

Затяжна кон'югаційна желтуха у новороджених

Одним из наиболее частых метаболических расстройств, затрудняющих течение постнатальной адаптации, является патологическая желтуха новорожденных. Все этапы билирубинового обмена у новорожденных характеризуются определенными особенностями. Полное становление ферментных систем печени происходит к 1,5-3,5 месяцам жизни, однако ряд факторов могут удлинить сроки их становления. К ним относятся морфофункциональная незрелость, эндокринные расстройства, нарушение углеводного обмена, наличие инфекционной патологии. Медленное заселение кишечника новорожденного нормальной микрофлорой также может способствовать повышенной реабсорбции билирубина. Проблеме затяжной желтухи у новорожденных был посвящен доклад главного внештатного специалиста МЗ Украины по детской гастроэнтерологии и нутрициологии, руководителя отдела проблем питания и соматической патологии детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Олега Геннадиевича Шадрин, который прозвучал в рамках V научно-практической конференции с международным участием «Проблемные вопросы лечения детей» (25-26 февраля, г. Киев).

Желтуха периода новорожденности, обусловленная накоплением в крови избыточного количества билирубина, встречается часто и иногда требует проведения неотложных лечебных мероприятий. Непрямой билирубин является нейротоксическим ядом и при определенных условиях (недоношенность, гипоксия, гипогликемия) поражает мембрану клеток, вызывает токсическое повреждение гематоэнцефалического барьера, поступает к клеткам мозга, нарушает их метаболизм и, таким образом, способствует развитию дегенеративных изменений в нервных клетках. Поражение подкорковых ядер и коры головного мозга приводит к развитию билирубиновой энцефалопатии. По различным данным, на первой неделе жизни желтуха встречается у 25-50% доношенных и у 70-90% недоношенных новорожденных. Наиболее частой причиной кон'югаційної желтухи у новороджених являються анатомо-фізіологічні особливості дітей, висока ентерогепатическа циркуляція билирубіна (вследствие повышенной активности β-глюкуронидазы), нарушение кон'югації (желтуха при кормлении грудным молоком, вследствие приема медикаментов, при синдроме Жильбера, Криглера-Найяра, гипотиреозе и др.). У новороджених непрямая гипербилирубинемия при отсутствии анемии, ретикулоцитоза и спленомегалии возникают вследствие нарушения функции гепатоцитов, а именно недостаточности ферментов глюкуронилтрансферазной системы.

В последнее время отмечается тенденция к более длительному, затяжному течению (более 1 мес) кон'югаційної желтухи у практично здорових дітей. Також звертає на себе увагу не тільки збільшення рівня непрямого билирубіна, но і помірне підвищення концентрації прямого билирубіна і печеночних ферментів в крові, що вказує на вовлечення в патологічний процес паренхіми печінки.

К причинам, которые вызывают подобные состояния, в настоящее время относят ухудшение состояния здоровья беременных женщин, тяжелую экстрагенитальную или перинатальную патологию (асфиксия в родах, внутриутробные инфекции, недоношенность, задержка внутриутробного развития), наличие у ребенка диабетической фетопатии. У таких детей, кроме незрелости ферментативной системы печени, отмечается анатомическая незрелость экскреторной системы печени, что способствует развитию холестаза. Дети с перинатальным поражением центральной нервной системы более чувствительны к нейротоксическому действию непрямого билирубина. В некоторых случаях даже после нормализации уровня билирубина при кон'югаційній желтухе довгий час зберігаються порушення виділення билирубіна і підвищений ризик розвитку гепатобіліарної патології у дітей старшого віку.

Основными принципами лечения кон'югаційних желтух являються відмова від застосування або корекція дози потенціально гепатотоксических препаратів, адекватна гідратація (преимущественно

пероральна) і харчування (грудне вскармливание), фототерапія, призначення ентеросорбентів, препаратів, стимулюючих кон'югацію билирубіна, інфузійної терапії, гепатопротекторів.

К сожалению, в настоящее время в педиатрии существует ограниченное количество гепатопротекторов, которые оправдали бы свое действие. Наиболее часто в качестве гепатопротектора используют урсодезоксихолевую кислоту (Урсофальк в форме суспензии для перорального применения), так как она влияет на различные звенья патогенеза желтухи.

Из всех препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), представленных на фармацевтическом рынке Украины, только оригинальный препарат – Урсофальк в форме суспензии для перорального применения – безопасен для детей раннего возраста (может назначаться с рождения) и для беременных. При этом генерики УДХК, представленные в Украине, не имеют собственной доказательной базы использования в педиатрической практике. Среди других гепатопротекторов оригинальный препарат УДХК (Урсофальк в форме суспензии для перорального применения) имеет наибольшую доказательную базу, насчитывающую более 3500 исследований по применению этого лекарственного средства при различных заболеваниях.

Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк в форме суспензии для перорального применения) встраивается в клеточные мембраны гепатоцита и стабилизирует их структуру, защищает печеночную клетку от повреждающих факторов. Стимулируя при холестазе экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Ca²⁺-зависимой альфа-протеинкиназы, урсодезоксихолевая кислота уменьшает концентрацию токсичных для печеночной клетки желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.).

Также она ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике и повышает их «фракционный оборот» при печеночно-кишечной циркуляции. Снижая синтез холестерина в печени, а также его всасывание в кишечнике, УДХК уменьшает литогенность желчи, снижает холато-холестериновый индекс, способствует растворению холестериновых камней и предупреждает образование новых кристаллов.

Кроме гепатопротекторного эффекта, УДХК обладает антиоксидантным, холеретическим, антифибротическим, антихолестатическим, антиапоптотическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим влиянием. В 2001 г. R.F.M. Silva, С.М.Р. Rodrigues проводили исследование нейропротекторного эффекта УДХК. In vitro УДХК ингибирует билирубин-вызванный апоптоз нервных клеток (астроцитов).

Благодаря использованию УДХК (Урсофальк в форме суспензии для перорального применения) уже через 2-3 недели после начала приема наблюдается уменьшение выраженности клинических симптомов, интенсивности проявлений холестаза (уменьшение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, исчезновение кожного зуда, снижение концентрации сывороточного холестерина и триглицеридов),

цитолита (нормализация уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, визуальное уменьшение очагов некроза), мезенхимально-воспалительного синдрома (снижение уровня γ-глобулинов, С-реактивного белка, уменьшение активности воспаления), фиброобразования (уменьшение концентрации сывороточных маркеров фиброза, замедление перехода в следующую гистологическую фазу фиброза).

В 2009 г. на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины» было проведено исследование влияния препарата Урсофальк (суспензия для перорального применения) на течение кон'югаційної желтухи у новороджених. Мы обследовали 43 ребенка с кон'югаційної желтухой (28 доношенных, 15 недоношенных). У 90,7% матерей была экстрагенитальная патология. В исследовании принимали участие дети с патологией дыхательной системы (18), диабетической фетопатией (12), гипоксическим поражением центральной нервной системы (22), расстройствами желудочно-кишечного тракта (17). Пациенты основной группы (n=23), кроме стандартной терапии, принимали суспензию Урсофалька по 15-20 мг/кг веса. В контрольной



О.Г. Шадрин

группе (n=20) детям проводили стандартную терапию.

Уже на 3-4-й день исследования у 78,3% детей из основной группы отмечалось уменьшение проявлений желтухи. На 10-14-й день у 82,6% детей этой группы желтуха отсутствовала. В контрольной группе после 3-4 недель у 70% пациентов сохранялась выраженная желтуха.

Уровень непрямого билирубина в крови в основной группе на 2-й неделе терапии был в 2 раза ниже, чем в контрольной группе.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что суспензия Урсофальк – это высокоэффективный препарат, который можно использовать как гепатопротектор, его необходимо включать в комплекс терапии желтухи, в том числе у новорожденных, так как он хорошо переносится и не вызывает побочных явлений.

Подготовила Анастасия Лазаренко



Урсофальк®

урсодезоксихолева кислота

Єдиний суспензійний гепатопротектор

№ UA3746/01/01 от 09.11.2005 до 09.11.2010