

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

МАЗУР ОЛЕНА ГЕННАДІЇВНА

УДК: 616.36-008.5-053.3

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАТЯЖНОЇ
ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

14.01.10 - педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Яблонь Ольга Степанівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Коржинський Юрій Степанович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету
післядипломної освіти лікарів.

доктор медичних наук, професор
Тяжка Олександра Василівна,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика,
професор кафедри дитячих і підліткових захворювань.

Захист дисертації відбудеться «15» травня 2018 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «13» квітня 2018 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Неонатальні жовтяниці займають одне з провідних місць в структурі захворюваності новонароджених в Україні і в світі. Спостерігаються у 50-60 % доношених новонароджених та у 80 % недоношених дітей (Коржинський Ю.С., 2016, Gottesman L.E., 2015, Chiou F.K., 2017).

Неонатальні жовтяниці супроводжують постнатальну адаптацію, але можуть проявлятися і патологічним накопиченням білірубіну в сироватці крові, що зумовлює глибокі метаболічні порушення та токсичний вплив в організмі новонародженого (Тяжка О.В., 2016, Catherine M. P., 2015).

У новонароджених існує ризик несприятливих наслідків підвищення рівня непрямого білірубіну, який може призводити до білірубінової енцефалопатії, невропатії слухового аналізатора, неонатального холестазу (Клименко Т.М., 2013, Dalili H., 2016).

В Україні і в світі збільшилася кількість дітей із затяжною жовтяницею серед доношених новонароджених із пролонгацією після 14 діб життя (10-45%) (Шуцько Є.Є., 2014, Debra H., 2017). В структурі захворюваності новонароджених у Вінницькій області жовтяниці посідають перше місце. За останні 5 років частота неонатальних жовтяниць зросла майже в 1,3 рази (МСІАЦ, 2016 р).

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 холестаз. Схильність до розвитку холестазу в період новонародженості пояснюють анатомо-фізіологічними особливостями гепатобіліарної системи у цьому віці, а також сукупністю неспецифічних патологічних факторів перинатального періоду (Добрянський Д.О., 2014, Шадрін О.Г., 2015).

За даними зарубіжних дослідників, із розвитком затяжних жовтяниць новонароджених пов'язують такий фактор, як альфа-фетопротейн (АФП). У науковій літературі є окремі повідомлення про роль АФП у виникненні затяжної жовтяниці новонароджених, хоча він давно використовується як діагностичний маркер пренатальної діагностики для виявлення вад розвитку плода та злоякісних новоутворень у якості онкомаркера. 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 (Kuzdan S., 2014).

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 зтяжної жовтяниці новонароджених за рахунок гальмування моторики, підвищення всмоктування та активації транспорту білірубіну (Xiao L., 2013).

В останні роки з'явилися повідомлення про роль генного поліморфізму в розвитку неонатальних жовтяниць. Так, ген уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза (УДФГТ) контролює кон'югацію білірубіну шляхом визначення структури глюкуронілтрансферази, яка синтезується гепатоцитами. Поліморфізм гена УДФГТ пов'язаний із виникненням зтяжної неонатальної гіпербілірубінемії (Shierka J.M., 2013, Zoul Y., 2014).

Основним методом лікування неонатальних жовтяниць залишається фототерапія, проте, проблемою для своєчасного проведення фототерапії є відсутність ламп фототерапії в амбулаторних умовах, де спостерігаються більшість дітей із зтяжною жовтяницею. В наукових дослідженнях останніх років була відмічена висока ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в комплексному лікуванні неонатального холестазу. Згідно із вітчизняними і закордонними даними, 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 (Шадрін О.Г., 2015, Dani C., 2015).

Застосування різних методів діагностики неонатальних жовтяниць, в тому числі і з зтяжним перебігом, не завжди дає остаточний результат верифікації діагнозу, що вимагає від науковців удосконалення вже існуючих методів діагностики з використанням інноваційних технологій.

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 зтяжної жовтяниці новонароджених та підвищити ефективність її лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу зтяжних жовтяниць новонароджених.
2. Встановити вміст альфа-фетопротейну у сироватці крові при зтяжній жовтяниці новонароджених, з'ясувати його діагностичне та прогностичне значення.
3. Встановити вміст епідермального фактору росту у сироватці крові при зтяжній жовтяниці новонароджених, з'ясувати його діагностичне та прогностичне значення.

4. Вивчити роль генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази у виникненні зтяжної жовтяниці новонароджених.

5. Оптимізувати лікувальну тактику з використанням урсодезоксихолевої кислоти при зтяжних жовтяницях у новонароджених.

Об'єкт дослідження: зтяжна жовтяниця у новонароджених дітей.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні, біохімічні, імуноферментні показники (вміст альфа-фетопротейну, епідермального фактору росту сироватки крові), генний поліморфізм ферменту УДФГТ G211A, підвищення ефективності лікування новонароджених із зтяжними жовтяницями.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, молекулярно-генетичні, аналітико-статистичні.

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

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

Вперше вивчено вплив поліморфізму гену УДФГТ (G211A) у розвитку зтяжної жовтяниці новонароджених Вінницької області України.

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

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, 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 комп'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 зтяжних 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 34 таблицями, 9 рисунками. Список використаної літератури містить 161 джерел літератури, з яких 49 кирилицею, 112 латиницею, що становить 15 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження нами було обстежено 78 доношених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу зтяжної жовтяниці. В залежності від тривалості жовтяниці, діти були розподілені на групи:

- 1 група – 30 дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця;
- 2 група – 29 дітей з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця;
- Група контролю – 19 дітей.

Критеріями включення дітей 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 із дослідження були: гемолітична хвороба новонародженого, природжені вади розвитку, в т.ч. гепатобіліарної системи (атрезія жовчовивідних шляхів), вроджені і набуті інфекційні захворювання, в т.ч. гепатит, вроджений гіпотиреоз, вроджені порушення обміну речовин, затримка внутрішньоутробного розвитку, а також термін гестації менше 37 тижнів.

Діагноз зтяжної жовтяниці новонароджених формулювався згідно класифікації МКХ-10 та згідно Наказу МОЗ України № 255 від 27.04.2006 про затвердження до клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених».

Для виконання поставлених завдань було застосовано наступні методи дослідження:

- Загальноклінічні.
- Лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові: визначення рівня загального білірубіну сироватки крові та його фракцій, АЛАТ, АсАТ).
- Імуноферментні (вміст альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту у сироватці крові).
- Визначення генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансфераз (УДФГТ).
- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.
- Математично-статистичні.

Клінічне обстеження дітей проводилося згідно з вимогами національних протоколів надання неонатологічної допомоги. Проводився аналіз анамнезу

матерів дітей із зяжжною жовтяницею новонароджених, клінічне обстеження включало в себе оцінку загального стану, антропометричних даних, візуальну оцінку кольору шкіри з використанням модифікованої шкали Крамера, обстеження органів і систем із використанням пальпації, перкусії та аускультатії. Отримані дані анамнезу, об'єктивного огляду та дані допоміжних досліджень були занесені в протокол обстеження дитини, який було спеціально розроблено для даної роботи.

Вміст альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту в сироватці крові визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів "Alpha-Fetoprotein (AFP) Test System" фірми «Monobind Inc.», США та "Human EGF (Epidermal Growth Factor)" фірми Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd., Китай у відповідності до інструкції фірми-виробника. Дослідження проводилися на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (завідувач лабораторії професор Заїчко Наталя Валентинівна). Молекулярно-генетичне дослідження із визначенням поліморфізму гену уридин-дифосфат-глюкуроніл-трансфераз (УДФГТ) G211A проводили на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (керівник лабораторії, к. м. н., Россоха Зоя Іванівна).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1», «Microsoft Excel». Характер розподілу даних (нормальний чи непараметричний) визначили за допомогою співставлення кривих розподілу даних з графіками нормального інтегрального розподілу. 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. За допомогою параметричних методів визначали основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (M), похибка середнього значення (m), стандартне (середньоквадратичне) відхилення (δ). При непараметричному розподілі використовували медіану (Me) та межі інтерквартильного відрізка [25; 75%]. Достовірними вважали значення $p < 0,05$.

Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками застосовували кореляційний аналіз (при нормальному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, при непараметричному – рангову кореляцію Спірмена. Кореляція вважалася встановленою при $p \leq 0,05$. Визначали показники чутливості, специфічності, точності та прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату.

Результати дослідження та їх обговорення. 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. 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. За показником маси тіла діти всіх груп достовірно не відрізнялися, ($p>0,05$).

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 показником маси тіла діти всіх груп достовірно не відрізнялися, ($p>0,05$). 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. За цим показником діти 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 хвилини життя: 73,3 % в 1 групі, 86,2 % у 2 групі. Решта дітей мали оцінку за шкалою Апгар 6-8 балів: 26,7 % дітей 1 групи та 13,8 % дітей 2 групи.

Всі діти знаходилися в умовах сумісного перебування з матір'ю одразу після народження, були прикладені до грудей в пологовій 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 особливостей перебігу вагітності та пологів матерів дітей, залучених у дослідження, 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, що достовірно перевищувало показники матерів дітей групи контролю, ($p<0,05$). Решта дітей основної групи 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 (39,0 % у 1 групі та 52,7 % у 2 групі). Гострі інфекційні захворювання у жінок були представлені респіраторно-вірусними інфекціями (44,4 % у 1 групі і 26,3 % у 2 групі), ($p<0,05$). Анемія вагітних зустрічалася у 2 жінок (11,0 %) 1 групи, у 4 жінок (21,0 %) 2 групи.

Переважає більшість дітей народилися від I вагітності: 16 дітей (53,0 %) 1 групи, 14 дітей (48,2 %) 2 групи та 9 дітей (47,0 %) групи контролю, ($p>0,05$).

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).

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, які регресували до моменту виписки дітей.

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.

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, ($p < 0,05$).

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. 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 ми виділили наступні 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.1).

Таблиця 1 - Рівень загального білірубіну (мкмоль/л) на час поступлення в стаціонар

Рівень загального білірубіну, 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, ($p < 0,05$).

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, ($p < 0,05$). Натомість у третини дітей 2 групи показники загального білірубіну достовірно частіше знаходилися в межах 201-250 мкмоль/л, відповідно у 31,0 % дітей 2 групи та 13,3 % 1 групи ($p < 0,05$).

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), ($p < 0,01$).

У всіх дітей, залучених у дослідження, підвищений рівень загального білірубіну був за рахунок його непрямої 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 з дітьми 1 групи (172,1 \pm 3,9 г/л та 4,5 \pm 0,1 $\times 10^9$ /л), ($p < 0,01$).

Для аналізу показника АФП був використаний статистичний метод розподілу варіаційних рядів на квартилі. Встановлено, що 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 %) і 5 дітей (16,7 %), ($p < 0,05$).

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, ($p < 0,01$) (рис.1).

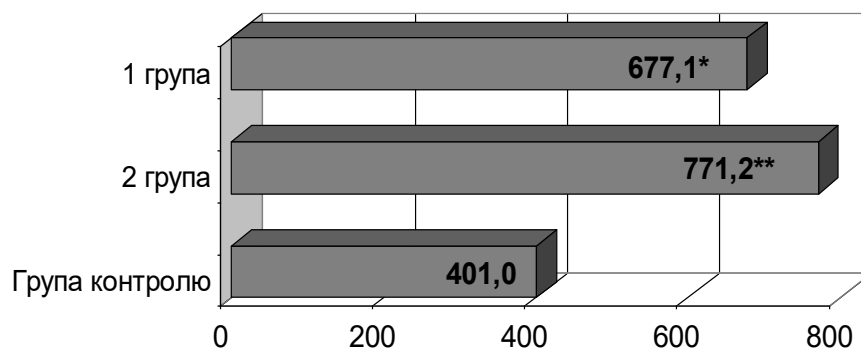


Рис. 1 - Вміст АФП (нг/мл) в сироватці крові дітей із затяжною жовтяницею

Аналіз вмісту АФП в залежності від статі показав, що показники АФП достовірно не відрізнялися у хлопчиків і дівчаток із затяжною жовтяницею новонароджених: в 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, ($p > 0,05$).

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; 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, ($p < 0,05$).

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 IV квартилю була достовірно більшою в 1 і 2 групі – 10 дітей (33,4 %) і 5 дітей (17,2 %) щодо групи контролю, ($p < 0,05$).

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, ($p < 0,01$) (рис. 2).

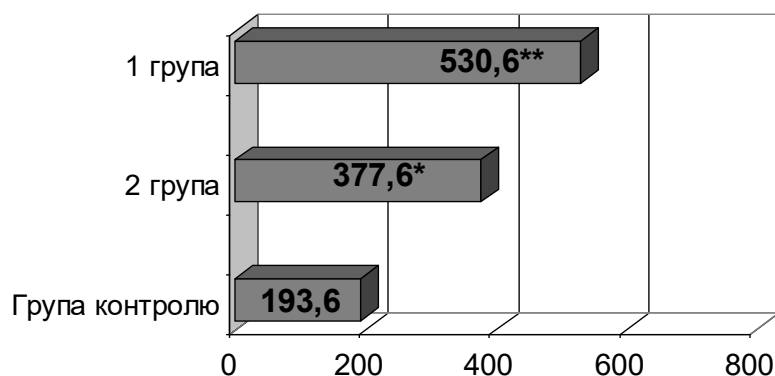


Рис. 2 - Вміст ЕФР (нг/мл) в сироватці крові дітей із затяжною жовтяницею

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

Показники вмісту ЕФР в залежності від ступеню жовтяничного забарвлення шкіри за шкалою Крамера були достовірно вищі 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, ($p < 0,05$). 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, ($p < 0,05$).

Встановлено, що достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили існує між показниками вмісту АФП та віком дітей 1 групи ($r_{xy} = 0,31$, $p < 0,01$). Кореляційний аналіз встановив сильний прямий зв'язок між показниками вмісту АФП та загальним білірубіном сироватки крові > 250 мкмоль/л у дітей 2 групи ($r_{xy} = 0,64$, $p < 0,05$). Прямий зв'язок встановлено 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 прямим білірубіном 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.

Кореляційний аналіз показав зворотній зв'язок середньої сили між показниками вмісту ЕФР та віком дітей 1 групи ($r_{xy} = -0,30$, $p < 0,01$). Встановлено зворотній сильний зв'язок між вмістом ЕФР та загальним білірубіном сироватки крові в межах 201-250 мкмоль/л у дітей 1 групи ($r_{xy} = -0,62$, $p < 0,05$).

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 зтяжною жовтяницею новонароджених.

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

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

Враховуючи отримані дані, запропонований спосіб оптимізації лікування дітей з зтяжною жовтяницею, який полягає у застосуванні 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 у 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 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±5,7) мкмоль/л і (195,2±3,8) мкмоль/л, (p<0,01) (рис. 3). Відбувалася більш швидка нормалізація показників прямого білірубину і печінкових трансаміназ у дітей із ознаками неонатального холестазу. Так, у групі дітей, які отримували УДХК, прямий білірубін достовірно зменшився до нижчих цифр (9,2±0,4) мкмоль/л у порівнянні з групою дітей, що отримували лише фототерапію (16,4±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±1,8) ОД/л, (13,4±3,2) ОД/л, а в групі Б до (20,2±4,5) ОД/л, (18,7±5,2) ОД/л, (p<0,05).

Аналіз вмісту АФП у сироватці крові у дітей із зтяжною жовтяницею до початку лікування показав підвищений його вміст 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 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), ($p < 0,05$).

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 у дітей, які отримували УДХК, вміст ЕФР достовірно знизився на 70,0 % (141,3 [87,1; 205,7] нг/мл в групі А та 163,5 [95,6; 260,2] нг/мл - в групі Б, ($p < 0,05$).

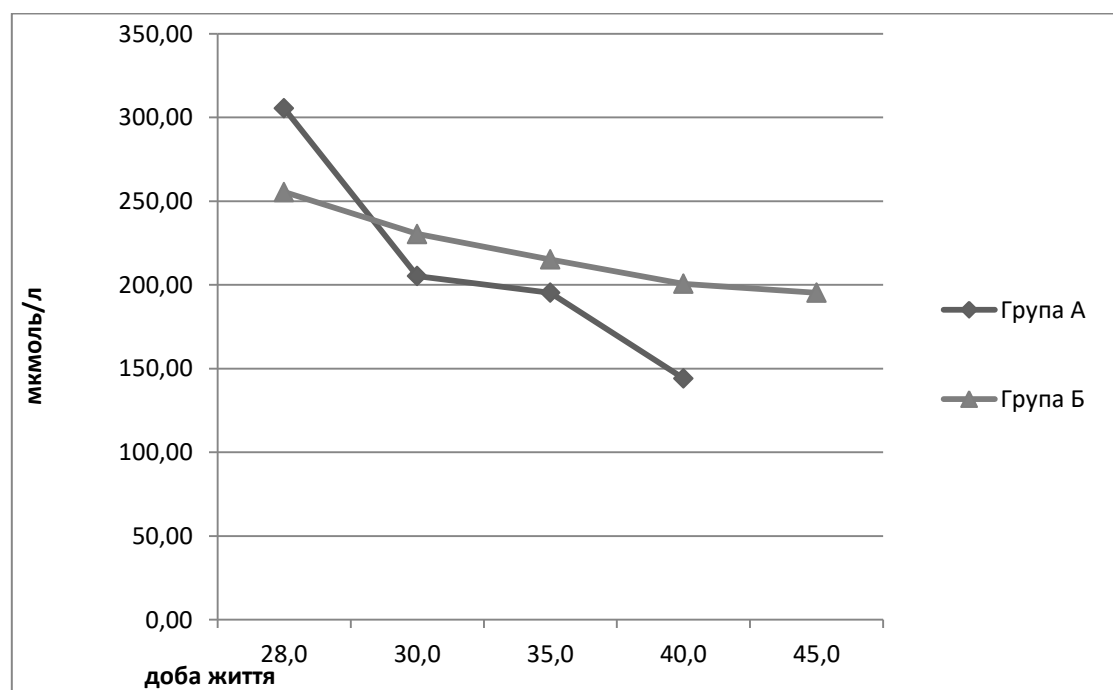


Рис. 3 - Динаміка зниження загального білірубіну у дітей із затяжною жовтяницею під час лікування

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. 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.

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 білірубіну 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, ($p > 0,05$).

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, як показали отримані нами дані, формування затяжної жовтяниці новонароджених дітей відбувається за участю альфа-фетопротеїну, 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 білірубіну 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.

Таким чином, поставлена мета дослідження досягнута, задачі виконані, що дозволило зробити наступні висновки і запропонувати практичні рекомендації щодо оптимізації лікування дітей з затяжною неонатальною жовтяницею, обґрунтувавши застосування урсодезоксихолевої кислоти.

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 із затяжною жовтяницею тривалістю до 1 місяця показало у 1,7 рази вищий його показник у сироватці крові щодо групи контролю, а у дітей із 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 непрямым 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 із тривалістю жовтяниці до 1 місяця та в 1,5 рази вищий у дітей із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця щодо групи контролю ($p < 0,01$). Достовірний зворотній середньої сили зв'язок встановлено між показниками вмісту ЕФР і віком ($r_{xy} = -0,33$, $p < 0,01$), непрямым 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 більш швидкому 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 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-фетопротейн у новонароджених дітей із зтяжними 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 зтяжними 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-фетопротейн у новорожденных детей с зтяжними 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 зтяжних 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 зтяжних 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 білірубінетрії у дітей із зтяжними 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 зтяжних 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 зтяжних 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).*

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

В дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення наукового завдання з'ясувати патогенетичну роль альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту у механізмах виникнення зтяжної жовтяниці новонароджених та підвищити ефективність її лікування.

На основі отриманих результатів показано залежність вмісту альфа-фетопротейну та епідермального фактору росту сироватки крові у дітей від тривалості зтяжної жовтяниці новонароджених. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом альфа-фетопротейну та віком дітей, рівнем загального і непрямого білірубіну, показниками трансаміназ у сироватці крові. Зворотній кореляційний зв'язок між вмістом епідермального фактору росту та віком, рівнем загального і непрямого білірубіну, показниками трансаміназ у сироватці крові.

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 альфа-фетопротейну сироватки крові у дітей із зтяжною 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 епідермального фактору росту сироватки крові у дітей із зтяжною жовтяницею новонароджених.

Запропоновано спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених шляхом призначення до комплексу основного лікування препарат на основі урсодезоксихолевої кислоти що сприяє більшим темпам зниження загального білірубину та швидкій нормалізації показників альфа-фетопроतेїну та епідермального фактору росту сироватки крові.

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

АННОТАЦИЯ

Мазур Е.Г. Клинико-патогенетические особенности затяжной желтухи новорожденных. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, МОЗ Украины, Винница, 2018.

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и предложено новое решение научной задачи выяснить патогенетическую роль альфа-фетопротеина и эпидермального фактора роста в механизмах возникновения затяжной желтухи новорожденных и повысить эффективность ее лечения.

На основе полученных результатов показана зависимость содержания альфа-фетопротеина и эпидермального фактора роста сыворотки крови у детей от продолжительности затяжной желтухи новорожденных. Установлена прямая корреляционная связь между содержанием альфа-фетопротеина и возрастом детей, уровнем общего и непрямого билирубина, показателями трансаминаз в сыворотке крови. Обратная корреляционная связь между содержанием эпидермального фактора роста и возрастом, уровнем общего и непрямого билирубина, показателями трансаминаз в сыворотке крови.

Установлена высокая чувствительность (83,0 % - 86,0 %) и высокая специфичность (60,0 %), точность (72,0 % - 73,0 %), прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов исследования содержания альфа-фетопротеина сыворотки крови у детей с затяжной желтухой новорожденных. А также высокая чувствительность (65,0 % - 76,0 %), специфичность (60,0 % - 66,0 %), точность (68,0 % - 72,0 %), прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов исследования содержания эпидермального фактора роста сыворотки крови у детей с затяжной желтухой новорожденных.

Предложен способ лечения затяжных желтухи новорожденных путем назначения в комплекс основного лечения препарат на основе урсодезоксихолевої кислоти способствует большим темпам снижения общего билирубина и быстрой нормализации показателей альфа-фетопротеина и эпидермального фактора роста сыворотки крови.

Ключевые слова: новорожденные, затяжная желтуха, альфа-фетопротеин, эпидермальний фактор росту, урсодезоксихолева кислота.

SUMMERY

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) in specialty 14.01.10 – pediatrics. – National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The aim of the study was to determine the pathogenetic role of alpha-fetoprotein and epidermal growth factor in the mechanisms of the occurrence of prolonged neonatal jaundice and to increase the effectiveness of its treatment.

The study group included 78 term infants who were inpatient treatment in the newborn pathology department of the Vinnytsya District Children's Clinical Hospital due to prolonged jaundice of newborns. Depending on the duration of jaundice, the children were divided into groups, to the first group entered 30 children with duration of jaundice up to 1 month, to the second group entered 29 children with duration of jaundice longer than 1 month, and to the control group entered 19 children.

The average age of children of 1 group at the time of admission to the hospital was (14,8±0,8) days, children of 2 groups (28,2±0,7) days, and (8.68±0.58) days in the control group children, (p <0.05). 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. 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 19 (65.5 %) children of the 2 group, 18 (60.0 %) children of the 1 group, (p<0.05). Among the most frequent complications of pregnancy, there was a threat of interruption (39.0% in group 1 and 52.7% in group 2). Relatively more often in women of group 1, pregnancy proceeded against the background of ARVI (44.4%), (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 %), (p>0.05). 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, (p<0.05).

In the study of the peculiarities of the clinical course of prolonged jaundice of newborns, a tendency to increase the number of children with this pathology, the level of bilirubin is more than 250 μmol/L, and the development of neonatal cholestasis in 1/3 of the children with prolonged jaundice is established.

On the basis of the obtained results, the dependence of the content of alpha-fetoprotein and the epidermal growth factor of blood serum in children on the duration of prolonged jaundice of newborns is shown. In the blood serum of children in group 1, the increase in the content of alpha-fetoprotein was 1.7 higher: 677.1 [472.7;783.7] ng/ml, (p<0.05). In children of 2 groups, this indicator was 1.9 times

higher: 771.2 [686.6;934.4] ng/ml, ($p < 0.01$). Depending on the level of total serum bilirubin, the levels of alpha-fetoprotein were significantly higher at the level of the total bilirubin prevalent of 250 $\mu\text{mol/L}$ in children of 2 group: 748.3 [734.1;794.6] ng/ml, ($p < 0.05$). Correlation analysis established a strong direct correlation between the levels of alpha-fetoprotein and total serum bilirubin $> 250\mu\text{mol/L}$ in children of the 2nd group ($r_{xy} = 0.64$, $p < 0.05$). 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 epidermal growth factor in the serum of children with prolonged jaundice showed that in children of 1 group its content was 2.5 times higher: 530.6 [319.3;692.9] ng/ml, ($p < 0.01$), and in children of the 2 study group 1.5 times higher: 377.6 [221.0;582.9] ng/ml, ($p < 0.01$). Indicators of the content of epidermal growth factor were significantly higher at the level of the total bilirubin of 201-250 $\mu\text{mol/L}$ in children of group 1 in relation to 2 groups: 691.1 [504.6;828.3] ng/ml and 503.2 [418.4;592.0] ng/ml, ($p < 0.05$). The highest content of epidermal growth factor was at the lower level of total bilirubin in the blood serum, which was confirmed by mean strength but reverse correlation ($r_{xy} = -0.62$, $p < 0.05$). There was established a reverse strong correlation between the content of epidermal growth factor 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 epidermal growth factor 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 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 comparison group (15.1 ± 2.1) $\mu\text{mol/L}$, ($p < 0.05$). In 23.0 % of children Indicators of activity of liver transaminases were higher by 40,0%: ALT (49.1 ± 19.2) Units /L, AST (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.

The method of treatment of prolonged jaundice of newborns is proposed by assigning to the complex of basic treatment a drug based on ursodeoxycholic acid which promotes a higher rate of decrease of total bilirubin and rapid normalization of the parameters of alpha-fetoprotein and epidermal growth factor of blood serum.

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.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	– аланін амінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АФП	– альфа-фетопротеїн
ЕФР	– епідермальний фактор росту
НБ	– непрямий білірубін
ПБ	– прямий білірубін
ЦНС	– центральна нервова система
УДКХ	– урсодезоксихолева кислота
УДФГТ	– уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза