ІЛ-4 в розвитку кістковомозкових клітин-попередників та наглядне зниження рівня ІЛ-4 дає референтне зниження мітотичних процесів в поєднанні з іншими ростовими факторами, менш активне розмноження клітин гранулоцитарного і моноцитарного ростків диференціювання, що підтверджується даними таблиці.

Рівень Ig E має тенденцію до зниження, особливо виражено та має достовірну оцінку після проведеного лікування у дітей другої В групи. Рівень Ig G є основними імуноглобулінами сироватки, за нашими даними, варіюють з незначними відхиленнями та свідчать про стабільність процесів гуморального захисту організму проти бактерій і вірусів та їх токсинів. Презентативними є зміни гормонального фону щитоподібної залози (Т3), як в динаміці після лікування, так і між досліджу-

ваними групами, що свідчить про підтримання стійкого резерву (пулу) тиреоїдних гормонів в залежності від надходження в організм неорганічного йоду, рівень якого має тенденцію до підвищення. Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів, за нашими дослідженнями, представлені підвищенням синтезу білка, всмоктування вуглеводів у кишківнику, глюконеогенез і глікогеноліз у печінці, стимуляції синтезу холестерину та іншими позитивними ефектами. У більшості випадків виявити істинну причину порушення білірубінового обміну при затяжних неонатальних жовтяницях не завжди є можливим. Будь-яке захворювання є результатом порушеного гомеостазу, важливим фактором якого є мікрофлора організму людини, тому логічно розглядати патологію у її зв'язку із мікробіоценозом. Критеріями бактеріологічної ефективності було підвищення якісного та кількісного рівня нормофлори, зниження титру або відсутність представників УПФ, зменшення їх спектра. Критеріями ефективності копрологічних показників були мікроскопічна динаміка морфології та динаміка активності ферментів альфа-амілази та лужної фосфатази та рН



калу. Точні механізми участі представників мікрофлори організму людини та продуктів їх життєдіяльності в етіопатогенезі захворювань до кінця не встановлені, але мікроекологічні підходи до розуміння їх розвитку можуть стати відправною точкою для розробки нових методів лікування, особливо патогенетичної терапії. Аналіз результатів бактеріологічного дослідження вмісту товстого кишечника показав, що для дітей із пролонгованим перебі-

гом неонатальної жовтяниці характерні певні особливості мікробіологічних порушень, які потребують проведення корекції. Нами проведено комплексне лікування дітей із пролонгованим перебігом неонатальної жовтяниці і кишковими дисфункціями на фоні мікроекологічних порушень кишечника.

Динаміка змін запального характеру та порушень травлення й всмоктування в другій А групі була незначною і представлена в таблиці 4.

Таблиця 4

Динаміка змін запального характеру та порушень травлення і всмоктування копроскопії дітей під впливом лікування

Синдроми при поступленні		Друга А група (n=32)		Друга В група (n=31)	
		Через 30 днів	При поступленні	Через 30 днів	
Порушення травлення і всмоктування	абс %	24 75,00±7,78	19 59,38±8,82	23 74,19±7,99	14 45,16±9,08 [■]
Запальні зміни	абс %	16 50,00±8,98	13 40,63±8,82	14 45,16±9,08	9 29,03 ±8,29

Примітка: $p < 0,02$

■ - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці.

За даними мікроскопічного дослідження фекалій у другій В групі визначено значне зниження ознак порушення травлення й всмоктування із 23 (74,19±7,99%) до 14 (45,16±9,08%) дітей ($p < 0,02$), та запальних

змін із 14 (45,16±9,08%) до 9 (29,03 ±8,29%) дітей без статистичної достовірності.

Динаміку копрологічних синдромів дітей груп спостереження презентовано в таблиці 5.

Таблиця 5

Динаміка копрологічних синдромів дітей під впливом лікування

Синдроми при поступленні		Друга А група (n=32)		Друга В група (n=31)	
		На 30 добу	При поступленні	На 30 добу	
Панкреатичної недостатності	Абс %	12 37,50±8,56	11 34,38±8,40	11 35,48±8,89	6 19,35±7,10
Недостатності жовчовиділення	Абс %	3 9,38±5,15	3 9,38±5,15	3 9,68±5,31	2 6,45±4,49
Ентеральний	Абс %	7 21,88±7,31	5 15,63±6,42	9 29,03±8,15	6 19,35±7,10
Ілеоцекальний	Абс %	3 9,38±5,15	3 9,38±5,15	1 3,23±3,17	1 3,23±3,17

Примітка: $p < 0,02$

■ - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці.



Аналіз динаміки копрологічних синдромів показав достовірне збільшення дітей із нормальними показниками копрограми в групі дітей, яким проводилась корекція, із

7 (22,58±7,51%) до 16 (51,61±9,12%) дітей, $p < 0,02$.

Динаміка змін при мікроскопічному дослідженні фекалій наведена в таблиці 6.

Таблиця 6

Динаміка морфологічних складових калу дітей під впливом лікування

Елементи копроскопії при поступленні		Друга А (n=32)		Друга В (n=31)	
		На 30 добу	При поступленні	На 30 добу	При поступленні
Крохмаль	абс %	16 50,00±8,98	11 34,38±8,53	18 58,06±9,00	9 29,03±8,29 [■]
Нейтральний жир	абс %	14 43,75±8,91	10 31,25±8,32	16 51,61±9,12	8 25,81±7,99 [■]
Жирні кислоти	абс %	12 37,50±8,69	5 15,63±6,52 [▲]	11 35,48±8,74	4 12,90±6,12 [■]
Йодофільна флора	абс %	7 21,88±7,42	3 9,38±5,24	6 19,35±7,21	-
Лейкоцити	абс %	10 31,25±8,32	5 15,63±6,52	9 29,03±8,29	3 9,68±5,39 [■]
Слиз	абс %	17 53,12±8,96	13 40,63±8,82	17 54,84±9,09	10 32,26±8,53

Примітка: $p < 0,05$

▲ – вірогідна відмінність другої А групи в динаміці; ■ - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці.

При аналізі копроскопії дітей груп спостереження в другій А групі визначались достовірні зміни тільки в зменшенні кількості дітей із підвищеним вмістом жирних кислот із 12 (37,50±8,69%) до 5 (15,63±6,52%) випадків, $p < 0,05$. В групі дітей, яким проводилась корекція, достовірно ($p < 0,05$) знижена частота визначення крохмалю (із $n=18$, 58,06±9,00% до $n=9$, 29,03±8,29%), нейтрального жиру (із $n=16$, 51,61±9,12% до $n=8$, 25,81±7,99%), жирних кислот (із $n=11$, 35,48±8,74% до $n=4$, 12,90±6,12%) та лейкоцитів (із $n=9$, 29,03±8,29% до $n=3$, 9,68±5,39%). Йодофільна флора в копроскопії другої В групи була відсутня, а в другій А групі визначалась у 3

(9,38±5,24%) дітей. Рівень слизу визначався в обидвох групах в динаміці, мав тенденцію до зниження, однак без достовірної різниці.

Нами проводилось також хімічне дослідження калу – визначення рН вмісту товстого кишечника у досліджуваних дітей. У дітей другої А групи рН калу становив 5,31±0,07, другої В – 5,25±0,08, в динаміці рН калу становив 5,20±0,06 та 5,00±0,06 відповідно, що становило достовірну різницю $p < 0,02$ у динаміці як другої В групи, так і у порівнянні із динамікою другої А групи. Вивчався вплив проведеної корекції на активність ферментів альфа-амілази та лужної фосфатази вмісту товстого кишечника, показники яких наведені в таблиці 7.

Таблиця 7

Динаміка показників альфа-амілази та лужної фосфатази вмісту товстого кишечника у дітей під впливом лікування

Фермент	Друга А (n=32)		Друга В (n=31)	
	При поступленні	Через 30 днів	При поступленні	Через 30 днів
α-амілаза (г/год/л)	310,30±25,60	264,43±10,65	308,60±22,10	86,45±8,68 [■]
ЛФ (од/л)	288,65±29,78	209,98±29,55	279,32±27,64	136,97±10,32 [▲]



Примітка:

- - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці $p < 0,001$;
- - вірогідна відмінність другої В групи після лікування відносно другої А групи в динаміці $p < 0,001$;
- ▲ - вірогідна відмінність другої В групи після лікування відносно другої А групи в динаміці $p < 0,02$.

Доведено, що в другій В групі після корекції мало місце достовірне зниження показників α -амілази як у межах групи ($308,60 \pm 22,10$ г/год/л та $86,45 \pm 8,68$ г/год/л), так і у порівнянні із другою А групою ($264,43 \pm 10,65$ г/год/л та $86,45 \pm 8,68$ г/год/л), $p < 0,001$. Показники ЛФ також були достовірно нижчими в динаміці до і після лікування в другій В групі відповідно – $279,32 \pm 27,64$ од/л та

$136,97 \pm 10,32$ од/л, $p < 0,001$; та у порівнянні між групами на 30 добу – $209,98 \pm 29,55$ од/л та $136,97 \pm 10,32$ од/л, $p < 0,02$.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження вмісту товстого кишечника показав, що для для досліджуваного контингенту характерні певні особливості мікробіологічних змін. Показники мікрофлори фекалій груп спостереження в динаміці представлені в таблиці 8.

Таблиця 8

Динаміка показників мікрофлори фекалій дітей під впливом лікування

Мікроорганізми при поступленні		Друга А (n=32)		Друга В (n=31)	
		Через 30 днів	При поступленні	Через 30 днів	
Біфідобактерії	Абс	32	32	31	31
	%	100	100	100	100
Лактобактерії	Абс	32	32	31	31
	%	10	100	100	100
КП із нормальною ферментативною активністю	Абс	20	20	19	26
	%	$62,50 \pm 8,69$	$62,50 \pm 8,69$	$61,29 \pm 8,89$	$83,87 \pm 6,72^{\Delta}$
КП із зниженою ферментативною активністю	Абс	9	7	10	3
	%	$28,13 \pm 8,08$	$21,88 \pm 7,42$	$32,25 \pm 8,54$	$9,68 \pm 5,40^{\Delta}$
КП лактозонегативна	Абс	3	3	3	-
	%	$9,38 \pm 5,24$	$9,38 \pm 5,24$	$9,68 \pm 5,40$	
КП гемолітична	Абс	6	3	5	1
	%	$18,75 \pm 7,01$	$9,38 \pm 5,24$	$16,13 \pm 6,72$	$3,23 \pm 3,23$
Ентерокок	Абс	6	5	5	2
	%	$18,75 \pm 7,01$	$15,63 \pm 6,52$	$16,13 \pm 6,72$	$6,45 \pm 4,49$
Ентеробактер	Абс	8	7	9	6
	%	$25,00 \pm 7,78$	$21,88 \pm 7,42$	$29,03 \pm 8,29$	$18,75 \pm 7,01$
Протей	Абс	6	4	5	2
	%	$18,75 \pm 7,01$	$12,50 \pm 5,94$	$16,13 \pm 6,72$	$6,45 \pm 4,49$
Стафілокок золотистий	Абс	24	23	24	14
	%	$75,00 \pm 7,78$	$71,88 \pm 8,08$	$77,42 \pm 7,63$	$45,16 \pm 9,09^{\bullet\bullet}$
Стафілокок епідермальний	Абс	4	2	3	-
	%	$12,50 \pm 5,94$	$6,25 \pm 4,35$	$9,68 \pm 5,40$	
Гриби роду Кандіда	Абс	4	1	3	-
	%	$12,50 \pm 5,94$	$3,13 \pm 3,13$	$9,68 \pm 5,40$	

Примітка:

- - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці $p < 0,01$;
- ▲ - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці $p < 0,05$;
- - вірогідна відмінність другої В групи після лікування відносно другої А групи в динаміці $p < 0,05$.



Після проведеної корекції в другій В групі спостерігається достовірно збільшення дітей, у яких визначається КП із нормальною ферментативною активністю із 19 (61,29±8,89%) до 26 (83,87±6,72%), та зменшення кількості дітей, у яких визначається КП із зниженою ферментативною активністю із 10 (32,25±8,54%) до 3 (9,68±5,40%), $p < 0,05$. Стафілокок золотистий визначався у 14 (45,16±9,09%) дітей в групі після проведеної корекції, що достовірно менше ($p < 0,01$) вихідних даних ($n=24$, 77,42±7,63%), а також достовірно нижча частота зустрічання його в другій В групі після лікування та у порівнянні із другою А групою в динаміці (відповідно $n=14$, 45,16±9,09% та $n=23$, 71,88±8,08%, $p < 0,05$). При бактеріологічному дослідженні фекалій другої В групи після проведеної корекції відмічалось значне зниження частоти зустрічання КП гемолітичної та протею. Рівні стафілококу епідермального, КП лактозонегативної та грибів роду кандіда були нульові.

Аналіз результатів дослідження мікробіоценозу порожнини товстого кишечника

дітей груп спостереження в динаміці виявив достовірні зміни тільки в другій В групі, яким було призначено лікування препаратом. За даними дослідження по результатам у немовлят групи В достовірність різниці результату кількісного складу КП із нормальною ферментативною активністю становила $p < 0,01$ (4,07±0,46 lg КУО/г та 6,10±0,59 lg КУО/г відповідно). Достовірно в меншій кількості після проведеної корекції був вміст наступних мікроорганізмів: КП із зниженою ферментативною активністю (4,12±0,15 lg КУО/г та 2,92±0,35 lg КУО/г, $p < 0,01$), ентеробактеру (4,05±0,16 lg КУО/г та 2,13±0,11 lg КУО/г, $p < 0,001$), протею (2,55±0,28 lg КУО/г та 1,15±0,37 lg КУО/г, $p < 0,01$) та стафілококу золотистого (3,75±0,38 lg КУО/г та 1,59±1,01 lg КУО/г, $p < 0,05$). В другій А групі спостережувалася незначна позитивна динаміка без достовірних змін.

Кількісна характеристика вмісту біфідофлори у дітей груп спостереження в динаміці наведена в таблиці 9.

Таблиця 9

Кількісна характеристика біфідофлори в калі дітей під впливом лікування

Кількість біфідобактерій в калі при поступленні		Друга А (n=32)		Друга В (n=31)	
		Через 30 днів	При поступленні	Через 30 днів	
10^9-10^{10}	абс %	5 15,63±6,52	10 31,25±8,32	5 16,13±6,72	13 41,94±9,01 [■]
10^7-10^8	абс %	15 46,88±8,96	16 50,00±8,98	16 51,61±9,12	18 58,06±9,01
10^5-10^6	абс %	12 37,50±8,69	6 18,75±7,01	10 32,26±8,53	-

Примітка:

■ - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці $p < 0,05$.

Через 30 днів у другій А групі зросла кількість немовлят із референтними показниками біфідофлори в титрі 10^9-10^{10} КУО/г із 5 (16,13±6,72%) до 10 (31,25±8,32%), достовірність різниці результату складає $p < 0,05$. Низькі титри вмісту біфідофлори (10^5-10^6) у дітей другої В групи після проведеного лікування не реєструвалися. В другій В групі че-

рез 30 днів також зросла кількість немовлят із референтними показниками біфідофлори в титрах 10^9-10^{10} та 10^7-10^8 та зменшилась в титрі 10^5-10^6 , однак без достовірної різниці. Характеристика показників біфідофлори дітей груп спостереження через 30 днів зображена на рисунку 1.

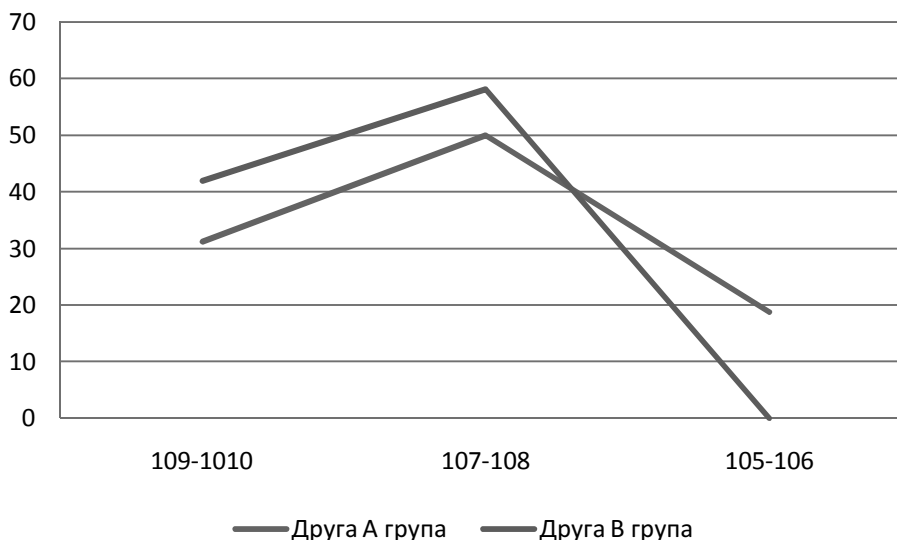


Рис. 1. Характеристика показників біфідофлори дітей груп спостереження через 30 днів

В другій В групі після проведеного лікування збільшилась кількість дітей із референтними показниками лактофлори в титрі 10^7-10^8 із 14 (45,66±9,09%) до 22 (70,97±8,29%), що становить достовірність різниці результату $p < 0,05$. В другій В групі достовірно зменшилась ($p < 0,05$) кількість дітей із низьким вмістом лактофлори в титрі 10^5 із 8 (25,81±7,99%) до 2 (6,45±4,49%). В другій В

групі через 30 днів також зросла кількість немовлят із показниками лактофлори в титрах 10^7-10^8 та 10^6 і зменшилась в титрі 10^5 , однак без достовірної різниці.

За результатами даних мікробного пейзажу фекалій дітей груп спостереження було проаналізовано динаміку ступенів дисбактеріозу кишечника, який наведений в таблиці 10.

Таблиця 10

Аналіз ступенів дисбактеріозу кишечника в спостережуваних групах дітей під впливом лікування

Показники при поступленні		Друга А (n=32)		Друга В (n=31)	
		Через 30 днів	При поступленні	Через 30 днів	
Еубіоз	абс	4	11	3	14
	%	12,50±5,94	35,48±8,73 [▲]	9,68±5,40	45,16±9,09 [•]
Дисбактеріоз кишечника I ст	абс	8	11	9	17
	%	25,00±7,78	35,48±8,74	29,03±8,29	54,84±9,09 [■]
Дисбактеріоз кишечника II ст	абс	17	10	17	-
	%	53,13±8,96	32,26±8,53	54,84±9,09	-
Дисбактеріоз кишечника III ст	абс	3	-	2	-
	%	9,38±5,24	-	6,45±4,49	-

Примітка:

- ▲ - вірогідна відмінність другої А групи в динаміці $p < 0,05$;
- - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці $p < 0,05$;
- - вірогідна відмінність другої В групи в динаміці $p < 0,001$.



Наведені результати свідчать про достовірне ($p < 0,001$) збільшення в другій В групі після проведеного лікування кількості немовлят із еубіозом із 3 ($9,68 \pm 5,40\%$) до 14 ($45,16 \pm 9,09\%$) та із дисбіозом I ступеня із 9 ($29,03 \pm 8,29\%$) до 17 ($54,84 \pm 9,09\%$), $p < 0,05$. В другій А групі достовірні зміни в збільшенні через 30 днів кількості дітей із еубіозом із 4 ($12,50 \pm 5,94\%$) до 11 ($35,48 \pm 8,73\%$), $p < 0,05$. Через 30 днів у другій А групі не реєструвались випадки із дисбактеріозом III ступеня, у другій В групі не було дітей із проявами дисбактеріозу II - III ступенів.

Аналізуючи дані ЕКГ дослідження, виявлено достовірне збільшення частоти серцевих скорочень у дітей обох груп спостереження, можливо пов'язане зі зменшенням гальмуючого впливу білірубіну на ЧСС, більш суттєве

в динаміці у групі В. Подовження інтервалу QRS мале місце в обох підгрупах, більше в групі В, але в межах референтних величин, що відповідає даним літератури. Вольтаж зубця R комплексів QRS на ЕКГ в лівих грудних відведеннях мав тенденцію до зниження в обох групах (норма $12,2 \pm 0,4$ за Осколковою М.К., 2001). Співвідношення R_{v4} / T_{v4} складало 1 : 3, на відміну від літературних даних 1: 4-5. Збільшення амплітуди зубців Т, особливо помітне в лівих прекардіальних відведеннях, можливо пояснюється вторинними (гіпоксичними, токсичними) впливами на серцево-судинну систему у дітей з пролонгованими.

Нами представлено динамічні зміни ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи (табл. 11).

Таблиця 11

Аналіз ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи дітей груп спостереження

Показники	Друга група А n=32		Друга група В n=31	
	До лікування	Через 14 днів	До лікування	Через 14 днів
Всього дітей із патологічними змінами	9 $27,27 \pm 7,75$	5 $15,15 \pm 6,24$	24 $75,00 \pm 7,65$	14 $43,75 \pm 8,77^*$
Гіперехогенність паренхіми печінки	14 $42,42 \pm 8,60$	9 $27,27 \pm 7,71$	17 $53,13 \pm 8,82$	9 $28,13 \pm 7,95^*$
Явища холестазу	4 $12,12 \pm 5,68$	2 $6,06 \pm 4,15$	2 $6,25 \pm 4,28$	-
Збільшення розмірів печінки	9 $27,27 \pm 7,75$	5 $15,15 \pm 6,24$	13 $40,63 \pm 8,68$	10 $31,25 \pm 8,19$
Веретеноподібний жовчний міхур	1 $3,03 \pm 2,98$	1 $3,03 \pm 2,98$	-	-

Примітка:

*- вірогідна відмінність у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$.

За даними нашого дослідження, спостерігається вірогідне зменшення патологічних змін в динаміці у дітей групи В ($75,00 \pm 7,65$ до $43,75 \pm 8,77$, $p < 0,05$), зокрема презентативно представлено зниження рівня ультразвукової ознаки – гіперехогенність паренхіми печінки ($53,13 \pm 8,82$ до $28,13 \pm 7,95$, $p < 0,05$), що свідчить про доцільність призначення препарату лактулози та пришвидшення позитивної динаміки у дітей з неонатальною жовтяницею.

За даними ультразвукового дослідження головного мозку дітей груп спостереження достовірних змін при динамічному обстеженні було виявлено по ознаці неоднорідності структур головного мозку ($25,00 \pm 1,65$ до $9,38 \pm 1,15$, $p < 0,05$), по інших параметрах є тенденція до зниження цифрових значень в часі, що відповідає даним літератури про тривалість 1-1,5 міс і більше змін при ультразвуковому дослідженні дітей з гіпербі-



лірубінемією на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (Ходжаева Г.Т., Хайбуллина З.Р., 2005) при наявності кореляції клініко-інструментальних даних із станом пігментного обміну.

Висновки

Отже, проведене дослідження виявило, що рівень підвищення непрямого білірубину сироватки крові немовлят з діагнозом затяжна неонатальна жовтяниця корелює з порушеннями багатьох ланок гомеостазу дитячого організму та організму матері.

Характеризуючи стан здоров'я дітей груп спостереження, потрібно відзначити, що він достовірно корелює із зростанням показників ЗСБ. Основною патологією в усіх групах дітей є перинатальне ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу. Дітей із порушеннями функціонального стану нервової системи у першій групі було 105 (75,54±3,65%), у другій – 245 (83,6±2,16%). Переважно у неврологічному статусі немовлят траплявся симптом неспокою, який мав місце у 86 (61,87±4,13%) випадках у першій та 182 (62,12±2,84%) випадках дітей другої групи. Із функціональних порушень ШКТ домінували такі симптоми: метеоризм при достовірності $p < 0,001$ між усіма групами ($n=67$, 48,20±4,29%), ($n=191$, 65,19±2,78%) відповідно], закрепи, при $p < 0,001$ ($n=36$, 25,90±3,72%), ($n=116$, 39,59±2,86%) відповідно]. Збільшення лужної фосфатази у немовлят із пролонгованим перебігом неонатальної жовтяниці свідчить про наявність явищ холестазу. Враховуючи наявність підвищення рівнів АсАТ та АлАТ, можна думати, що для немовлят із гіпербілірубінемією характерні явища підвищеної цитолітичної активності. Зміни білкового обміну (зниження вмісту загального білка) у дітей першої та другої груп спостереження можуть мати таке пояснення: порушення білковосинтезуючої функції печінки (гепатодепресивний синдром) та підвищена асиміляція білка. Зміни рівнів мінералів за даними нашого дослідження у сечі немовлят не спостерігалось. Після проведеної корекції базовими препаратами та з включенням лактулози динаміка біохімічних показників крові дітей груп спостереження представлена такими даними. Показники загального білірубину крові в динаміці на 10 добу достовірно менші в групах спостереження, однак максимальне його зниження спостерігалось в другій В

групі (131,97±10,73 мкмоль/л та 103,01±9,38 мкмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Встановлено достовірне зниження АсАТ (0,29±0,02 мккат/л та 0,24±0,01 мккат/л) та АлАТ (0,38±0,04 мккат/л та 0,15±0,03 мккат/л) в другій В групі ($p < 0,05$). Рівень загального білка крові в динаміці в другій В групі достовірно збільшився $p < 0,05$ (51,86±0,57 г/л та 55,05±0,61 г/л), та в порівнянні з другою А групою показники загального білка крові підвищилися, що ще раз доводить переваги призначення препарату ($p < 0,05$). Дослідження динаміки рівнів мікроелементів сироватки крові у дітей дослідних груп простежує незначне зростання рівнів мінералів без ознак достовірності, тобто можна думати про покращення процесів всмоктування та асиміляції, особливо в товстому кишечнику.

Динаміка рівнів гормонального фону, гуморального імунітету, цитокинового профілю у дітей групи спостереження виявила підвищення рівня ІЛ-2, в обох досліджуваних групах, що характеризує прозапальні можливості проведеної корекції, продукування субпопуляції Т-хелперів та якісне стимулювання типового ростового фактора клітин лімфоїдного комплексу. Враховуючи участь ІЛ-4 в розвитку кістковомозкових клітинпопередників та наглядне зниження рівня ІЛ-4 дає референтне зниження мітотичних процесів в поєднанні з іншими ростовими факторами, менш активне розмноження клітин гранулоцитарного і моноцитарного ростків диференціювання. Презентативними є зміни гормонального фону щитоподібної залози (ТЗ) як в динаміці після лікування, так і між досліджуваними групами, що свідчить про підтримання стійкого резерву (пулу) тиреоїдних гормонів в залежності від надходження в організм неорганічного йоду, рівень якого має тенденцію до підвищення. Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів за нашими дослідженнями представлені підвищенням синтезу білка, всмоктування вуглеводів у кишківнику, глюконеогенез і глікогеноліз у печінці, стимуляції синтезу холестерину та іншими позитивними ефектами. Динамічні зміни ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи характеризують вірогідне зменшення патологічних змін в динаміці у дітей групи В (75,00±7,65 до 43,75±8,77, $p < 0,05$), зокрема презентативно представлено зниження рівня ультразвукової ознаки – гіперехогенність паренхіми печінки (53,13±8,82 до



28,13±7,95, $p < 0,05$), що свідчить про доцільність призначення препарату лактулози та пришвидшення позитивної динаміки у дітей з неонатальною жовтяницею.

Дані ультразвукового дослідження головного мозку дітей груп спостереження виявили достовірні зміни при динамічному обстеженні

по ознаці неоднорідності структур головного мозку ($25,00 \pm 1,65$ до $9,38 \pm 1,15$, $p < 0,05$). Можна зробити висновок, що призначення лактулози немовлятам з неонатальною жовтяницею в поєднанні з дисбактеріозом обґрунтовано і підтверджено проведеними науковими дослідженнями.

Резюме. Дослідження особливостей клінічного перебігу пролонгованої неонатальної жовтяниці з асоційованим дисбактеріозом у немовлят ($n=432$) та розробка ефективного методу корекції виявлених ендоекологічних порушень в комплексній реабілітації немовлят з включенням лактулози.

Ключові слова: немовлята, неонатальна жовтяниця, дисбактеріоз, корекція.

Hyperbilirubinemia in the children with the jaundice, the ways of correction.

Yankovska A.O.

Summary

Objective: to study the prevalence, risk factors, clinical course of prolonged neonatal jaundice in infants and developing effective method of correction of endoecological violations in complex rehabilitation.

Material and methods. Research of features of clinical observation of the prolonged jaundice with associated disbioses in the newborns ($n=432$).

Result. Elaboration and using of effective methods of endoecological correction of abnormalities in infants with complex rehabilitation inclusion of lactulose.

Conclusion. Thus, our study found that increasing the level of indirect bilirubin serum of the babies diagnosed with neonatal jaundice which correlates with change of child homeostasis.

Key words: newborns, jaundice, disbioses, correction.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Ю.Г. Мухина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Том 15. – № 1. – С. 33-40.
2. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. – 116-118.
3. Альнаххаль Муххамед Х.Х. Етіопатогенетичні аспекти негемолітичної жовтяниці доношених новонароджених та шляхи оптимізації її лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец 14.01.10 „Педіатрія” / Х.Х. Альнаххаль Муххамед. – Харків, 2006. – 20 с.
4. Бабінцева А.Г. Біохімічні аспекти гіпоксичного ураження центральної нервової системи недоношених новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді / А.Г. Бабінцева // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 36-39.
5. Безкаравайный Б.А. Затяжные желтухи новорожденных-актуальная проблема неонатологии / Б.А. Безкаравайный, М.И. Когутницкая // Актуальні питання неонатології: мат. IV Конгресу неонатологів України. – Київ. – 2006. – С. 9-10.
6. Безкаравайный Б.А. Применение кардоната в комплексной терапии новорожденных с затянувшейся желтухой и метаболической кардиомиопатией / Б.А. Безкаравайный, М.И. Когутницкая // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 3 (27). – С. 56-57.
7. Белоусов Ю.В. Практическая гастроэнтерология: Клинические лекции: Научное пособие. – Х.: Факт, 2007. – 376 с.
8. Буланов Р.Л. Особенности клинко-микробиологической адаптации новорожденных при оперативном разрешении: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 „Педиатрия” / Р.Л. Буланов. – Архангельск, 2008. – 22 с.



9. Використання препарату ентеросгель у комплексі лікування новонароджених з перинатальною патологією / Т.І. Мизгіна, Л.І. Гуровська, Т.М. Горячевська [та ін.] // Журн. практичного лікаря. – 2005. – С. 59-60.
10. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – №3. – С.56-60.
11. Марушко Ю.В. Аспекти застосування дуфалаку в педіатричній практиці / Ю.В. Марушко // Здоровье ребенка. – 2007. – № 4 (7). – С. 22-26.
12. Нарушения микробной экологии человека: причины и следствия, способы восстановления физиологической нормы / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев [и др.] / Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 170-178.
13. Неонатальні гіпербілірубінемії / Ю.С. Коржинський, О.В. Омеляненко, Н.Є. Савчак [та ін.]: Навчально-методичний посібник. – Львів, 2004. – 55 с.
14. Неонатологія : навчальний посібник / [П.С. Мощич, О.Г. Суліма, Ю.Г.Антипкін [та ін.] ; за редакцією П.С. Мощича, О.Г. Суліми. – К. : Вища школа, 2004. – 407 с.