

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб

Горленко О. М., Ленченко А. В., Янковська А. О.

ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ ТА ДИТИНИ: ПРОЛОНГОВАНІ КОН'ЮГАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ

МОНОГРАФІЯ

Ужгород – Поліграфцентр «Ліра» – 2022

УДК 616.36-008.5-053.31

Горленко О. М., Ленченко А. В., Янковська А. О. Здоров'я матері та дитини: пролонговані кон'югаційні жовтяниці: Монографія. – Ужгород: Поліграфцентр «Ліра», 2022. 222 с.

Автори:

Горленко Олеся Михайлівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Ленченко Агнета Вінцеївна, к.мед.н., доцент кафедри дитячих хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Янковська Андріяна Олексіївна, к.мед.н., завідувач відділення молодшого дитинства КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня», асистент кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Рецензенти:

Колоскова О. К., д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ

Сірчак Є. С., д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У монографії викладені основні етіологічні й патогенетичні механізми розвитку пролонгованої кон'югаційної жовтяниці новонароджених. У виданні описані клінічні прояви, діагностичні критерії, сучасне лікування й методи профілактики. Видання адресоване студентам вищих медичних навчальних закладів, лікарям-інтернам, педіатрам, неонатологам, лікарям загальної практики-сімейної медицини.

MOTHER'S AND CHILD'S HEALTH: PROLONGED CONJUGATION JAUNDICE

The monograph presents the main etiological and pathogenetic mechanisms of the prolonged conjugative jaundice development in the newborns. The publication describes clinical manifestations, diagnostic criteria, modern treatment and prevention methods. The publication is addressed to students of higher medical educational institutions, residents, pediatricians, neonatologists, general practitioners – family medicine.

*Рекомендовано до друку на засіданні Редакційно-видавничої ради
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
(протокол №3 від 10 травня 2022 р.)*

*Рекомендовано до друку на засіданні Вченої ради ДВНЗ «Ужгородський
національний університет» (протокол №5 від 12 травня 2022 р.)*

© Горленко О. М., Ленченко А. В.,
Янковська А. О., 2022

© Поліграфцентр «Ліра», 2022

ISBN 978-617-596-353-1

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	5
ВСТУП	7
ЧАСТИНА І.	
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЖОВТЯНИЦЬ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ	15
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	17
1.1. Особливості обміну білірубіну та функціонального стану гепатобіліарної системи новонароджених у перинатальному періоді	17
1.2. Фактори ризику виникнення дисфункцій гепатобіліарної системи у новонароджених	24
1.3. Роль мікроекологічних порушень кишечника в потенціюванні дисфункцій гепатобіліарної системи	32
1.4. Клініко-лабораторна характеристика та методи корекції неонатальних жовтяниць	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	45
2.1. Принципи формування груп спостереження і характеристика методу лікування	45
2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування	46
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження	51
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНОЮ НЕОНАТАЛЬНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ	52
3.1. Порівняльна клінічна характеристика дітей із груп спостереження	52
3.2. Порівняльна клінічна характеристика матерів дітей із груп спостереження	58
3.3. Порівняльні результати лабораторного обстеження немовлят	64
3.3.1. Дослідження гемограм і біохімічних показників крові . . .	64
3.3.2. Визначення стану мінерального обміну в немовлят із груп спостереження і їхніх матерів	65
3.3.3. Визначення імунологічного та гормонального статусу немовлят із груп спостереження	67
3.3.4. Мікроскопічне, хімічне та біохімічне дослідження калу дітей із груп спостереження	68

3.3.5. Дослідження мікробної екології товстого кишечника немовлят із груп спостереження	70
3.4. Інструментальне обстеження дітей із груп спостереження	78
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНОЮ НЕОНАТАЛЬНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ	80
ВИСНОВКИ	101
ЧАСТИНА II.	
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Й ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ	105
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	107
1.1. Сучасні аспекти патогенезу та фактори ризику розвитку продовженого перебігу жовтяниці новонародженого	107
1.2. Особливості функціонування гепатобіліарної системи у дітей раннього віку	116
1.3. Сучасні погляди на лікування продовженої кон'югаційної жовтяниці новонароджених	124
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	131
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ	137
РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ ПРОЛОНГОВАНОЮ КОН'ЮГАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ	164
РОЗДІЛ 5. ЦИТОКІНОВІ МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ІЗ ПРОЛОНГОВАНОЮ КОН'ЮГАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ	177
РОЗДІЛ 6. МІКРОРНК ЯК БІОМАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕПАТОЦИТІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ПРОЛОНГОВАНОЮ КОН'ЮГАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ	189
РОЗДІЛ 7. РОЗРОБКА ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ ТЕРАПІЇ ПРОЛОНГОВАНОЇ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ	197
ВИСНОВКИ	209
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АА – альфа-амілаза
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
ГБС – гепатобіліарна система
ЗБС – загальний білірубін сироватки
КП – кишкова паличка
КУО – колонії утворюючі одиниці
ЛФ – лужна фосфатаза
МЕ – мікроелементи
МО – міжнародні одиниці
НЖ – неонатальна жовтяниця
НБ – непрямий білірубін
ПБ – прямий білірубін
ПЗР – передньо-задній розмір
ПКЖ – пролонгована кон'югаційна жовтяниця
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
РНК – рибонуклеїнова кислота
СФО – сфінктер Одді
ТК – травний канал
ТЗ – трийодтиронін
Т4 – тироксин
ТТГ – тиротропний гормон гіпофізу
УДГТ – уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза
УЗД – ультразвукове дослідження
УЗХГ ультразвукова холецистографія
УО – умовні одиниці
УПМ – умовнопатогенна мікрофлора
ХФПН – хронічна фетоплацентарна недостатність
ЦНС – центральна нервова система
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
HGF – фактор росту гепатоцитів

Ig – імуноглобуліни

IL – інтерлейкіни

miRNA – мікроРНК

NF- κ B – ядерний фактор каппа В

STAT 3 – сигнальний трансдуктор і активатор
транскриптаційного протеїну 3

TNF- α – фактор некрозу пухлини- α

Найбільш поширеними патологічними станами, пов'язаними з недостатністю глюкуронілтрансферазної (ГТФ) системи, є кон'югаційна жовтяниця новонароджених (КЖ) і синдром доброякісної непрямої гіпербілірубінемії (синдром Жільбера). У результаті ферментної недостатності відбувається підвищення рівня переважно непрямого білірубину, що клінічно проявляється жовтяницею [Ansomg-Assoku B., Shah SD, 2022, Erlichman J., Loomes K., 2017; Логинова А. А., 2011]. Метаболізм білірубину в нормі характеризується тим, що з віком збільшується частка прямого білірубину щодо загального. Так, на 4-ту добу це співвідношення становить 8,8 %, на 8-му – 12,1 %, а в дітей віком старше десяти днів і дорослих – 17 % [Thor Willy Ruid Hansen, 2021, Olusanya B. O., 2018]. Кон'югаційна система печінки дозріває з 20 по 40 тижднів внутрішньоутробного періоду. Пусковим фактором для цієї системи є пологи, після яких активність її різко збільшується і до 4–5 тижнів життя дитини досягає рівня дорослої [Білоусов Ю. В., 2011; Шадрін О. Г., Місник В. П., 2018]. ГТФ система печінки бере участь не тільки у трансформації білірубину, а й у кон'югації ендогенних і екзогенних метаболітів.

До цього часу недостатньо вивченим залишається питання, наскільки дозрівання і стійкість ГТФ системи печінки у новонароджених із КЖ, а також у хворих на СЖ схильні до впливу факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. «Фізіологічна» кон'югаційна жовтяниця новонароджених виникає на 3–4 день життя і, як правило, проходить до 10–14 дня, що пов'язано з особливостями обміну речовин, а також транзиторною незрілістю ГТФ системи [Brits H., Adendoff J., Huisamen D. and al., 2018, Lo T. F., 2013, Логинова А. А., 2011, Яблонь О. С., Рогожа О. О., 2011]. «Затяжна» кон'югаційна жовтяниця – це підвищення непрямого білірубину, що зберігається у доношених новонароджених більше двох тижнів життя, виникає внаслідок затримки дозрівання ГТФ системи печінки. Однак цей стан вимагає виключення інших можливих причин гіпербілірубінемії. Новонароджені з «затяжною»

кон'югаційною жовтяницею мають схильність до розвитку низки патологічних станів унаслідок незрілості різних органів та систем [Andre M., Day A. S., 2016, Старец Е. А., Малиновская Н. А., Мовлянова Н. В., 2012, Шакирова Э. М., Сафина Л. З., Шакирова Л. З., 2012].

Під терміном «жовтяниця» мають на увазі колорування шкірних покривів одним із кінцевих продуктів біотрансформації гему – білірубіном. Чільне місце серед жовтяниць новонароджених займає фізіологічна гіпербілірубінемія, частота якої становить 60–70 % всіх жовтяниць неонатального періоду [Azzuga A., Watchko L. F., 2015; Kaplan M., Maisels M. J., 2021]. Фізіологічна жовтяниця – пограничний, транзиторийний стан, зумовлений особливостями обміну білірубіну в періоді адаптації, а також морфо-функціональною незрілістю новонародженої дитини, що часто не потребує специфічного лікування. Однак надзвичайно важливим є те, що рання жовтяниця може бути індикатором різних патологічних станів, які супроводжуються гіпербілірубінемією високого ступеня, що потребує своєчасної діагностики та адекватної терапії [Satron K. M., Gourley G. R., 2021; Salia S. M., 2021]. У останні роки збільшилася кількість немовлят із затяжною жовтяницею, яка зберігається понад 1 місяць, гіпербілірубінемією за рахунок непрямой фракції білірубіну. Частота затяжних жовтяниць у стаціонарах для дітей раннього віку становить не менше 30% від усіх непрямих гіпербілірубінемій неонатального періоду. Інтенсивність і тривалість жовтяниці у здорових новонароджених пов'язана з повільним дозріванням кон'югаційної ферментної системи печінки цих дітей, на яку впливають різні екзогенні та ендогенні фактори [Jensen K., 2021, Olatunde, 2020; Spoorthi S. M., Dandinavar S. F., Ratageri V. H. et al., 2019]. Оцінка ступеня гіпербілірубінемії, виявлення її причини, а також своєчасна госпіталізація та адекватна терапія таких хворих є важливим завданням педіатрів і неонатологів у зв'язку з ризиком розвитку, при надмірно високому рівні білірубіну, тяжкого ускладнення, зокрема, білірубінової енцефалопатії. Білірубінова енцефалопатія або «ядерна жовтяниця» – це результат нейротоксичної дії непрямого білірубіну на мозок новонародженого. Це ускладнення залишається найнебезпечнішим. Однак у результаті активного ви-

користання фототерапії, а також застосування операції замінного переливання крові, частота його значно знизилася порівняно з минулим століттям [Волосівська Ю. М., Годованець Ю. Д., 2021]. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), як зазначено в останніх зарубіжних дослідженнях, відіграє роль у підтримці балансу між нейротоксичними та захисними ефектами білірубіну. Цей баланс може бути порушений при ускладненому перебігу вагітності та пологів (анемія та артеріальна гіпотензія у матері, важка асфіксія та крововилив у мозок у дитини, передчасні пологи) [Mojtagedi S. Y., Izadi A., Seirafi G. et al., 2018].

Доведено, що проникність гематоенцефалічного бар'єру збільшується при гіпоальбумінемії та при використанні препаратів, у транспорті яких бере участь альбумін. Найбільш схильні до негативного впливу гіпербілірубінемії діти першого тижня життя, тоді як у більш старшому віці проникність ГЕБ значно знижується [Karimzadeh P., Fallahi M., Rfzemian M. et al., 2020]. Оксидативний стрес підвищує проникність ГЕБ, що виникає у будь-якого новонародженого в перші дні життя. Оскільки система антиоксидантного захисту дозріває в останні тижні гестації, тому особливо схильні до оксидантного стресу недоношені діти. Найбільш чутливими структурами головного мозку до нейротоксичної дії білірубіну є гіпокамп, базальні ганглії, мозок, кохлеарні й окорухові ядра стовбура мозку. Тому ускладненням білірубінової енцефалопатії можуть бути як помірні когнітивні порушення, так і важка олігофренія, а також церебральний параліч [Годованець Ю., Волосівська Л., 2018]. Встановлено, що ймовірність розвитку білірубінової енцефалопатії в ранньому неонатальному періоді становить 20 % при концентрації білірубіну 340–425 мкмоль/л, 30–40 % при концентрації 425–510 мкмоль/л та вище 50 % при значеннях понад 685 мкмоль/л. Однак на розвиток білірубінової енцефалопатії впливають не лише високі концентрації білірубіну в сироватці крові, а й тривалість перебігу жовтяниці. Це необхідно враховувати при веденні дітей із кон'югаційними жовтяницями. До складу мембран нейронів головного мозку входять поліненасичені жирні кислоти. У останні роки багато досліджень присвячено тому, як, використовуючи в

терапії Омега 3 та 6 жирних кислот, запобігти токсичній дії білірубіну на головний мозок.

Білірубін є продуктом розпаду гемоглобіну. Після закінчення терміну існування еритроцитів (у дорослої людини він становить 110–120 діб, у новонароджених – 70–90 діб) вони руйнуються в ретикулоендотеліальній системі. У процесі катаболізму від гема відокремлюється глобін, після чого частина молекули окислюється з утворенням білівердину, і потім під дією 14 білівердинредуктази з нього утворюється непрямий (вільний) білірубін [Moroz V. M., 2016, Шадрін О. Г., 2013]. У комплексі з альбуміном білірубін поступає у кровоносну систему печінки. Перенесення білірубіну через плазматичну мембрану всередину гепатоциту здійснюють транспортні білки системи глутатіонтрансферази, одним з яких є білок SLC21A6. Мутації у промоторній частині гена, що кодує цей білок, спричиняють формування затяжних варіантів кон'югаційних жовтяниць [Mazur, Yablon O., Savrun T. et al., 2020]. У печінці здійснюється кон'югація молекул білірубіну з глюкуроною кислотою. Реакція кон'югації відбувається в ендоплазматичній мережі гепатоцитів під впливом уридиндифосфатглюкоронілтрансферази (УДГТФ), яка синтезується в мітохондріях гепатоцитів. Під дією УДГТФ поетапно утворюється моноглюкуронід, а потім – диглюкуронід білірубіну. Згідно з класичними канонами, прямий (кон'югований) білірубін складається з диглюкуроніду білірубіну на 70 % і на 30 % – із моноглюкуроніду [Савуніна Ю. В., 2018]. При зниженні активності УДГТФ виявляють підвищення рівня непрямого білірубіну у сироватці крові, переважно завдяки моноглюкуроніду білірубіну. Далі прямий білірубін за участю певних транспортних білків екскретується у жовчні капіляри у вигляді диглюкуроніду білірубіну. Потім прямий білірубін виводиться разом із жовчю в просвіт кишечника, де під впливом мікрофлори та кишкових ферментів відбувається утворення уробіліногену. Таким чином, порушення в кожній із систем, що беруть участь в обміні білірубіну, можуть призводити до його підвищення в крові, а також порушення співвідношення фракцій прямого та непрямого білірубіну, що клінічно проявляється жовтяницею. Виділяють чотири основні патогенетичні механізми розви-

тку патологічної гіпербілірубінемії [Радченко О. М., 2021, Mitra S., Remnie J., 2017]:

- 1) гіперпродукція білірубіну завдяки гемолізу;
- 2) порушення кон'югації білірубіну в гепатоцитах;
- 3) порушення екскреції білірубіну в кишечник;
- 4) поєднане порушення кон'югації та екскреції.

Доведено, що до факторів ризику, що негативно впливають на дозрівання ГТФ системи печінки в перинатальному періоді, відносять такі фактори, як загроза переривання вагітності, пізній гестоз, залізодефіцитна анемія у матері під час вагітності, які призводять до формування хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода. Внаслідок цього затримується становлення ГТФ у новонародженого, відбувається дисоціація комплексу білірубін-альбумін, наслідком чого може з'явитися формування затяжного варіанта перебігу кон'югаційної гіпербілірубінемії [Mojtagedi S. Y., Izadi A., Seirafi G. et al., 2018]. До екзогенних факторів, що впливають на швидкість дозрівання ГТФ системи печінки, можуть бути віднесені деякі лікарські препарати, що застосовуються матір'ю під час вагітності або використовуються у терапії дитини протягом першого місяця життя. У кон'югації різних ендогенних та екзогенних речовин беруть участь різні ізоформи УДФГТФ, які розташовані у клітинах печінки, нирок, легенів, кишечника та нюхового епітелію. Внаслідок цих реакцій утворюються водорозчинні сполуки, які потім виводяться з печінкової клітини. У літературі наведено дані, що підтверджують, що помірне підвищення білірубіну знижує ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, метаболічного синдрому й ожиріння. Непрямий білірубін, що утворюється в організмі плода, проникає через плаценту в організм матері і, як уже було сказано, знешкоджується в печінці матері. При цьому плацента виконує найважливішу захисну та гомеостатичну функцію у підтримці низьких, нетоксичних для плода концентрацій білірубіну та інших компонентів жовчі. Це пояснює той факт, що концентрація непрямого білірубіну в пуповинній крові не перевищує 35 мкмоль/л [Sticova E., Jirsa M., 2013].

Організм здорової новонародженої дитини має деякі особливості, що ведуть до наростання непрямого білірубіну:

- 1) виключення плаценти;
- 2) низька активність ГТФ до моменту народження та у перші дні життя;
- 3) більш висока швидкість продукції сироваткового білірубину, пов'язана з більшою, ніж у дорослих, кількістю еритроцитів та більш короткою тривалістю їх життя;
- 4) наявність вогнищ екстрамедулярного кровообігу в печінці, що зберігаються протягом 6 тижнів після народження;
- 5) низька активність Y-протеїну, що забезпечує транспорт білірубину в гепатоцитах;
- 6) знижена екскреторна функція печінки, яка становить лише 1–2 % від екскреторної здатності печінки дорослого;
- 7) посилена реабсорбція білірубину в кишечнику внаслідок наявності ферменту бета-глюкоронідази, що перетворює прямий білірубін на непрямий при народженні, а також відсутності анаеробної мікрофлори, відповідальної за перетворення білірубину на уробіліноген, уробілін [Фесенко М. Є., Цвіренко С. М., Щербань О. А. та ін., 2021, Бобровицкая А. И., Глазкова Л. Х., 2011].

Фізіологічна жовтяниця доношених новонароджених є наслідком особливостей обміну речовин у період адаптації та має такі ознаки: клінічні прояви жовтяниці у перші 2–3 доби життя; пік гіпербілірубінемії на 3–4 добу; печінка й селезінка нормальних розмірів; колір калу і сечі в нормі; білірубін за добу нарастає не більше ніж на 85,5 мкмоль (погодинний приріст 3,4 мкмоль/л); максимальний рівень загального білірубину не більше 256 мкмоль/л (при цьому рівень прямої фракції не вищий за 15–20 % від загального); відсутність ознак підвищеного гемолізу; купірування клініко-лабораторних ознак жовтяниці до 7–10 діб життя. Випадки гіпербілірубінемії, що відрізняються за будь-якою із зазначених ознак, не можуть розглядатися як фізіологічні й вимагають підвищеної уваги лікаря. У здорових новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, у 0,5–2,5 % випадків може бути жовтяниця грудного молока (прегнанова жовтяниця, синдром Аріаса). Клінічно виявляють гіпербілірубінемію завдяки непрямій фракції з 4–6 днів життя, що досягає піку на 10–15 день. Якщо грудне вигодовування зберігають, то рівень білірубину по-

чинає знижуватися без додаткового лікування після 4–6 тижнів життя [Jones E., Taylor B., Rudge G. et al, 2019, Kitano N., Nomura K., Kido M. et al, 2015]. За даними зарубіжної літератури додавання в лікування новонароджених із синдромом Аріаса додатково не-естерифікованих жирних кислот стимулює УДФГТФ, особливо в кишечнику, знижуючи концентрацію білірубіну [Deshmukh J., Deshmukh M., Patole S., 2019]. Однак підвищення рівня білірубіну вище 300 мкмоль/л вимагає своєчасної діагностики й тимчасового припинення грудного вигодовування через велику ймовірність розвитку ядерної жовтяниці [Mesić I., Milas V., Međimurec M., 2014]. Отже, питання етіопатогенезу, профілактики й лікування неонатальних жовтяниць у новонароджених дітей є і залишається актуальною проблемою в неонатології, яка потребує подальшого вивчення, систематизації та пошуку нових ефективних, малоінвазивних методів лікування.

ЧАСТИНА I

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЖОВТЯНИЦЬ
НОВОНАРОДЖЕНИХ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості обміну білірубіну та функціонального стану гепатобіліарної системи новонароджених у перинатальному періоді

Для періоду адаптації новонародженої дитини до позаутробного життя характерною є схильність до гіпербілірубінемії, що пов'язано як з віковими особливостями обміну білірубіну, так і з анатомо-фізіологічними особливостями новонароджених, які сприяють розвитку непрямих гіпербілірубінемій.

Білірубін було відкрито R. Virchow у 1849 році і названо «жовтим» пігментом. Термін «білірубін» запропоновано Stadelер у 1864 році, а в 1942 році Fisher та Plieninger синтезували білірубін і розшифрували його структуру. Методом рентгенструктурного аналізу була виявлена тривимірна структура молекули білірубіну, яка стабілізується шістьма внутрішньомолекулярними водневими зв'язками. Вони формують так звану Z-Z конфігурацію білірубіну й перешкоджають його взаємодії з полярними групами у водному середовищі. Після взаємодії зі світлом Z-Z конфігурація набуває E-E конформації (фотомодифікація), яка перешкоджає виникненню внутрішніх водневих зв'язків, і білірубін стає водорозчинним і легко виводиться. Явище фотомодифікації білірубіну лягло в основу методу фототерапії – лікування жовтяниці новонароджених опроміненням світлом довжиною хвилі близько 450 нм.

Відомо, що джерелом 75–85 % білірубіну є гемоглобін, який складає 90–95 % сухого залишку еритроциту. Гемоглобін розщеплюється на три основні частки: залізо, глобін і білірубін. Залізо і глобін утилізуються й використовуються для потреб молодого організму. У новонародженого за добу руйнується приблизно 0,5 г гемоглобіну (із 1 г гемоглобіну вивільняється 34 мг (600 мкмоль) білірубіну), що становить у середньому від 6 до 10 мг білірубіну

на кг маси тіла. Джерелом решти 15–25 % білірубину є нееритроцитарний білірубін. Він утворюється з гемопротеїнів – міоглобіну та залізомістких ферментів (каталази, мікосомальних та мітохондральних цитохромів, триптофанпірролази) і незрілих еритроцитів – нормобластів, ретикулоцитів. Цей процес називається неефективним еритропоезом. Коли еритроцит, що циркулює в крові, досягає закінчення нормального терміну свого існування, він руйнується у ретикулоендотеліальній системі органів і тканин: селезінці (переважно), купферовських клітинах печінки, кістковому мозку, гістіocyтах сполучної тканини.

Розрізняють п'ять етапів обміну білірубину: утворення білірубину – транспорт до печінки – захоплення печінковими клітинами – кон'югація – виділення. У процесі катаболізму гемоглобіну в клітинах ретикулоендотеліальної системи спочатку від гему від'єднується глобін. Після того безбілкова частина молекули (ферропротопорфирин XI) руйнується за допомогою мікосомальних гемоксигеназ у присутності активного кисню та НАДФ-цитохромс-редуктази з утворенням білівердину. Білівердин під дією ферменту білівердин-редуктази відновлюється до білірубину – непрямого, некон'югованого, вільного. Він важко розчиняється у воді, проте легко з'єднується з фосфоліпідами, що зумовлює його високу токсичність. У периферичній крові НБ вступає в плазмі в найбільшій зв'язок з альбуміном, втрачає токсичність і здатність проникати через клітинні мембрани. У такому вигляді білірубін транспортується в печінку, де відбувається його знешкодження. Багато речовин (кальцій, жирні кислоти, гормони, різні лікарські й інші засоби), для яких транспортним білком є альбумін, є «конкурентами» білірубину за зв'язок з альбумінами. Основна частина білірубину, надходячи до печінки, на поверхні гепатоцитів відокремлюється від альбуміну, захоплюється внутрішньоклітинними протеїнами й активним шляхом переноситься всередину печінкової клітини. У гепатоциті відбувається кон'югація (зв'язування) білірубину глюкуроновою кислотою за участю ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази. Глюкуронова кислота утворюється з уридиндифосфоглюкуронової кислоти у присутності ферменту УДФ-дегідрогенази. При з'єднанні однієї молекули білірубину з молеку-

лою глюкуронової кислоти утворюється водорозчинний моноглюкуронідбілірубін. На «жовчному» полюсі клітини при переході з гепатоциту в жовчні капіляри моноглюкуронідбілірубін за участю ферменту білірубінглюкуронілтрансферази перетворюється на ди-глюкуронідбілірубін.

Згодом прямий білірубін (ПБ) виділяється у жовчовивідні шляхи, далі у кишечник, де під впливом мікроорганізмів відновлюється до безбарвних уробілінових тіл. Невелика частина уробіліногену всмоктується в тонкому кишечнику і через воротну вену знову надходить до печінки, де повністю розщеплюється і екскретується у жовч. У невеликій кількості (у вигляді «слідів») виділяється нирками. Основна частина уробіліногену з тонкої кишки переміщується в товсту, де за участю анаеробної мікрофлори відновлюється до стеркобіліногену. Він у прямій кишці перетворюється на стеркобілін, що додає каловим масам жовто-помаранчового забарвлення. Лише невелика частина стеркобіліногену всмоктується у товстій кишці і через систему гемороїдальних вен, минаючи печінку, потрапляє в загальний кровотік і виділяється з сечею.

НБ добре розчиняється в ліпідах і у високих концентраціях є мембранотоксичним. Він пригнічує активність мітохондральних ферментів, порушує синтез ДНК, блокує синтез білка. Володіючи тропністю до мембранних фосфоліпідів, білірубін гальмує поглинання тирозину, внаслідок чого порушуються процеси синаптичної передачі. Білірубін здатний блокувати роботу іонних каналців, що пов'язують із порушенням нервової провідності (особливо в слуховому нерві). У експерименті було встановлено, що підвищений вміст молочної кислоти, зниження рівня глюкози в клітинах та порушення її обміну в мозковій тканині зумовлені гіпербілірубінемією. набряк нервових клітин при білірубіновій енцефалопатії зумовлений гальмуванням білірубіном іонного обміну та транспорту води в нирках.

У плода та новонародженого метаболізм білірубіну має особливості, які за певних умов сприяють накопиченню пігменту в крові та полегшують його проникнення в тканини. У механізмі розвитку гіпербілірубінемії важливу роль відіграють типові особливості адаптації новонародженого.

Цей віковий період характеризується більш інтенсивним утворенням білірубину завдяки прискореному розпаду еритроцитів. Відомо, що новонароджена дитина має підвищений вміст еритроцитів (відносно більша кількість гемоглобіну на одиницю маси тіла), тривалість життя яких становить 70–80 днів проти 120 днів еритроцитів дорослого. Це зумовлено тим, що еритроцити новонародженого містять фетальний гемоглобін, який є менш стійким (особливо в умовах ацидозу) на відміну від гемоглобіну А еритроцитів дорослого. Еритроцити новонародженого характеризуються анізоцитозом, макроцитозом та зниженою осмотичною резистентністю. Ця особливість зумовлена недостатнім забезпеченням плода киснем в період внутрішньоутробного розвитку. Після народження дитина потрапляє з умов відносної гіпоксії в умови гіпероксії, що також спричиняє підвищений гемоліз, який прогресує, якщо антенатальний період супроводжується ускладненнями, які ведуть до матково-плацентарної недостатності та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода.

У новонародженого відбувається утворення білірубину не лише з гемоглобіну передчасно зруйнованих внаслідок гемолізу еритроцитів, а також із нееритроцитарних джерел гемоглобіну – міоглобіну та залізомістких ферментів печінки (цитохром, каталаза та інші) завдяки катаболічній спрямованості обміну речовин (особливо у випадках гіпоксії, інфекції, інтоксикації). Частка нееритроцитарних джерел становить 15–25 % від усього білірубину.

Характерною для періоду новонародженості є відносно низька зв'язувальна здатність плазми крові, яка становить 2 моль білірубину на 1 моль альбуміну. Теоретично одна молекула альбуміну зв'язує дві молекули білірубину. До того ж 1 моль білірубину зв'язується у 300 разів міцніше, ніж решта. Практично половина всього білірубину перебуває в стабільному зв'язку з альбуміном, решта – у лабільному, нестійкому. Завдяки виникненню білірубін-альбумінового комплексу лише 1 % білірубину переходить у тканини. У разі прогресивного збільшення концентрації білірубину порушується рівновага його альбуміно-білірубінового комплексу і вільних молекул. Унаслідок цього вільний білірубін дифундує в різні тканини організму. Зниженню стійкості альбуміно-

білірубінового комплексу сприяють гіпоксія, ацидоз, зневоднення, а також конкуруючі за зв'язок з альбуміном екзогенні й ендогенні чинники, такі як неестерифіковані жирні кислоти, гормони, низка лікувальних засобів.

Важливу роль в обміні та метаболізмі білірубіну відіграє зв'язувальна активність плазми крові, в основному завдяки альбумінам, яка є перемінною величиною і залежить від низки факторів. Відомо, що зв'язувальна здатність альбуміну збільшується в разі підвищення рівня альбуміну в позаклітинній рідині, що сприяє зменшенню вмісту у крові вільного білірубіну. У новонароджених до 7–8 дня спостерігається висока активність гемоксигенази, що каталізує руйнування гему і його перетворення на білірубін, а також низька активність деяких ферментів антиоксидантної системи, які захищають фосфоліпідні утворення клітинних мембран від впливу токсичних метаболітів. Із другого тижня життя спостерігається зниження активності гемоксигенази і спонтанне підвищення зв'язувальної активності плазми крові у доношених новонароджених.

Білірубін новонароджених має високу здатність до ізомеризації, наприклад, вміст ізомерів в організмі дорослої людини становить 6 %, а у новонародженого – 50 %. Здатність до ізомеризації білірубіну під впливом фототерапії має позитивне значення, оскільки внаслідок цього процесу утворюються нетоксичні водорозчинні фракції білірубіну, що виводяться із організму без процесу кон'югації. Однак ізомерам білірубіну властива нестійкість і за умов несвоечасного виведення з організму вони через певний час знову перетворюються на непрямий токсичний білірубін.

Відносно низькою є кон'югаційна функція печінки новонародженого протягом перших 7–8 днів життя. Передусім це зумовлено низьким рівнем захоплення НБ печінкою (через відсутність у печінці плода лігандину й Y-протеїну, які забезпечують захоплення білірубіну гепатоцитами) та його кон'югації із глюкуроноювою кислотою. У внутрішньоутробний період ферментні системи, які забезпечують процес глюкуронізації, практично блоковані, вони гальмуються гормонами вагітної. Відомо, що у плода рівень НБ у 4–5 разів вищий, ніж у вагітної, причому він не перетворюється на

прямий, а у незміненому вигляді транспортується через плаценту в організм матері й метаболізується її печінкою.

Недостатня функція у новонародженого глюкуронілтрансферази, уридинглюкуронілдегідрогенази й цитохрому Р 450 (становить 5 % від активності відповідних ферментів у дорослих), гіпоглікемія, що сприяють дефіциту глюкуронової кислоти, також зумовлюють низьку кон'югаційну функцію печінки. Усе це призводить до накопичення в організмі новонародженого НБ. Незначний вміст (порівняно з дітьми старшого віку) цитоплазматичних білків (Y- і Z-протеїнів), що транспортують НБ до ендоплазматичної сітки, де відбувається кон'югація, сприяє накопиченню в гепатоцитах значної його кількості. Він знову виділяється через другий синусоїдальний полюс у плазму крові (регургітація), що також приводить до зростання НБ у крові.

«Запуск» системи кон'югації білірубину відбувається від декількох годин до декількох днів після народження. Активність кон'югації зростає під кінець 3–4 тижня життя, а досягає рівня дорослого лише через 1,5–3,5 місяця життя. Цей стан тісно пов'язаний із припиненням гальмівного впливу гормонів плаценти й материнського організму, а також зі стимуляційним впливом НБ на ферментну функцію печінки, поліпшенням оксигенації печінки і становленням її функції.

Кишкова екскреція білірубину в період неонатальної адаптації має свої особливості. Внаслідок відсутності у новонароджених специфічної мікрофлори, що сприяє перетворенню ПБ на стеркобілін, а також за наявності значної кількості β -глюкуронідази, кон'югований білірубін розщеплюється на фракції із утворенням НБ. Він реабсорбується через слизову оболонку кишечника і залучається до кишково-печінкового циклу, що збільшує навантаження на відносно низьку ферментну та екскреторну функцію печінки (особливо при затримці випорожнень).

Основними функціями гепатобіліарної системи є: а) екскреторна – виділення утвореної в ній жовчі (солі жовчних кислот і вільні жовчні кислоти емульгують жири, тим самим полегшуючи їх засвоєння; перетворюють жирні кислоти у водорозчинні форми, що необхідно для всмоктування як самих жирних

кислот, так і жиророзчинних вітамінів; мають антибактеріальну дію, активують ліпазу); б) білковосинтезуюча функція (продукція альбумінів, глобулінів, ліпопротеїнів, глікопротеїнів та білків-переносників, а саме – трансферину, проконвертину, фібриногену та проакцелерину); в) вітаміносинтезуюча функція (синтез вітамінів А, D, Е, К); г) печінка є депо мінеральних речовин; д) ендокринна функція (місце катаболізму тиреоїдних і стероїдних гормонів, метаболізму інсуліну); е) кровотворна функція (у новонароджених дітей печінка є кровотворним органом, оскільки бере участь в обміні заліза, кобальту й міді); ж) захисна функція (клітини Купфера особливо ефективно знешкоджують і видаляють клітини бактерій та інші чужорідні частинки, завдяки чому печінка відіграє важливу роль в імунному захисті організму); з) резервуарна функція (резервуар крові, бере участь в регуляції об'єму крові й кровотоку в організмі); и) детоксикаційна функція (у клітинах печінки проходить перетворення лікарських та інших потенційно токсичних сполук у водорозчинну форму з наступним їх виведенням у складі жовчі; кон'югація з іншими речовинами з утворенням нешкідливих продуктів, які виводяться з організму).

Анатомо-фізіологічними особливостями функціонування гепатобілярної системи новонароджених, які сприяють розвитку непрямих гіпербілірубінемій є такі: недостатність кон'югації та екскреторних механізмів, гіподисхолія та гіпокінезія в перші дні. У новонароджених знижена екскреторна функція печінки завдяки анатомічним особливостям жовчних каналців – вони вузькі, кількість їх зменшена, що веде до холестазу. Екскреторна функція печінки досягає рівня дорослого до кінця першого місяця життя.

Недостатня зрілість кон'югаційної та екскреторної функції гепатобілярної системи поєднується з можливістю синтезу білірубіну безпосередньо в кістковому мозку із протопорфірину та стеркобіліну, що викликає додаткове «білірубінове навантаження» на організм новонародженого. Слід зауважити, що паралельно простежується позапечінкова кон'югація білірубіну – в нирках і слизовій оболонці травного тракту.

Патогенетичні аспекти розвитку гіпербілірубінемій у новонародженого пов'язані з фізіологічними особливостями організму. Становлення функцій травної системи, її дозрівання відбувається як під час внутрішньоутробного періоду, так і після народження дитини. Травна система до народження добре сформована і підготовлена до позаутробного існування. Однак низка негативних впливів на антенатальний розвиток може призвести до затримки дозрівання систем, які беруть участь в адаптаційному процесі після народження. Порушення функціонування багатьох систем та органів, низки метаболічних процесів віддзеркалюється на діяльності гепатобіліарної системи і, зокрема, печінки. Це призводить до запуску каскаду порушень і в білірубіновому обміні, які потребують корекції.

Таким чином, аналіз особливостей обміну білірубіну через призму анатомо-фізіологічних особливостей показав, що втручання негативного чинника, як в анте- так і в ранньому неонатальному періоді, може призвести до значного порушення функціональної активності низки органів і передусім печінки і кишечника, що безпосередньо веде до розвитку патології білірубінового обміну.

1.2. Фактори ризику виникнення дисфункцій гепатобіліарної системи у новонароджених

Порушення білірубінового обміну, яке клінічно проявляється жовтяницею, патогенетично зумовлено дією таких механізмів: надмірно підвищеного утворення білірубіну; зниженого поглинання білірубіну печінкою; зменшеного зв'язування білірубіну в печінці; зменшеного надходження білірубіну в жовч, спричиненого як внутрішньопечінковими, так і позапечінковими факторами. Найбільш поширеною жовтяницею в період новонародженості є фізіологічна білірубінемія, жовтяничність шкіри виявляється у 50–60 % доношених та 70–80 % недоношених дітей. Фізіологічна жовтяниця не потребує лікування, виникає на третю добу життя, зникає до 14 дня життя у доношених новонароджених.

Патологічний рівень гіпербілірубінемії мають 4–6 % дітей. В умовах великих промислових центрів, екологічно неблагополуч-

них регіонів питома вага новонароджених дітей із патологічною жовтяницею значно вище – до 14–16 %. Факторами ризику виникнення гіпербілірубінемій новонароджених є група ендокриногенних факторів, які за певних умов можуть викликати низку функціональних та органічних зрушень в організмі дитини і призвести до появи жовтяниці. Найбільш вивченими є порушення кон'югації, яка проявляється фізіологічною та пролонгованою жовтяницями.

Епідеміологічні та клінічні результати досліджень свідчать про високу розповсюдженість функціональних порушень травного каналу (ТК) у дитячій популяції, найбільш частими з яких є дисфункціональні розлади біліарної системи. До моменту народження у зв'язку з втратою плацентарного шляху метаболізму на печінку новонародженого лягає складне і важке навантаження щодо обміну білків, жирів, вуглеводів, ферментів, пігментів, гормонів та ін.

Становлення гепатобіліарної системи в неонатальному періоді значною мірою залежить як від умов, так і термінів внутрішньоутробного розвитку. За даними кількох досліджень НЖ переважають у групі немовлят, які народилися від матерів із несприятливим перебігом антенатального періоду: лікування безплідності, обтяжена генетична спадковість, несприятливі медико-соціальні умови, перенесені гострі респіраторні вірусні інфекції, порушення білірубінового обміну в породіль, стимуляція пологової діяльності, вживання ліків та ін.

Деякі автори серед провідних факторів ризику розвитку НЖ виділяють природне вигодовування і вплив гормональних і біологічно активних складових молока матері, внутрішньоутробне інфікування, фактори, які викликають внутрішньоутробну гіпоксію, вид родорозрішення. Більшість авторів дотримуються думки, що НЖ новонароджених – мультифакторний процес.

На сьогодні гіпербілірубінемії періоду новонародженості, зумовлені порушенням кон'югації НБ білірубину, займають одне з перших місць після перинатального ураження центральної нервової системи. НЖ звертає увагу педіатрів не лише через високу частоту її серед новонароджених, але й тому, що надмірне на-

копичення білірубину внаслідок недосконалості (функціональної незрілості) системи очищення від пігменту може стати небезпечним для дитини. НЖ слід розглядати як симптом потенційної небезпеки.

За фізіологічних положів між навколишнім середовищем і новонародженою дитиною встановлюються гармонійні взаємостосунки. Якщо вони порушуються, виникають різні відхилення ступеня адаптованості і розвивається дизадаптація. За умов нормальної адаптації фізіологічні функції знаходяться в межах норм реакції, при дизадаптації можуть проявлятися різноманітними патологічними відхиленнями. Адаптація новонароджених дітей за умов пологового стресу є фізіологічним процесом лише за відсутності анте- та перинатальних факторів ризику.

На підвищення рівня білірубину в сироватці крові новонародженого і перебіг жовтяниць можуть впливати: генетичні й етнічні фактори; великі крововиливи; підвищена резорбція білірубину з кишечника при функціональних порушеннях; метаболічні порушення (гіпоксія, ацидоз, гіпоглікемія); пізні прикладання до грудей; цукровий діабет у матері; недоношеність; дефіцит гормонів щитоподібної залози; хвороби обміну, тривале парентеральне харчування; лікарські препарати, які вживала вагітна; вірусні та бактеріальні інфекції у матері під час вагітності; перебіг пологів та інше.

Виникнення патологічних змін гепатобіліарної системи може бути пов'язане з гіпоксією. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія призводить до посилення еритропоезу, що супроводжується поліцитемією, згущенням крові, порушенням мікроциркуляції органів та систем із розвитком «сладж-синдрому». Внаслідок цього порушується живлення тканин, знижується інтенсивність гліколізу та паралельно зростає інтенсивність окиснювальних процесів, посилюється ацидоз, відбувається накопичення вільних радикалів, які руйнують мембрану еритроцитів.

За хронічної гіпоксії включається механізм компенсації, спрямований на підтримку повноцінної оксигенації тканин і органів плода – перерозподіл кровообігу із переважним кровозабезпеченням життєво важливих органів (головного мозку, серця, над-

нирників). Відповідно знижується оксигенації печінки, кишечника, нирок. Це супроводжується затримкою дозрівання ферментних систем цих органів і зниженням їх функціональної активності в неонатальному періоді.

Внаслідок гіпоксії відбувається накопичення молочної кислоти, розвивається метаболічний ацидоз, який зменшує активність тканинних ферментів. Як результат, значно пригнічується тканинне дихання, спостерігаються порушення електролітного балансу, білкового та ліпідного обміну. Підсилюється розпад жирів з утворенням проміжних кислих метаболітів, кетонових тіл, що збільшує ацидоз; активується глікогеноліз, у зв'язку з чим зменшуються запаси глікогену в печінці і розвивається гіперглікемія. Зміни метаболізму, у свою чергу, поглиблюють гіпоксію і призводять до виникнення енергетичного дефіциту та вираженої органної патології. Таким чином гіпоксія є тим фактором, який впливає на всі ланки патогенезу виникнення гіпербілірубінемії.

Зниження білоксинтезуючої функції печінки у дітей, які перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію, веде до зниження рівня альбуміну в плазмі крові. Це збільшує токсичність непрямого білірубину, оскільки токсичну властивість має не зв'язаний з альбуміном непрямий білірубін. Також порушується стан мембран гепатоцитів, у результаті чого адгезія білірубін-альбумінових комплексів значно утруднюється. Вміст білка і білкових фракцій у новонароджених дітей залежить також від стану матері під час вагітності. Встановлено, що в дітей, народжених від матерів, які страждали на різні форми пізніх гестозів, розвивається гіпо- і диспротейнемія, яка виражається в гіпоальбумінемії, підвищеному вмісті α_1 -, α_2 - і β -глобулінів. Встановлено пряму залежність між ступенем важкості гестозу в матері та рівнем гіпо- та диспротейнемії в новонародженого.

Низка авторів вказує на те, що порушення функціональної активності печінки у новонароджених виникає на фоні транзиторних змін регуляторних механізмів імунної реактивності. Існують достовірні дані, що гіпоксія і пологовий стрес є причиною запуску каскаду реакцій інтерлейкінів у новонародженої дитини в ранньому неонатальному віці. Цитокіни IL-1b, IL-6 та TFN-a, а також про-

стагландини здатні впливати на гепатоцити, стимулюючи їх проліферацію і диференціацію. Експериментально доведено, що в перші години після ураження печінки продукція цитокінів клітинами Купфера підвищується. У результаті впливу інтерлейкінів на поверхні гепатоцитів, ендотеліальних клітин синусоїдів і клітин Купфера починається адгезія нейтрофілів. Цей механізм може бути пусковим для регенерації печінкових клітин. Паралельно з цим процесом клітини Купфера активно виробляють простагландини, які регулюють продукцію цитокінів.

Ушкодження імунної системи в період раннього онтогенетичного розвитку супроводжує порушення адаптації та викликає важкі клінічні синдроми дизадаптації. Джерелом гемопоетичних клітин у плода на початку ембріогенезу є жовчний міхур, поступово до органів кровотворення приєднується печінка. З розвитком плода все більшу роль у кровотворенні відіграє кістковий мозок, тимус, лімфатичні вузли та селезінка. Таким чином, у новонародженого наявні всі органи та клітини імунітету, але властивість відповідати на чужорідний антиген формується поступово.

Крім того, існують також інші шляхи впливу печінки на загальну імунологічну реактивність, пов'язані зі зміною її функцій: секреторною, екскреторною, детоксикаційною. Ці функції пов'язані з підвищенням у крові концентрації білірубину. Встановлено, що білірубін значно впливає на імунну систему, практично на всі її компоненти. Є три типи ефектів білірубину на клітини імунної системи: інгібування продукції лімфокінів, зміни стану нуклеолярного апарату лімфоцитів та прямий цитотоксичний вплив, який може бути різним щодо лімфоцитів і гранулоцитів. Зроблений висновок щодо неспецифічного характеру його дії на імунну систему, що зумовлено впливом на структуру клітинних мембран. Спорідненість білірубину до клітинних мембран пов'язана з його ліпофільністю. Існують дані, що *in vivo* суттєвою є конкуренція за зв'язок білірубину між клітинними мембранами та сироватковим альбуміном. Встановлений як інгібуючий, так і стимулюючий ефект білірубину на імунну систему, однак перший є більш значним. Таким чином, усі порушення екскреторної функції печінки, пов'язані з підвищенням у крові кон-

центрації білірубіну, впливають на стан імунологічної реактивності організму.

Одним з актуальних напрямків сучасної медицини є дослідження ролі цитокінів у патогенезі різних захворювань. Низка авторів підкреслюють важливу роль цитокінового балансу в патогенезі патології печінки, у розвитку анемії новонароджених дітей. Рівень цитокінів у плазмі підвищується у відповідь на ураження тканин. Цитокіни не лише стимулюють синтез білків гострої фази, але й можуть пригнічувати утворення альбуміну, трансферину та ряду інших білків.

Гіпербілірубінемія негативно впливає на функціональну повноцінність імунної системи при концентрації 255 мкмоль/л і є фактором, який посилює транзиторний імунодефіцит новонароджених. Встановлено супресивний вплив білірубіну на класичний шлях активації системи комплемента, який залежить від терміну гестації та постнатального віку дитини.

У останні роки надзвичайно велике значення у розвитку перинатальної патології, зокрема гіпербілірубінемії, надається внутрішньоутробним інфекціям. Жовтяниця – найбільш частий клінічний прояв внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених. Поява жовтяниці як симптому внутрішньоутробної інфекції описана великою кількістю авторів, але патогенетичний механізм розвитку гіпербілірубінемії при інфекції відображений нечітко. Одні автори припускають, що токсини та інші бактеріальні продукти можуть викликати пряме ураження еритроцитарної мембрани і гемоліз, інші це заперечують. Також вважають, що головна причина гіпербілірубінемії при інфекціях полягає в нездатності печінки зв'язувати білірубін. Усі етапи метаболізму білірубіну порушуються при інфекційному ураженні печінки, особливе значення надається інфекційним чинникам і їх причетності до затяжного перебігу кон'югаційних жовтяниць.

У лабораторних дослідженнях стафілококовий токсин при перитеральному введенні гальмує секрецію жовчі на фоні помітних зрушень у хімічному складі жовчі. Пригнічується продукція холатів і збільшується в 2–4 рази концентрація білірубіну – гіпербілірубінхолія, можливо, і за рахунок гемолітичної дії стафі-

лококових токсинів. Роботи з інфекційної перинатології тісно пов'язані з морфологічними дослідженнями, які присвячені вивченню плаценти. Інфекційні агенти, уражаючи плаценту, окрім морфологічних змін, дестабілізують гормональний стан матері та плода, що передусім впливає на дозрівання останнього. Внутрішньоутробне інфікування має всебічний вплив на плід шляхом ураження плаценти: це зниження енергетичних, дихальних та інших біохімічних процесів, зміна толерантних імунологічних відносин у системі мати-плід, полегшення проникнення інфекційного агента в організм плода. Усі ці зміни тісно переплітаються, викликаючи каскад патологічних реакцій, які зумовлюють перебування плода в екстремальних умовах. Вони викликають затримку дозрівання ряду його органів і систем, що проявляється у новонародженої дитини порушенням адаптаційного процесу в перші дні життя дитини з розвитком геморагічних ускладнень та гіпербілірубінемії.

Менш вивчені, і не так поширені порушення екскреторної функції з розвитком холестазу та дисхолії. Діагностичним критерієм холестазу є підвищення кон'югованого білірубину за даними одних авторів 34 мкмоль/л, інших 25,6 мкмоль/л. Затяжні жовтяниці новонароджених є скоріше проявом дискоординації жовчовивідної функції печінки, ніж ознакою її ураження. Частково факт затяжної гіпербілірубінемії можна пояснити розвитком нерізко виражених явищ холестазу. Тривала гіпербілірубінемія призводить до вторинних метаболічних та шлунково-кишкових дисфункцій.

Термін дисфункціональних розладів біліарного тракту визначається як комплекс клінічних симптомів, які виникли в результаті моторно-тонічної дисфункції жовчного міхура, жовчних протоків і сфінктерного апарату жовчних шляхів із порушенням відтоку жовчі в дванадцятипалу кишку. Високі концентрації непрямого білірубину токсично впливають на мембрану гепатоцитів, внаслідок чого порушується обмін холестерину, жовчних кислот, зростає в'язкість жовчі, розвиваються дистрофічні зміни гепатоцитів та епітелію жовчовивідних шляхів, ці зміни трактуються деякими авторами як синдром згущення жовчі.

У розвитку холестазу в новонародженої дитини велике значення належить стану моторики кишечника. Відомо, що формування моторики ТК починається на найбільш ранніх етапах внутрішньотробоного розвитку. У постнатальному періоді ця функція повністю залежить від терміну початку та характеру ентерального харчування новонародженої дитини. Затримка початку ентерального вигодовування з різних причин патологічних станів веде до застійних явищ у кишечнику, стазу в жовчовивідних шляхах, порушенню секреторної функції кишечника. Від моторики кишечника залежить і видалення білірубину із ТК. Сприяють порушенню моторики також гіпоксична енцефалопатія, дисбактеріоз.

Із особливостей кінетики жовчного міхура у новонароджених потрібно підкреслити той факт, що в них у 3 рази більше виробляється жовчі на 1 кг маси тіла, а швидкість виділення в 6 разів менша, ніж у старших дітей. Внаслідок дії токсичних факторів на організм новонародженого зменшується продукція жовчі, змінюється її хімічний склад, а саме – зменшується вміст жовчних кислот, які є природними детергентами з антибактеріальною, бактерицидною дією, з паралельним зростанням концентрації білірубину в 2–4 і більше разів.

У новонароджених виявляється недостатній синтез жовчних кислот, переважають атипові жовчні кислоти, кон'юговані з таурином (у дорослих із лецитином) та некон'юговані. Плин жовчі по жовчовивідних шляхах повільний, оскільки холекінетична дія атипових жовчних кислот значно нижча. У періоді новонародженості спостерігається незрілість усіх етапів печіково-кишкової циркуляції жовчних кислот, серед них недостатність процесів захоплення їх гепатоцитом, екскреція через базальну мембрану, дисхолія за рахунок зниження синтезу вторинних жовчних кислот у кишечнику і значне зменшення їх реабсорбції. Таким чином, напруження у функціонуванні гепатобіліарної системи є станом, який зумовлює розвиток синдрому холестазу і пояснює розвиток даного синдрому при різних захворюваннях і дисфункціях печінки та жовчовивідних шляхів.

У літературі трапляються нечисельні дані, які свідчать про токсичне ураження серця при гіпербілірубінемії, зокрема й у но-

вонароджених. Встановлено, що токсична дія НБ зумовлена проникненням його через мембрани клітин і блокуванням певних дихальних ферментів у мітохондріальних структурах. Внаслідок цього порушується продукція енергії й обмежується функціонування енергозалежних процесів життєдіяльності клітини. Гістологічні дослідження, проведені у дітей, які загинули від гемолітичної хвороби новонароджених, показали, що ушкодження серця внаслідок гіпербілірубінемії візуалізуються дегенерацією і вакуолізацією м'язових волокон міокарда, набряком строми, невеликих вогнищ некрозу серцевого м'язу, розширенням дрібних коронарних судин, набуханням їх ендотелію.

Дослідження показали, що високі рівні НБ у сироватці крові новонародженого супроводжуються порушенням функціонального стану лівого шлуночка у вигляді зниження його систолічної функції внаслідок прямого токсичного впливу НБ на метаболічні процеси всередині кардіоміоциту. Безсумнівно, на зниження систолічної функції лівого шлуночка негативно впливають й інші, менш значні фактори, серед яких можна виділити пряму дію перенесеної перинатальної гіпоксії на міокард новонародженого.

Відомо, що високі рівні білірубіну є потенційно небезпечними для нервової системи новонароджених. Однак, на погляд деяких вчених, токсичний, негативний вплив білірубіну зумовлюється не так масою дитини та ступенем гіпербілірубінемії, як здоров'ям матері, тривалістю гіпербілірубінемії, перебігом перинатального періоду і проникністю гематоенцефалічного бар'єру на тлі неспроможності бар'єрних функцій організму новонародженого.

Аналіз вищенаведених факторів, які підсилюють порушення білірубінового обміну, вказує на крихкість адаптаційної системи новонародженої дитини і високу залежність від антенатальних умов розвитку.

1.3. Роль мікроекологічних порушень кишечника в потенціюванні дисфункцій гепатобіліарної системи

Організм і середовище – це єдина екологічна система, в якій важлива фізіологічна роль належить мікробам – симбіонтам люди-

ни. Макроорганізм і його аутофлора в нормальних умовах знаходяться в стані динамічної рівноваги, яка склалася і закріпилася в процесі тривалого еволюційного розвитку. Рівновага між окремими видами бактерій склалася еволюційно, і в її основі лежить гомеостаз, постійність внутрішнього середовища, а саме – фізіологічних, біохімічних та інших процесів, що відбуваються в організмі. При вивченні ролі мікрофлори у життєдіяльності організму людини завжди виникає безліч питань. Наскільки реально впливають мікроорганізми на організм хазяїна? Яким чином вони впливають на імунні та різноманітні метаболічні процеси? Чи не перебільшуємо ми важливість збереження особливостей біоценозу слизових оболонок, шкіри? Чи потрібно впливати на процеси біоценозу та пробувати змінювати співвідношення мікроорганізмів, які присутні в організмі людини?

Для становлення нормального мікробіоценозу навіть у здорових новонароджених проходить певний період часу. Мікробна колонізація у дітей має три послідовні фази. Перша фаза – асептична, під час народження, характеризується стерильним меконієм. Друга фаза – перші 2–3 дні після народження, під час якої відбувається заселення травного каналу дитини мікроорганізмами. Третя фаза – трансформації та проліферації, коли основою мікробного пейзажу стає біфідофлора, за порівняно швидким витісненням тимчасових представників іншої алохтонної мікрофлори (коки, протей тощо).

Одним із найважливіших механізмів адаптації новонароджених до умов зовнішнього середовища є своєчасна колонізація аутохтонними природними бактеріями. У нормі формування мікроекології дитини починається шляхом заселення стерильного до народження організму мікрофлорою матері під час пологів. Важливе значення у цьому процесі має стан здоров'я жінки, яка народжує дитину, своєчасне здійснення первинного контакту «шкіра до шкіри» новонародженого з матір'ю та прикладання дитини до грудей матері впродовж перших 30 хвилин життя. Завдяки селективній дії присутніх у материнському молозиві/молоці специфічних біфідогенних субстратів, специфічних глобулінів усіх класів і неспецифічних захисних факторів, у дітей у пе-

ріоді новонародженості формується унікальний спектр біфідуальної мікрофлори, яка складає 85–95 % усього мікробного пейзажу. Проведене визначення стану здоров'я дітей, які народилися з високим ризиком розвитку дисбіозу, довело наявність частих ускладнень перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації: кон'югаційна жовтяниця – у 56,5 %, дисфункції ТК, такі як зригування, метеоризм, нестійкі випорожнення, які були в 42,8 %.

Крім фізіологічної контамінації, простежується заселення шкіри та слизових оболонок дитини значною кількістю умовнопатогенної мікрофлори (УПМ) (ентерококи, стафілококи, ентеробактерії). Цей період життя визначається як період транзитного дисбіозу. Він є найбільш несприятливим із позицій мікроекології, оскільки у цьому періоді навіть слабовірулентний умовнопатогенний мікроорганізм може викликати в організмі незахищеної дитини розвиток інфекційного процесу.

Становлення мікрофлори кишечника у дітей проходить декілька етапів. Упродовж внутрішньоутробного періоду розвитку здорового плода його кишечник залишається стерильним. Первинне заселення мікроорганізмами відбувається під час пологів під час проходження родових шляхів матері, а пізніше – мікрофлора формується під впливом факторів навколишнього середовища.

Відомо, що в просвіті кишок міститься понад 500 видів мікроорганізмів. Загальна кількість мікроорганізмів у різних частинах макроорганізму досягає 10^{14} – 10^{15} , що в два рази перевищує загальну кількість клітин самого організму. Із них 75–78 % припадає на ТК, більшість із яких локалізовано в товстому кишечнику і становить 50 % його вмісту.

Враховуючи існування фізіологічної єдності систем організму, слід відзначити взаємозалежність функцій гепатобіліарної системи й ТК. Вона зумовлена значенням печінки в процесах детоксикації багатьох речовин, які надходять із кишечника через систему воротної вени. Дослідження останніх років показали, що в процесах детоксикації бере активну участь також і мікрофлора кишечника, яка в складі біоплівки першою вступає в контакт зі шкідливими субстанціями. Детоксикація за участю мікроорганізмів від-

бувається завдяки мікробній біотрансформації хімічних сполук у нетоксичні або малотоксичні, частина яких виводиться з організму з фекаліями. Кишкова мікрофлора задіяна у процесах сорбції різноманітних сполук у ТК.

Печінка і мікрофлора кишечника безпосередньо беруть участь у печінково-кишковій циркуляції багатьох органічних і неорганічних сполук. Це забезпечує захист організму від токсичного впливу за рахунок окиснювальних процесів у печінці та за участю гідролітичних відновлювальних ферментів мікрофлори кишечника. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори ТК при дисбіозі збільшує навантаження на ферментні системи печінки, що за умов прискореного надходження токсинів призводить до функціональних та структурних порушень органу. Встановлено, що процеси синтезу, циркуляції та метаболізму жовчних кислот, холестерину та стероїдних гормонів, також відбуваються за участю кишкової мікрофлори. Вміст у порожнині кишечника, крові й жовчі стероїдних сполук та їх співвідношення значною мірою залежить від ферментної активності мікроорганізмів, їх видового та кількісного складу. Найбільш суттєво мікроорганізми впливають на метаболізм основних компонентів жовчі – жовчних кислот. Кишкові бактерії беруть участь у підтриманні печінково-кишкової циркуляції та метаболізму жовчних пігментів. Під впливом бета-глюкуронідази мікроорганізмів у травному каналі, а найбільш активно – у дистальних відділах тонкої кишки, проходить декон'югація зв'язаного білірубіну. Таким чином, порушення мікроекології кишечника може спричинити зміни метаболізму жовчних кислот і білірубіну, що підвищує стаз, підтримуючи тривалу гіпербілірубінемію в неонатальному періоді.

У останнє десятиріччя стан здоров'я дитячого населення у нашій країні погіршився, що пов'язано з низкою причин: забруднення оточуючого середовища, низький соціальний рівень основної маси населення, погіршення стану здоров'я батьків, насамперед матерів. Усе це опосередковано впливає на адаптаційні можливості новонароджених, перешкоджає їх подальшому фізіологічному розвитку.

Останнім часом прослідковується чітка тенденція зростання дисбіотичних станів серед дітей раннього віку, а також певні особливості становлення мікроекології організму новонароджених дітей. Зросла тривалість заселення організму новонароджених облигатними представниками нормальної мікрофлори з 3–4 днів (40–50-і роки) до 8–10 днів (70-і роки) і, за останніми матеріалами, становить 20–25 днів. За даними літератури, навіть у практично здорових дітей на 6–7 добу життя переважна концентрація індигенної мікрофлори, особливо в кишечному біотопі, значно нижче за фізіологічну норму. Це сприяє проліферації УПМ та залученню її до складу біоплівки. Продовжилися терміни формування нормофлори. На 8–10 добу оптимальний рівень нормофлори виявлено лише у 63,3 % новонароджених. До моменту виписки із пологового будинку тільки 30 % дітей мають нормально сформовану мікрофлору кишечника і 66,8 % – нормальну флору шкіри. У дітей з обтяженим антенатальним періодом розвитку та іншими ускладненнями формування біфідофлори є ще тривалишим. Останнім часом усе більше фактів з'являється щодо еволюції автофлори дитини: зростають агресивні властивості умовнопатогенних мікроорганізмів, що раніше вважалися симбіонтами. УПМ у сучасних умовах здатна зумовити розвиток ряду патологічних синдромів.

Проблема мікробіологічного здоров'я новонароджених і формування оптимального мікробіоценозу має безпосередній зв'язок із джерелом нормальної мікрофлори. Таким джерелом для новонародженого має бути мати, за умови раннього шкірного контакту матері й новонародженого (викладання дитини на живіт матері відразу після народження, раннього докладення до грудей у перші 30 хвилин, наступного шкірного контакту матері й дитини протягом 2 годин після народження, коли дитина знаходиться на грудях матері) і наступного спільного перебування матері й новонародженого на усіх етапах надання медичної допомоги. Своєчасна колонізація організму новонародженого мікрофлорою матері при контакті з навколососковими ділянками молочних залоз, які за два-три тижні до пологів колонізуються біфідо- і лактобактеріями, що мають імуномодулюючі власти-

вості, є важливою для становлення і розвитку системи імунітету дитини.

Нормальне функціонування органів травної системи у дітей багато в чому залежить від взаємовідношень макроорганізму та мікробної флори, що населяє кишковий тракт. Порушення колонізаційної резистентності з врахуванням багаточисельних метаболічних функцій мікрофлори можна вважати одним із найбільш можливих пускових факторів різних захворювань, передусім печінки. Згодом, за маніфестації патології будь-якого органу, важко виділити зниження колонізаційної резистентності в самостійну патогенетичну ланку, оскільки різні метаболічні порушення об'єднуються в єдиний дисметаболічний процес. Печінка і нормофлора кишечника є основними детоксикаційними органами макроорганізму. Тому ентерогепатичну циркуляцію різних органічних і неорганічних сполук можна без перебільшення зарахувати до кардинальних гомеостатичних механізмів.

При патології печінки в дітей складаються сприятливі умови для виникнення дисбіотичних порушень кишечника. Це зумовлено змінами кишкового середовища життя мікроорганізмів через порушення функціонального стану печінки, жовчовиділення, морфофункціональні розлади шлунка, підшлункової залози та кишечника, суттєві зміни імунного стану макроорганізму. Автофлора кишечника сприяє покращанню засвоєння МЕ, вітамінів, попереджає мікробне декарбоксилування харчового гістидину і підвищення кількості гістаміну. Вона стимулює перистальтику кишечника та задіяна у печінково-кишковій циркуляції найважливіших компонентів жовчі. Фізіологічна мікрофлора кишечника має детоксикаційну дію та опосередковано покращує роботу імунної системи. Під впливом лактобактерій проходить розщеплення глікогену слизу ротової порожнини до молочної кислоти, тим самим рН зміщується до 3,8. Таке кисле середовище здатне пригнічувати збільшення патогенної мікрофлори, а саме – стафілококів і грамвід'ємних мікроорганізмів. Відомо, що однією з найважливіших функцій нормальної мікрофлори є її участь у формуванні колонізаційної резистентності. При дисбалансі мі-

крофлори травного тракту збільшення пропорції потенційно патогенних грамвід'ємних бактерій веде до значного накопичення в порожнині кишечника ендотоксинів.

Основним органом, який забезпечує детоксикаційну функцію організму, є печінка. Відсутність відповідних рецепторів у гепатоцитів виключає пряму взаємодію їх з ендотоксинами, тому їх взаємодія здійснюється опосередковано – за участю цитокінів.

На формування кишкової флори кишечника впливають низка факторів: вид вигодовування, характер пологів, різні методи знеболення під час пологів, сумісне перебування, перебування новонароджених у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, відділенні патології новонароджених, наявність у дітей перинатальної патології як інфекційної, так і неінфекційної етіології.

Антагоністична дія пробіотичних бактерій пов'язана з продукцією органічних кислот, бактеріоцинів і інгібіторних протейнів, зокрема термолабільних і термостабільних високо- і низькомолекулярних кислот. У останні роки все більше уваги приділяється вивченню механізмів взаємодії між нормальною мікрофлорою кишечника та її імуномодельючими й імуносупресивними властивостями. Зараз уже відомо, що автохтонна мікрофлора, викликаючи постійне антигенне подразнення імунної системи, нормалізує баланс Th1 та Th2, підтримує високий рівень лізоциму, секреторних імуноглобулінів, інтерферону, впливає на продукцію про- та протизапальних цитокінів.

Таким чином, печінка й мікрофлора кишечника є основними детоксикаційними органами макроорганізму. Важливу роль у профілактиці захворювань відіграє формування нормального мікробіоценозу дитини з перших днів її життя. Підтримання динамічної рівноваги між макроорганізмом і мікробною флорою органів травлення та навколишнім середовищем має велике значення у забезпеченні здоров'я дітей, особливо раннього віку. Цим пояснюється підвищення уваги науковців до стану мікрофлори кишечника та ролі мікробних екосистем у формуванні здоров'я дітей.

1.4. Клініко-лабораторна характеристика та методи корекції неонатальних жовтяниць

Жовтяниця – це симптомокомплекс, який характеризується підвищенням вмісту білірубину в крові з накопиченням його в тканинах, жовтяничним забарвленням шкіри, склер, слизових і внутрішніх органів. Жовтяниця розвивається при рівнях білірубину в доношених 85 мкмоль/л, у недоношених – більше 120 мкмоль/л (коливання 68–137 мкмоль/л). Гіпербілірубінемія у новонароджених є поширеною і не завжди однозначною проблемою неонатального періоду. Здебільшого жовтяниця виявляється в перші 3 доби життя дитини, має сприятливий перебіг і визначається як «фізіологічний стан», оскільки найчастіше вона зумовлена особливостями розвитку та метаболізму дитини в цей період життя. Однак з огляду на потенційну токсичність НБ та у зв'язку з тим, що жовтяниця новонароджених може бути симптомом інших захворювань, слід проводити моніторинг для своєчасного виявлення станів, що вимагають додаткових втручань.

Клінічно доцільно класифікувати жовтяницю новонародженого за часом її появи:

1. Рання жовтяниця, яка виникла до 36 годин життя дитини. Жовтяниця, що з'явилася в перші 24 години – це завжди ознака патології.

2. Фізіологічна жовтяниця, що проявляється після 36 годин життя дитини й характеризується підвищенням ЗБС крові не вище 205 мкмоль/л. Така жовтяниця найчастіше зумовлена особливостями розвитку й метаболізму новонародженого в цей період життя. Фізіологічна жовтяниця може мати як неускладнений, так і ускладнений перебіг, тому вимагає ретельного спостереження за станом дитини. Ускладнена «фізіологічна» жовтяниця – це фізіологічна жовтяниця, перебіг якої може супроводжуватися зміною стану дитини.

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

4. Пізня жовтяниця, яка з'являється після 7 дня життя новонародженого.

У деяких випадках перебіг НЖ може ускладнитися розвитком білірубінової енцефалопатії, яка проявляється гострим ураженням центральної нервової системи, що може призвести до незворотно-го хронічного ураження центральної нервової системи.

З огляду на те, що НЖ може бути зумовлена не лише фізіологічними особливостями розвитку та метаболізму новонародженого, у низці випадків слід провести диференціальну діагностику для оптимізації ведення дитини.

При появі жовтяниці слід оцінювати клінічний стан дитини за такими параметрами: активність рефлексів; адекватність грудного вигодовування, яке повинне відбуватися не рідше 8 разів на добу; стан тургору шкіри та вологість слизових оболонок; розміри печінки й селезінки; частоту сечовипускань і характер сечі. Для оцінки етапності появи жовтяниці та кореляції з рівнем білірубіну в сироватці крові доцільно використовувати модифіковану шкалу Крамера.

У доношеного новонародженого з пролонгованою (затяжною) та пізньою жовтяницею, якщо жовтяниця залишається більше 14 днів без чіткої тенденції до зниження, проводиться визначення ЗБС крові та його фракцій. При збільшенні печінки визначається аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза, проводиться контроль ваги й оцінюється адекватність грудного вигодовування, забезпечується подальше обстеження для виявлення причин НЖ. Негайна госпіталізація новонародженого проводиться в таких випадках: погіршення стану дитини; загальний білірубін сироватки більше 200 мкмоль/л; фракція прямого білірубіну більше 34 мкмоль/л (або більше 20 % від рівня ЗБС крові); збільшення печінки або селезінки; наявність темної сечі і/або знебарвлених випорожнень.

Оскільки причину непрямої гіпербілірубінемії не завжди можна визначити достовірно, тактика в лікуванні непрямих гіпербілірубінемій періоду новонародженості, зокрема із затяжним перебігом, раніше була направлена на: зниження продукції білірубіну; механічне його видалення; медикаментозну активацію ме-

таболізму, пов'язану із його кон'югацією; зниження ризику токсичного впливу білірубину на центральну нервову систему, нирки, серцево-судинну систему; покращення функціонування жовчовидної системи; нормалізацію процесів кишково-печінкової рециркуляції.

Однак усі перелічені методи мають в основному історично-пізнавальний характер. Комплекс лікувальних заходів новонароджених із синдромом жовтяниці залежить від причин і ступеня вияву гіпербілірубінемії, терміну гестації та віку дитини, наявності супутньої патології. Згідно з останніми нормативними документами, основним методом лікування НЖ є фототерапія – найбільш ефективний метод лікування непрямой гіпербілірубінемії.

Широке застосування фототерапії при гіпербілірубінемії у новонароджених дітей базується на продукції водорозчинних ізомерів НБ під дією світла з довжиною хвилі близько 420–480 нм. Доведено, що чим більша площа та інтенсивність опромінення, тим більше виникає ізомерів, які виводяться з організму з сечею та фекаліями. Тривалість фототерапії визначається темпами зниження рівнів білірубину в крові. Рекомендується застосовувати декілька джерел опромінення одночасно з метою більш швидкого зниження показників білірубину при критичних його рівнях. Розпочинають проводити фототерапію при існуванні загрози зростання білірубину до токсичних значень. У наш час існує декілька різновидів ламп синього та білого світла. Сучасні оптико-волоконні апарати практично позбавлені побічних ефектів. Альтернативою класичній фототерапії є застосування опромінювачів некогерентного монохроматичного світла – світлодіодів. На сьогодні немає науково-доказової бази для рутинного застосування медикаментозних препаратів у лікуванні НЖ. Фототерапія проводиться згідно з показанням залежно від рівня ЗБС крові. Показання для фототерапії та замінного переливання крові у доношеної новонародженої дитини без ознак гемолітичної хвороби зображені на рисунку 1.1.

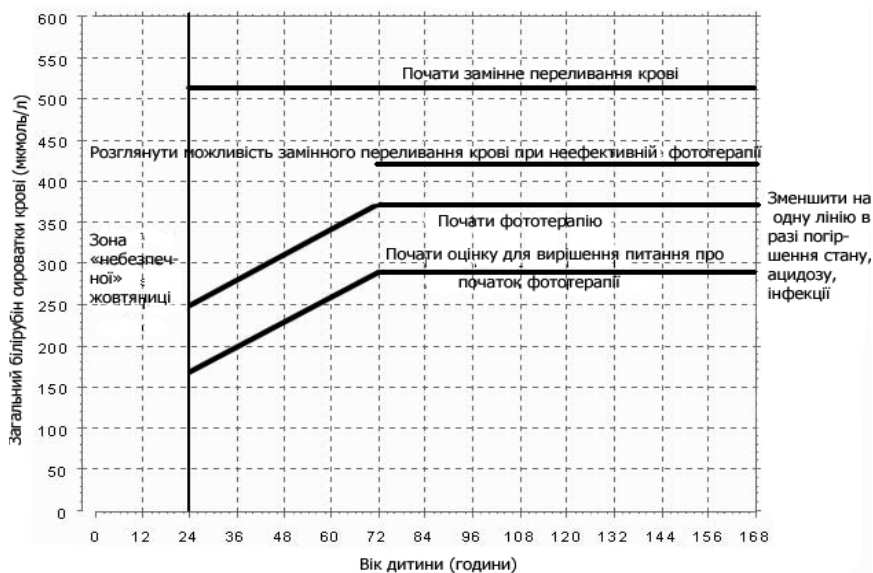


Рис. 1.1 Показання для фототерапії та замінного переливання крові у доношеного новонародженого без ознак гемолітичної хвороби.

Не менш важливою складовою частиною лікування жовтяниці новонароджених є раціональне харчування, що сприяє посиленню перистальтики кишківника і виведення білірубину з випорожненнями. Деякі автори рекомендують обмежити грудне вигодовування при високих цифрах білірубину й тривалості жовтяниці більше 1 місяця. Згідно з нормативними документами, продовжується грудне вигодовування, можливе збільшення частоти годування грудьми принаймні 8–12 разів на добу без нічної перерви. Водночас внутрішнє призначення новонародженим із жовтяницею води або глюкози не запобігає розвитку гіпербілірубінемії та не зменшує рівня білірубину сироватки. При неможливості забезпечення адекватного грудного вигодовування доцільно вигодовувати дитину зцідженим грудним молоком.

Відомо, що печінка та мікрофлора кишківника беруть участь у процесах кишково-печінкової рециркуляції. Дисбіотичні порушення в кишківнику новонародженого підвищують печінково-

кишкову циркуляцію білірубину, підтримуючи тривалу гіпербілірубінемію в неонатальному періоді. Тому ефективним у терапії затяжних НЖ є застосування пробіотиків. При проведенні терапії пробіотиками слід пам'ятати, що заселення товстого кишечника відсутніми мікроорганізмами пов'язано з низкою проблем. По-перше, це захисне кисле середовище шлунка і лужне дванадцятипалої кишки та пов'язані з цим складності виробництва мікробіологічних препаратів, що здатні перебороти ці перешкоди. По-друге – конкурентна боротьба з власною мікрофлорою товстого кишечника, тим більше, що пробіотична мікрофлора доходить до кишкового біотопу в ослабленому стані. Слід пам'ятати також, що, незважаючи на авірулентність пробіотичної мікрофлори в препаратах, деякі її представники здатні в низці випадків набувати агресивних властивостей, що запозичені від інших потенційних патогенів свого чи близького виду.

Це змусило звернути нашу увагу на препарати пребіотичної дії, що являють собою рістстимулюючі (біфідогенні) речовини, здатні селективно збільшувати в кишечнику популяційні рівні фізіологічних бактерій. Крім того, пребіотики пригнічують ріст патогенних бактерій і зв'язують токсичні метаболіти, ферменти, сприяють абсорбції кальцію, знижують рН кишечника, стимулюють перистальтику, підвищують вологість фекалій та їх осмотичний тиск. Найважливішими пребіотиками є лактулоза, інулін та олігосахариди. У педіатричній практиці лактулоза застосовується при певних станах і захворюваннях як регулятор кишкового мікробіоценозу, зокрема при закрепах (ці процеси пов'язані між собою складними ланцюгами патогенезу), при печінковій енцефалопатії, інтоксикації (зменшує продукцію ентеро- і цитотоксинів), гепатитах. Лактулоза використовується як у складі продуктів дитячого харчування, так і у вигляді лікарських препаратів. Потрібно зауважити, що пребіотики не часто використовуються у вітчизняній практиці для корекції дисбіотичних станів, а особливо у неонатології.

Водночас немає робіт із застосування пребіотиків у лікуванні неонатальних жовтяниць новонароджених із порушеною мікробною колонізацією. У наш час існуючі методи консервативної те-

рапії НЖ не завжди дозволяють досягти швидкого та стійкого зниження білірубіну сироватки крові. Це визначає актуальність пошуку більш ефективних методів відновлення функцій гепатобіліарної системи. Таким чином, етіопатогенез, профілактика та лікування неонатальних жовтяниць у новонароджених дітей є і залишається актуальною проблемою неонатології, яка потребує подальшого вивчення, систематизації та пошуку нових ефективних, бажано неінвазивних, методів лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Принципи формування груп спостереження і характеристика методу лікування

Для досягнення мети і виконання завдань даного дослідження проведено комплексне обстеження 432 новонароджених дітей, мешканців м. Ужгород. Усі вони впродовж 1999 – 2009 рр. перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених Ужгородської міської дитячої клінічної лікарні. Основними критеріями залучення у дослідження була наявність у дитини непрямої гіпербілірубінемії, яка походить із раннього неонатального періоду, за відсутності супутньої соматичної патології та перебування на виключно грудному вигодовуванні.

Відповідно до завдань наукової роботи було сформовано дві групи пацієнтів залежно від максимального рівня загального білірубіну сироватки крові. Першу групу склали 139 дітей із рівнем ЗБС крові від 80 до 200 мкмоль/л (середній показник – $(159,30 \pm 2,53)$ мкмоль/л). Із них – 79 ($56,83 \pm 4,22$) % хлопчиків і 60 ($43,17 \pm 4,22$) % дівчаток. Другу групу склали 293 новонароджених із рівнем ЗБС крові від 201 мкмоль/л і вище (середній рівень – $(305,41 \pm 5,08)$ мкмоль/л). Із них – 190 ($64,85 \pm 2,79$) % хлопчиків і 103 ($35,15 \pm 2,79$) % дівчаток. Вік дітей на момент поступлення коливався від 14 до 31 дня (середній показник у дітей із першої групи становив $(22,21 \pm 0,48)$ дня, а з другої – $(21,46 \pm 0,35)$ дня; $p > 0,05$). Немовлята, залучені у дослідження, народилися за фізіологічного терміну гестації у матерів від 38 до 41 тижня. Усі новонароджені госпіталізовані за скеруванням дільничного педіатра.

Для вивчення результатів корекції виявлених порушень мікроекології кишечника і кишкових дисфункцій діти з другої групи з рівнем ЗБС від 290 мкмоль/л і вище були поділені на дві підгрупи

(А і В). Немовлята з підгрупи А (n=32) отримували фототерапію, а дітям із підгрупи В (n=31) додатково призначали препарат лактулози. Доза лактулози становила 1 мл/кг/добу, розділена на два прийоми; тривалість застосування – 1 місяць.

2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування

Усі діти перебували під постійним клінічним спостереженням і були обстежені з використанням загальноклінічних методів. У всіх випадках враховували й аналізували показники стану здоров'я матерів, їх акушерсько-гінекологічний анамнез, особливості перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також раннього неонатального періоду в новонародженого. Проводилося вивчення медичної документації – історії розвитку дитини (форма №112/о), медичної карти стаціонарного хворого (форма №003/о), історії пологів (форма №096/о), карти розвитку новонародженого (форма №097/о), звіту лікувально-профілактичного закладу (форма №20).

Обраний комплекс лабораторних методів дослідження включав: загальний аналіз крові та визначення біохімічних показників сироватки крові (загального білірубіну та його фракцій, рівень загального білка, активність АлАТ) *за загальноприйнятими методиками*. Дані літератури свідчать, що зазначені показники можуть відображати наявність дисметаболічних змін в організмі дітей перших тижнів життя, а також можуть бути пов'язаними з виникненням і особливостями перебігу патологічних жовтяниць у новонароджених.

Оскільки часто НЖ виникають на тлі знижених адаптаційних можливостей організму новонародженого, ми оцінювали стан гуморального імунітету. За допомогою імуноферментного аналізу вивчали динаміку сироваткових рівнів IgG (тест-система фірми «Вектор-Бест», м. Новосибірськ, РФ) і IgE (тест-система фірми «Алкор-Біо», м. Санкт-Петербург, РФ). Концентрації ІІ-2 й ІІ-4 у сироватці крові визначали з використанням твердофазного імуноферментного аналізу (тест-система фірми «Вектор-Бест», м. Новосибірськ, РФ). Актуальність вивчення рівня цитокінів у дано-

го контингенту зумовлена їх участю у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. На рівні організму цитокіни здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною й іншими системами та залучають їх в організацію і регуляцію захисних реакцій.

Оскільки НЖ може бути симптомом гіпотиреозу (як вродженого, так і транзиторного), а регіон є ендемічним за дефіцитом йоду, здійснювалося визначення шляхом імуноферментного аналізу рівнів T_3 , T_4 та ТТГ (тест-система фірми «Алкор-Біо», м. Санкт-Петербург, РФ).

У літературі недостатньо висвітлені особливості мінерального обміну в новонароджених дітей, зокрема у немовлят із жовтяницями. Тому ми визначали вміст окремих МЕ (міді, цинку, заліза, йоду) у сироватці крові (у дитини і матері) та сечі у немовлят, а також у грудному молоці атомно-абсорбційним і фотометричним методами. Відповідні дослідження виконували на базі хімічного факультету УжНУ (кафедра екології й охорони навколишнього середовища).

Матеріал для дослідження готувався методом сухої мінералізації. Суть фотометричного методу полягає у вимірюванні поглинальної здатності променевої енергії розчинами аналізованих речовин. Характер спектра поглинання є якісним показником, а ступінь поглинання – кількісною характеристикою, яка свідчить про вміст цього компоненту, оскільки поглинання променевої енергії у разі дотримання всіх інших рівних умов є пропорційним концентрації поглинальної речовини. Визначення рівня заліза проводили з додаванням 1,10 фенолтроліну в слаболужному середовищі при частоті променевої енергії $\lambda - 490$ нм.

Концентрації міді, цинку та йоду визначали на атомно-абсорбційному комплексі КАС-120.1 з електротермічною атомізацією і комп'ютерною реєстрацією аналітичного сигналу на основній резонансній частоті даних елементів. Для цього методу використовувалися звичайні графітні кювети, дозування проводилося вручну.

Для визначення згаданих МЕ у сечі та грудному молоці дослідження проводили з використанням градуального графіку і ме-

тоду добавок. Зразок біоматеріалу (25,0 см³) мінералізували, залишок розчиняли в 1,0 см³ хлоридної кислоти, потім об'єм проби доводили до 25,0 см³ бідистильованою водою. Аналізували відповідні аліквоти розчину мінералізату.

Для оцінки функціонального стану кишечника дітям груп спостереження проводили біохімічне дослідження калу з визначенням активності ферментів ЛФ й АА у копрофільтратах. Для відокремлення основних фракцій обох ферментів – панкреатичної (термолабільна) і кишкової (термостабільна) – застосовували кінетичний метод термоінактивації суспензії калу (30 хв. при температурі 56°C). Для виготовлення копрофільтрату 0,5 г калу змішували з 4,5 мл дистильованої води з наступним центрифугуванням протягом 30 хв. при 3000 об/хв. і визначенням активності ферменту в надосадковій рідині.

Свіжу ранкову порцію калу відразу після забору доставляли у лабораторію. Біохімічну активність АА у дітей груп спостереження визначали амілокластичним уніфікованим методом Каравея, який ґрунтується на фотометричному вимірюванні зменшення концентрації крохмалю внаслідок ферментного гідролізу. Принцип методу: під дією АА крохмаль гідролізується з утворенням продуктів, які не дають кольорової реакції з йодом, інтенсивність зменшення забарвлення йод-крохмального комплексу в одиницю часу пропорційна активності ферменту.

ЛФ у дітей груп спостереження визначали уніфікованим методом, використовуючи набір фірми «Pliva Lachema Diagnostika». Принцип методу: ЛФ гідролізує в N-метил-D-глюкаміновому буфері 4-нітрофенілфосфат з утворенням 4-нітрофенолу і фосфату; швидкість утворення забарвленого 4-нітрофенолу пропорційна активності ЛФ.

Копрологічне дослідження включало мікроскопію (копроскопію) і хімічне (визначали рН калу за допомогою тест-смужок) дослідження калу за загальноприйнятими методиками. За даними копроскопії за стандартною методикою розрізняли декілька копрологічних синдромів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Копрологічні синдроми

Елементи мікроскопії	Нормальна копрограма	Синдром панкреатичної недостатності	Синдром недостатності жовчко-виділення	Ентеральний синдром
Крохмаль	±	+++	++	++
Нейтральний жир	±	+++	±	++
Жирні кислоти	±	-	++++	±
Йодофільна флора	±	+++	-	-
Слиз	-	±	±	±

Найпростішим тестом для виявлення порушень кишкового всмоктування вуглеводів є хімічне дослідження калу з визначенням показника рН, який у дітей грудного віку в нормі становить 5,5–6,5. рН калу – основний показник, що характеризує ступінь перетравлення дисахаридів у кишечнику. Кисле середовище фекалій зумовлене життєдіяльністю сахаролітичної флори, інтенсивними ферментними процесами і підвищеним вмістом лактози. Під час ферментації сахаридів виробляється молочна кислота і коротколанцюгові жирні кислоти, що зумовлює високу кислотність випорожнень.

З огляду на те, що мікрофлора кишечника бере безпосередню участь в обміні білірубину і жовчних кислот, досліджували випорожнення на дисбактеріоз шляхом визначення видового й кількісного складу мікрофлори товстої кишки (за І. Б. Куваєвою, К. С. Ладодо (1991)). Ступінь порушень біоценозу кишечника оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвою, К. С. Ладодо (1991).

З інструментальних методів застосовувалось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (печінка, жовчний міхур), а також нейросонографія на апараті Сонофрітц. Електрокардіографічне дослідження проводилося на апараті Мідас ЕК – 1Т.

У таблиці 2.2 представлено лабораторно-інструментальні обстеження, які були проведені дітям, залученим у дослідження.

Таблиця 2.2

Перелік виконаних обстежень

Показники	Перша група (n=139)	Друга група (n=293)	Після лікування	
			Підгрупа А (n=32)	Підгрупа В (n=31)
1	2	3	4	5
Загальний аналіз крові	139	293	-	-
Біохімічні дослідження крові	139	293	31	32
Дослідження мінерального складу крові дітей	55	65	31	32
Дослідження мінерального складу сечі дітей	55	65	31	32
Дослідження мінерального складу крові матерів	55	65	-	-
Дослідження мінерального складу грудного молока матерів	55	65	-	-
Визначення Т ₃ , Т ₄ , ТТГ, інтерлейкінів, імуноглобулінів	55	65	31	32
Мікроскопічне, хімічне, біохімічне дослідження калу	103	224	31	32
Мікробіологічне дослідження калу	32	90	31	32
Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини	107	234	-	-
Нейросонографія	110	218	-	-
Електрокардіографія	89	189	-	-

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Отримані цифрові дані опрацьовано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office 2007 і «Statistica 6» (StatSoft Inc., США) з використанням описового, категоріального, порівняльного і кореляційного аналізу. Обчислюючи статистичні величини, вираховували середню арифметичну вибірки (M), середньоквадратичне відхилення (S) і стандартну помилку (m).

Вірогідність відмінностей між середніми величинами оцінювали з використанням коефіцієнта Ст'юдента (нормальний розподіл величин) або за допомогою тесту Мана-Уїтні й коефіцієнтів Пірсона (для непараметричних даних). Для ствердження вірогідності відмінностей (підтвердження або спростовування «нульової гіпотези») використовували загальноприйняту в медикобіологічних дослідженнях величину ймовірності похибки (p) – $p < 0,05$. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначали обчислюючи величину ксі-квадрат (χ^2).

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНОЮ НЕОНАТАЛЬНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

3.1. Порівняльна клінічна характеристика дітей із груп спостереження

Динаміку поширеності затяжних неонатальних жовтяниць у новонароджених м. Ужгород упродовж 1999 – 2009 рр. представлено на рисунку 3.1.

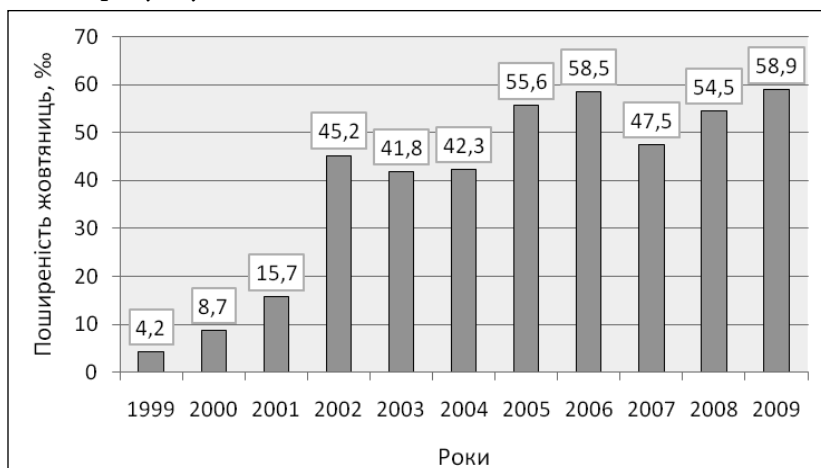


Рис. 3.1. Динаміка поширеності затяжних неонатальних жовтяниць у новонароджених м. Ужгород упродовж 1999 – 2009 рр.

Отже, за даними рисунку 3.1, спостерігається стабільне зростання поширеності затяжних неонатальних жовтяниць, із незначними коливаннями. Аналізуючи поширеність НЖ упродовж року, потрібно відзначити, що вона була нерівномірною, з максимальними показниками у квітні та серпні.

У хлопчиків із другої групи ЗБС крові на момент госпіталізації був вищим, ніж у дівчаток, відповідно $(311,97 \pm 6,49)$ мкмоль/л про-

ти ($293,30 \pm 7,93$) мкмоль/л; $p > 0,05$. У першій групі показники ЗБС крові у хлопчиків і дівчаток були майже ідентичними, відповідно ($159,41 \pm 3,34$) мкмоль/л і ($159,17 \pm 3,87$) мкмоль/л.

Аналіз фізичного розвитку дітей на момент народження засвідчив, що сформовані групи істотно не відрізнялися за масою тіла й обводом голови при народженні, однак немовлята з другої групи мали достовірно більші показники довжини тіла й обводу грудної клітки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Порівняльні показники фізичного розвитку дітей при народженні ($M \pm m$)

Показники	Перша група (n=139)	Друга група (n=293)	p
Маса тіла, г	$3250,22 \pm 35,87$	$3318,87 \pm 27,28$	$>0,05$
Довжина тіла, см	$50,58 \pm 0,48$	$51,73 \pm 0,24$	$<0,05$
Обвід голови, см	$33,34 \pm 0,18$	$33,55 \pm 0,16$	$>0,05$
Обвід грудної клітки, см	$32,24 \pm 0,19$	$33,10 \pm 0,19$	$<0,002$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Масу тіла при народженні 3001–3500 г мала більша кількість дітей груп спостереження (67 ($48,20 \pm 4,25$) % дітей першої проти 130 ($44,37 \pm 2,91$) % дітей другої групи), однак порівняльний аналіз з урахуванням окремих вагових категорій не виявив достовірних відмінностей між групами спостереження (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл дітей із затяжною НЖ за масою тіла при народженні

Маса тіла при народженні (г)	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6
<2500	4	$2,88 \pm 1,42$	12	$4,10 \pm 1,16$	$>0,05$
2501–3000	28	$20,14 \pm 3,41$	53	$18,10 \pm 2,25$	$>0,05$
3001–3500	67	$48,20 \pm 4,25$	130	$44,37 \pm 2,91$	$>0,05$
3501–4000	34	$24,46 \pm 3,66$	83	$28,33 \pm 2,64$	$>0,05$
>4001	6	$4,23 \pm 1,73$	15	$5,12 \pm 1,29$	$>0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Клінічну адаптацію дітей при народженні оцінювали з використанням шкали Апгар (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл дітей із врахуванням оцінки за шкалою Апгар

Сума балів	Хвилини	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
8–10	1	115	82,73±3,22	216	73,72±2,58	<0,04
	5	137	98,56±1,01	283	96,59±1,06	>0,05
7	1	16	11,51±2,72	61	20,82±2,38	<0,02
	5	2	1,44±1,01	8	2,73±0,95	>0,05
5–6	1	7	5,04±1,86	13	4,44±1,21	>0,05
	5	-	-	2	0,68±0,48	>0,05
4 і <	1	1	0,72±0,72	3	1,02±0,59	>0,05
	5	-	-	-	-	-

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Із таблиці 3.3 видно, що оцінки 8–10 балів на першій хвилині життя мала достовірно більша кількість дітей із першої групи – 115 (82,73±3,22) % порівняно з другою групою, де таких дітей було 216 (73,72±2,58) %; $p < 0,04$. Оцінку за шкалою Апгар 7 балів на першій хвилині мала достовірно більша кількість немовлят із другої групи (20,82±2,38) % порівняно з першою групою (11,51±2,72) %; $p < 0,02$. Приблизно однакова кількість дітей в обох групах отримали оцінку нижче 7 і 4 балів на першій хвилині життя (відповідно (5,04±1,86) % і (0,72±0,72) % у першій проти (4,44±1,21) % і (1,02±0,59) % у другій групах; $p > 0,05$). Достовірних відмінностей за результатами оцінювання за шкалою Апгар на п'ятій хвилині між групами не було.

Діти, стан яких при народженні характеризувався як задовільний, були прикладені до грудей у пологовій залі в першу годину життя, зокрема у першій групі таких дітей було 105 (75,54±3,64) %, у другій – 220 (75,10±2,53) % ($p > 0,05$). Усі діти, залучені у дослідження, у ранньому неонатальному періоді знаходилися виключно на грудному вигодовуванні. Аналіз особливостей харчування дітей на момент госпіталізації засвідчив, що неадекватне вигодо-

ування (недостатня лактація матері, пізні її становлення, мляве смоктання немовляти) було у 20 ($14,39 \pm 2,99$) % дітей із першої і 66 ($22,53 \pm 2,44$) % дітей із другої групи ($p < 0,05$). У разі недостатнього надходження молока знижується моторика травного каналу дитини, що призводить до уповільнення екскреції білірубину з кишечника, підсилення його кишково-печінкової циркуляції і, відповідно, тривалої персистенції в організмі.

На сумісному перебуванні новонароджених із матерями знаходилося більше немовлят із першої групи (відповідно 127 ($91,37 \pm 2,39$) % проти 246 ($83,96 \pm 2,15$) % у другій групі; $p < 0,04$). В умовах сумісного перебування матері мають можливість частіше прикладати новонароджених до грудей, що сприяє виділенню жовчі, нормалізації роботи ТК і виведенню білірубину з організму.

Дослідження віку дітей на момент появи жовтяниці дозволило встановити, що у переважної більшості немовлят жовтяниця з'являлася на третю добу: у першій групі – у 83 ($59,71 \pm 4,18$) % дітей, у другій – у 181 ($61,77 \pm 2,84$) % дитини. На другу добу життя жовтяниця виникла у 56 ($40,29 \pm 4,18$) % новонароджених із першої й у 112 ($38,23 \pm 2,84$) % немовлят із другої групи; $p > 0,05$. Таким чином, сформовані групи не відрізнялися за віком немовлят на момент появи жовтяниці.

Нами не було встановлено вірогідних відмінностей між групами і за частотою профілактичних щеплень у ранньому неонатальному періоді (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Порівняльна частота щеплень у групах спостереження

Щеплення	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
БЦЖ	123	$88,49 \pm 2,72$	273	$93,20 \pm 1,47$	$> 0,05$
Гепатит В	101	$72,66 \pm 3,79$	195	$66,55 \pm 2,76$	$> 0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як видно з таблиці 3.4, профілактичні щеплення від туберкульозу і гепатиту не впливали на рівень непрямої гіпербілірубінемії у немовлят із НЖ.

За результатами визначення ЗБС крові в пологовому будинку на третю добу життя 52 дітям ($37,41 \pm 4,12$) % з першої і 111 немовлятам ($37,88 \pm 2,84$) % з другої груп було встановлено діагноз значної НЖ, з приводу якої вони отримували фототерапію. Водночас ЗБС крові у новонароджених із першої групи становив ($324,30 \pm 4,01$) мкмоль/л, а з другої – ($405,93 \pm 37,59$) мкмоль/л; $p < 0,05$.

Усі діти були виписані додому: на третю добу життя з першої групи – 79 ($56,83 \pm 4,22$) %, а з другої – 177 ($60,41 \pm 2,86$) % дітей; $p > 0,05$. Кількість новонароджених, виписаних із пологового будинку після третьої доби життя, становила відповідно 60 ($43,17 \pm 4,22$) % проти 116 ($39,59 \pm 2,86$) %; $p > 0,05$.

Нами проводилася клінічна оцінка стану здоров'я немовлят на момент поступлення. Загальний стан усіх новонароджених характеризувався як задовільний. Набір маси тіла на момент поступлення у дітей першої групи становив ($17,57 \pm 0,22$) г на добу, другої – ($16,94 \pm 0,14$) г на добу; $p < 0,02$.

У немовлят груп спостереження траплялися функціональні порушення ТК, достовірно частіше у дітей із другої групи порівняно з першою групою (відповідно 118 ($40,27 \pm 2,87$) % проти 37 ($26,61 \pm 3,76$) % дітей; $p < 0,006$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Симптоматика функціональних порушень ТК
у дітей груп спостереження**

Симптоми	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Метеоризм	31	$22,30 \pm 3,54$	95	$32,42 \pm 2,74$	$< 0,03$
Кишкові кольки	15	$10,79 \pm 2,64$	65	$22,18 \pm 2,43$	$< 0,004$
Часті випорожнення	7	$5,03 \pm 1,86$	18	$6,14 \pm 1,41$	$> 0,05$
Закрепи	16	$11,51 \pm 2,72$	61	$20,82 \pm 2,78$	$< 0,02$
Зригування	8	$5,76 \pm 1,98$	24	$8,19 \pm 1,60$	$> 0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як свідчать дані, наведені у таблиці 3.5, із функціональних порушень ТК у другій групі домінували такі симптоми: метеоризм [(n=31, ($22,30 \pm 3,54$) %), (n=95, ($32,42 \pm 2,74$) %) відповідно,

$p < 0,03$]; закрепи $[(n=16, (11,51 \pm 2,72) \%), (n=61, (20,82 \pm 2,78) \%)$ відповідно, $p < 0,02$]; кишкові кольки $[(n=15, (10,79 \pm 2,64) \%), (n=65, (22,18 \pm 2,43) \%)$ відповідно, $p < 0,004$]. Поєднання симптомів також домінувало у другій групі $[(n=23, (16,55 \pm 3,16) \%), (n=74, (25,26 \pm 2,54) \%)$ відповідно, $p < 0,04$].

Достовірна залежність рівнів ЗБС крові від вияву клінічних ознак функціональних порушень ТК спостерігалася лише у дітей із другої групи. За наявності таких порушень у цих немовлят рівень ЗБС крові становив $(310,08 \pm 7,97)$ мкмоль/л, а у разі їх відсутності – $(285,05 \pm 4,98)$ мкмоль/л ($p < 0,02$). У дітей із закрепами ЗБС крові становив $(323,23 \pm 13,15)$ мкмоль/л, а за наявності регулярних випорожнень – $(288,89 \pm 4,88)$ мкмоль/л ($p < 0,02$). У разі виникнення метеоризму цей показник становив $(314,76 \pm 9,54)$ мкмоль/л проти $(289,22 \pm 5,17)$ мкмоль/л у немовлят без цього симптому ($p < 0,02$).

За наявності частих випорожнень ЗБС крові був достовірно нижчий, ніж у дітей із закрепами (відповідно $(269,11 \pm 12,61)$ мкмоль/л проти $(323,23 \pm 13,15)$ мкмоль/л; $p < 0,01$). Також при частих випорожненнях ЗБС крові був нижчий порівняно з регулярними випорожненнями, однак без достовірної різниці (відповідно $(269,11 \pm 12,61)$ мкмоль/л проти $(288,89 \pm 4,88)$ мкмоль/л; $p > 0,05$).

У немовлят із кишковими кольками показники ЗБС крові були також достовірно вищими, ніж у дітей без таких розладів (відповідно $(359,08 \pm 12,07)$ мкмоль/л проти $(288,85 \pm 5,24)$ мкмоль/л; $p < 0,001$). У немовлят зі зригуваннями показники ЗБС крові були також достовірно вищими, ніж у дітей без таких розладів (відповідно $(341,38 \pm 17,25)$ мкмоль/л проти $(302,20 \pm 5,27)$ мкмоль/л; $p < 0,05$). При поєднанні двох і більше клінічних ознак функціональних порушень ТК показник ЗБС крові був найвищим $(370,16 \pm 7,94)$ мкмоль/л.

Отже, отримані дані свідчать про стабільне зростання поширеності затяжних НЖ протягом останніх 11 років. Оцінку за шкалою Апгар 7 балів на першій хвилині мала достовірно більша кількість немовлят із другої групи $(20,82 \pm 2,38) \%$ порівняно з першою групою $(11,51 \pm 2,72) \%$; $p < 0,02$.

Неадекватне вигодовування (недостатня лактація матері, піз-
не її становлення, мляве смоктання немовляти) також частіше спо-

стерігалось у дітей із другої групи ($p < 0,05$). У разі недостатнього надходження молока знижується моторика травного каналу новонародженого, що призводить як до уповільнення екскреції білірубину з кишечника, так і підсилення його кишково-печінкової циркуляції і відповідно тривалої персистенції в організмі.

На сумісному перебуванні новонароджених із матерями знаходилося більше дітей із першої групи ($p < 0,04$). В умовах сумісного перебування матері мають можливість частіше прикладати новонароджених до грудей, що сприяє виділенню жовчі, нормалізації роботи ТК та виведенню білірубину з організму.

Не було встановлено вірогідних відмінностей між групами за частотою профілактичних щеплень у ранньому неонатальному періоді, що свідчить про відсутність впливу профілактичних щеплень від туберкульозу і гепатиту на рівень непрямой гіпербілірубінемії.

При клінічній оцінці стану здоров'я немовлят на момент поступлення загальний стан усіх новонароджених характеризувався як задовільний. Однак немовлята другої групи спостереження мали менший набір маси тіла на момент поступлення ($p < 0,02$), а також у них частіше траплялися функціональні порушення ТК (метеоризм, закрепи, кишкові кольки та поєднання цих симптомів) ($p < 0,006$).

Достовірна залежність рівнів ЗБС крові від вияву клінічних ознак функціональних порушень ТК спостерігалася лише у дітей з другої групи спостереження ($p < 0,02$). При поєднанні двох і більше клінічних ознак функціональних порушень ТК показник ЗБС крові був найвищим ($370,16 \pm 7,94$) мкмоль/л.

3.2. Порівняльна клінічна характеристика матерів дітей із груп спостереження

Оскільки стан здоров'я новонародженого значною мірою пов'язаний зі станом здоров'я матері, нами також було проаналізовано дані як соматичного, так і акушерсько-гінекологічного анамнезу матерів, який виявив деякі особливості залежно від рівня гіпербілірубінемії їх дітей.

Достовірних відмінностей у віковій структурі матерів, які народили дітей груп спостереження, виявлено не було ($p>0,05$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Вікова структура матерів дітей груп спостереження

Вік матерів (роки)	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
До 18	5	3,60±1,59	15	5,12±1,29	>0,05
19–25	74	53,24±4,25	138	47,09±2,92	>0,05
Старші 25	60	43,17±4,22	140	47,78±2,93	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Середній вік матерів дітей із першої групи становив (26,53±0,52) року, із другої групи – (26,21±0,35) року ($p>0,05$).

Аналіз стану здоров'я жінок, які народили дітей, залучених у дослідження, показав, що здоровими були 40 (28,78±3,85) % матерів дітей із першої і 49 (16,72±2,18) % – із другої групи ($p<0,004$). Оцінка стану соматичного здоров'я матерів засвідчила, що спектр і частота екстрагенітальної патології у матерів немовлят із другої групи відрізнялися від показників матерів дітей із першої групи (рис. 3.2).

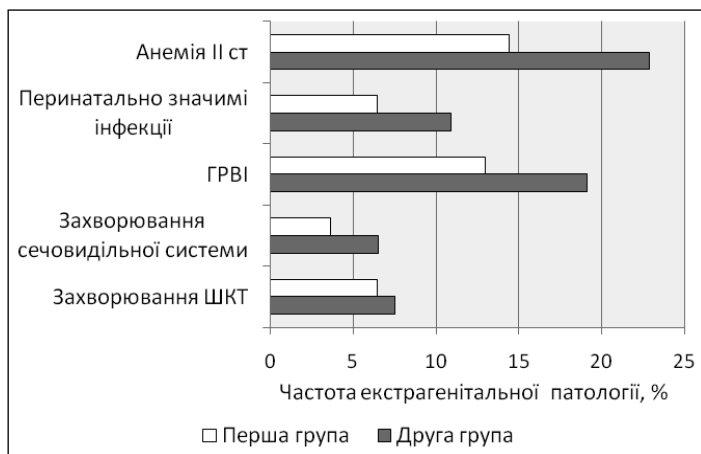


Рис. 3.2. Порівняльний спектр і частота екстрагенітальної патології матерів дітей із груп спостереження.

За даними рисунку 3.2, звертає на себе увагу вища поширеність анемії II ступеня під час вагітності (20 випадків ($14,39 \pm 2,99$) % у жінок із першої групи проти 67 випадків ($22,87 \pm 2,46$) % у вагітних із другої ($p < 0,04$). Однак дані стосовно порівняльної частоти інших нозологій були малоінформативними, оскільки не виявляли вірогідних відмінностей між групами. Загалом супутню соматичну патологію діагностовано у 45 ($32,37 \pm 3,98$) % матерів із першої проти 129 ($44,03 \pm 2,91$) % матерів із другої груп ($p < 0,02$). ЗБС крові у дітей із другої групи, народжених здоровими матерями, становив ($267,20 \pm 8,20$) мкмоль/л, а за наявності у матерів супутньої патології – ($312,76 \pm 5,77$) мкмоль/л; $p < 0,001$. У немовлят, народжених матерями з виключно акушерсько-гінекологічною патологією, рівень ЗБС крові був вищим і становив ($317,36 \pm 8,54$) мкмоль/л, а за наявності лише екстрагенітальної патології – ($263,27 \pm 11,58$) мкмоль/л; $p < 0,001$. У дітей від матерів з анемією ЗБС крові становив ($328,32 \pm 13,09$) мкмоль/л, а у разі її відсутності – ($298,61 \pm 5,23$) мкмоль/л; $p < 0,05$.

Під час аналізу даних анамнезу жінок нами були виявлені порушення репродуктивної функції (рис 3.3).

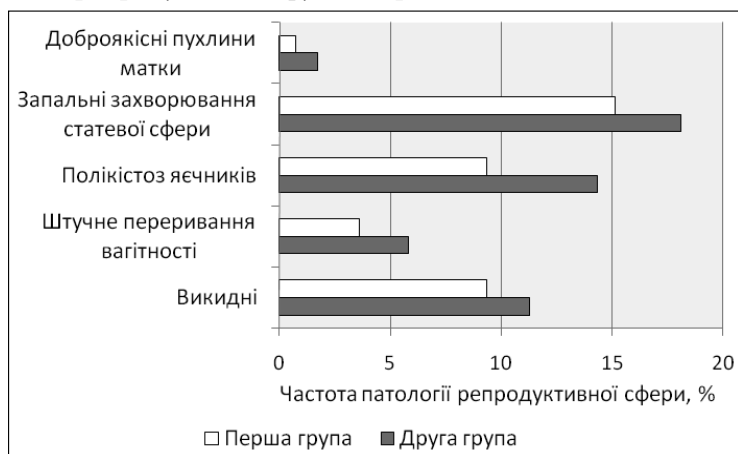


Рис. 3.3. Результати аналізу репродуктивного анамнезу матерів дітей із груп дослідження.

Як бачимо (рис. 3.3), поширеність різноманітних статевих дисфункцій була вищою у матерів немовлят із більш значною жовтя-

ницею, однак статистично достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p>0,05$). Загалом порушення репродуктивної функції було виявлено у 55 ($39,57\pm4,16$) % матерів дітей із першої й у 116 ($39,59\pm2,86$) % – із другої групи; $p>0,05$.

За наявності порушень репродуктивної сфери у матерів рівень ЗБС крові їх дітей із другої групи становив ($318,74\pm8,75$) мкмоль/л, а у разі відсутності таких порушень – ($294,78\pm5,86$) мкмоль/л; $p<0,05$. Виявлено також достовірні відмінності ЗБС крові у новонароджених із другої групи залежно від наявності запальних захворювань статевої сфери у їхніх матерів (відповідно ($342,66\pm15,26$) мкмоль/л проти ($296,11\pm4,88$) мкмоль/л; $p<0,01$).

Сформовані групи не відрізнялися за кількістю попередніх вагітностей і пологів у матерів. Аналіз перебігу вагітності матерів дітей груп спостереження виявив деякі особливості (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Особливості перебігу вагітності у матерів немовлят
із груп спостереження**

Перебіг вагітності	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН)	16	$11,51\pm2,72$	65	$22,18\pm2,43$	$<0,008$
Ранній токсикоз	40	$28,78\pm3,85$	112	$38,23\pm2,84$	$<0,05$
Загроза переривання	29	$20,86\pm3,46$	77	$26,28\pm2,58$	$>0,05$
Прееклампсія	16	$11,51\pm2,72$	34	$11,60\pm1,87$	$>0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як видно з таблиці 3.7, найбільш статистично значущими чинниками були: ХФПН (n=16, ($11,51\pm2,72$) % у першій групі проти n=65, ($22,18\pm2,43$) % у другій; $p<0,008$); ранній токсикоз вагітності (n=40, ($28,78\pm3,85$) % у першій групі проти n=112, ($38,23\pm2,84$) % у другій групі; $p<0,05$). Ускладнений перебіг вагітності спостерігався у 69 матерів ($49,64\pm4,26$) % дітей із першої групи й у 187 ($63,82\pm2,81$) % – із другої; $p<0,005$.

За нормального перебігу вагітності у матерів ЗБС крові немовлят із другої групи становив $(274,15 \pm 5,75)$ мкмоль/л, а у разі ускладненого – $(323,13 \pm 6,93)$ мкмоль/л; $p < 0,001$. За наявності токсикозу у матерів дітей із другої групи ЗБС крові у немовлят становив $(342,88 \pm 9,69)$ мкмоль/л, у разі загрози переривання вагітності – $(340,02 \pm 12,25)$ мкмоль/л, у випадку розвитку ХФПН – $(355,85 \pm 12,86)$ мкмоль/л, а за відсутності зазначеної патології – відповідно $(282,22 \pm 4,88)$ мкмоль/л, $(293,07 \pm 5,07)$ мкмоль/л і $(291,02 \pm 5,00)$ мкмоль/л ($p < 0,001$ у всіх випадках).

Аналіз перебігу пологів матерів дітей груп спостереження виявив певні особливості (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Особливості перебігу пологів у матерів немовлят
із груп спостереження**

Перебіг пологів	Перша група (n=139)		Друга група (n=293)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Кесарів розтин	26	$18,71 \pm 3,31$	56	$19,11 \pm 2,30$	$>0,05$
Затяжні	12	$8,63 \pm 2,39$	28	$9,56 \pm 1,72$	$>0,05$
Стрімкі	8	$5,76 \pm 1,98$	14	$4,78 \pm 1,25$	$>0,05$
Родопідсилення	20	$14,39 \pm 2,98$	66	$22,53 \pm 2,44$	$<0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Серед деяких показників (табл. 3.8) найбільш інформативним виявилось родопідсилення у матерів дітей із другої (n=66, $(22,53 \pm 2,44)$ %) порівняно з першою групою (n=20, $(14,39 \pm 2,98)$ %; $p < 0,05$). Рівень ЗБС у немовлят із другої групи за умов застосування у їхніх матерів родопідсилення становив $(344,67 \pm 13,26)$ мкмоль/л проти $(293,99 \pm 5,05)$ мкмоль/л у разі самовільного перебігу пологів; $p < 0,002$.

Ускладнений перебіг пологів відзначено у 61 $(43,88 \pm 4,22)$ % матері дітей із першої й у 140 $(47,78 \pm 2,92)$ % – другої групи; $p > 0,05$. У разі нормального перебігу пологів ЗБС крові немовлят із другої групи становив $(288,98 \pm 6,25)$ мкмоль/л, а у випадках ускладненого перебігу – $(323,36 \pm 7,86)$ мкмоль/л; $p < 0,001$.

Патологічний перебіг як вагітності, так і пологів спостерігався у 48 ($65,47 \pm 4,05$) % матерів із першої і в 214 ($73,04 \pm 2,60$) % матерів із другої груп спостереження; $p > 0,05$. Рівень ЗБС крові у немовлят із другої групи за умови фізіологічного перебігу як вагітності, так і пологів у їхніх матерів становив ($276,57 \pm 7,62$) мкмоль/л проти ($316,05 \pm 6,20$) мкмоль/л у разі їх патологічного перебігу; $p < 0,001$.

Ускладнений перебіг післяпологового періоду спостерігався лише у породіль із другої групи, зокрема: гіпертермія – у 7 ($2,39 \pm 0,89$) %, ендометрит – у 4 ($1,37 \pm 0,68$) %, ручне видалення плаценти – у 3 ($1,02 \pm 0,59$) % і субінволюція матки – у 2 ($0,68 \pm 0,48$) % випадках.

Отже, аналіз клініко-анамнестичної характеристики матерів немовлят із груп спостереження показав, що достовірних відмінностей між віковими групами матерів дітей із груп спостереження не виявлено. Здоровою була достовірно більша кількість матерів дітей із першої групи спостереження ($p < 0,004$).

Оцінка стану соматичного здоров'я матерів засвідчила, що спектр і частота екстрагенітальної патології у матерів немовлят із другої групи вірогідно відрізнялися від показників матерів дітей із першої групи ($p < 0,02$). ЗБС крові у дітей із другої групи, народжених здоровими матерями, був достовірно нижчим, ніж за наявності у них супутньої патології (акушерсько-гінекологічної, екстрагенітальної, порушення репродуктивної функції) ($p < 0,001$).

Патологічний перебіг вагітності достовірно частіше спостерігався у матерів дітей із другої групи спостереження ($p < 0,005$). За нормального перебігу вагітності у матерів ЗБС крові немовлят із другої групи був достовірно нижчим, ніж за ускладненого ($p < 0,001$).

Частота патологічного перебігу пологів у матерів, які народили дітей груп спостереження без достовірних відмінностей. За нормального перебігу пологів у матерів ЗБС крові немовлят із другої групи був достовірно нижчим, ніж за ускладненого ($p < 0,001$).

Патологічний перебіг як вагітності, так і пологів без вірогідної різниці ($p > 0,05$). Рівень ЗБС у немовлят із другої групи за умови фізіологічного перебігу як вагітності, так і пологів у їхніх матерів був достовірно нижчим, ніж у разі їх патологічного перебігу ($p < 0,001$).

Ускладнений перебіг післяпологового періоду спостерігався тільки у породіль із другої групи.

3.3. Порівняльні результати лабораторного обстеження немовлят

3.3.1. Дослідження гемограм і біохімічних показників крові.

Біологічною основою періоду новонародженості є перехідний процес функціонування органів і систем, який забезпечує організму дитини можливість самостійного існування у навколишньому середовищі.

Стан гемопоєзу є одним із важливих показників адаптаційної здатності новонародженої дитини. Вплив різних негативних чинників (гіпоксія, гіпербілірубінемія, інфекційні захворювання, недостатнє надходження поживних речовин та ін.) в перинатальний період може викликати у немовляти порушення гемопоєзу.

У ході дослідження нами проведено порівняльний аналіз загального аналізу крові немовлят груп спостереження з затяжними неонатальними жовтяницями.

Усі показники гемограми дітей у групах спостереження були у межах вікової норми (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники загального аналізу крові немовлят із груп спостереження на момент госпіталізації у відділення патології новонароджених

Показники ($M \pm m$)	Перша група ($n=139$)	Друга група ($n=293$)	p
Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	$4,40 \pm 0,05$	$4,80 \pm 0,04$	$<0,001$
Гемоглобін (г/л)	$142,90 \pm 2,28$	$160,40 \pm 1,48$	$<0,001$
Тромбоцити ($\times 10^9/л$)	$312,37 \pm 3,27$	$321,96 \pm 2,36$	$<0,02$
Лейкоцити ($\times 10^9/л$)	$8,87 \pm 0,20$	$9,52 \pm 0,37$	$>0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як видно з таблиці 3.9, у дітей із другої групи були достовірно вищими показники кількості еритроцитів (відповідно $(4,80 \pm 0,04) \times 10^{12}/л$ проти $(4,40 \pm 0,05) \times 10^{12}/л$; $p < 0,001$ і вмісту ге-

моглобіну (відповідно $(160,40 \pm 1,48)$ г/л проти $(142,90 \pm 2,28)$ г/л; $p < 0,001$).

Отже, усі показники проведених біохімічних досліджень у немовлят із груп спостереження були у межах вікової норми (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Біохімічні показники крові дітей груп спостереження на момент госпіталізації у відділення патології новонароджених

Показники ($M \pm m$)	Перша група ($n=139$)	Друга група ($n=293$)	p
ЗБС (мкмоль/л)	$159,30 \pm 2,53$	$305,41 \pm 5,08$	$< 0,001$
НБ (мкмоль/л)	$142,20 \pm 2,60$	$282,25 \pm 5,10$	$< 0,001$
ПБ (мкмоль/л)	$17,00 \pm 1,09$	$22,13 \pm 0,73$	$< 0,001$
АлАТ (мкат/л)	$0,23 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$	$< 0,01$
Загальний білок (г/л)	$53,49 \pm 0,33$	$52,50 \pm 0,26$	$< 0,02$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як видно з таблиці 3.10, у немовлят із другої групи достовірно вищий біохімічний показник АлАТ $[(0,27 \pm 0,01)$ мкат/л проти $(0,23 \pm 0,01)$ мкат/л у дітей із першої групи; $p < 0,01$]. Показники рівня загального білка були достовірно нижчими у другій порівняно з першою групою $[(52,50 \pm 0,26)$ г/л проти $(53,49 \pm 0,33)$ г/л; $p < 0,02$].

Отже, як показало наше дослідження, більшість показників проведених гемограм і біохімічних досліджень у немовлят із тяжкими неонатальними жовтяницями достовірно відрізнялися, водночас були у межах вікової норми (за винятком білірубінових фракцій).

3.3.2. Визначення стану мінерального обміну в немовлят із груп спостереження і їхніх матерів.

Нами проводилося обстеження мікроелементного складу сироватки крові дітей, а саме – визначення рівнів заліза, міді, цинку та йоду. Рівень МЕ сироватки крові дітей коливався у всіх групах у межах референтних величин (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Показники вмісту мікроелементів у сироватці крові дітей ($M \pm m$)

МЕ (мг/л)	Перша група (n=55)	Друга група (n=65)	p
Залізо	0,658 $\pm$ 0,013	0,673 $\pm$ 0,008	>0,05
Мідь	0,643 $\pm$ 0,039	0,632 $\pm$ 0,020	>0,05
Йод	0,064 $\pm$ 0,001	0,060 $\pm$ 0,001	<0,01
Цинк	0,739 $\pm$ 0,017	0,712 $\pm$ 0,014	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Результати досліджень, представлені у таблиці 3.11, засвідчили достовірно нижчий рівень йоду в дітей із другої групи спостереження порівняно з першою групою. Показники міді й цинку були також нижчими в дітей зі значною жовтяницею, однак відмінності між групами виявилися недостовірними.

Натомість вміст заліза у сироватці крові немовлят з обох груп майже не відрізнявся, $p > 0,05$.

Також нами було проведено у немовлят дослідження рівнів екскреції МЕ з сечею, яке підтвердило їх референтність (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Дані дослідження мікроелементного складу сечі немовлят ($M \pm m$)

МЕ (мг/л)	Перша група (n=55)	Друга група (n=65)	p
Залізо	0,230 $\pm$ 0,009	0,213 $\pm$ 0,008	>0,05
Мідь	0,049 $\pm$ 0,002	0,044 $\pm$ 0,002	>0,05
Йод	0,073 $\pm$ 0,013	0,071 $\pm$ 0,002	>0,05
Цинк	0,212 $\pm$ 0,006	0,216 $\pm$ 0,005	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як бачимо з таблиці 3.12, достовірних відмінностей між рівнями МЕ у сечі немовлят залежно від важкості жовтяниці не було ($p > 0,05$).

Зважаючи на тісні взаємовпливи організму матері та немовлят, ми вивчали мікроелементний склад сироватки крові, а також

грудного молока матерів, котрі народили дітей груп спостереження (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники вмісту мікроелементів у сироватці крові й грудному молоці матерів дітей із груп спостереження ($M \pm m$)

МЕ (мг/л)	Перша група (n=55)		Друга група (n=65)		p
	Сироватка крові	Грудне молоко	Сироватка крові	Грудне молоко	
Залізо	0,850±0,020	0,570±0,020	0,840±0,020	0,550±0,020	>0,05
Мідь	0,720±0,020	0,330±0,010	0,740±0,010	0,340±0,010	>0,05
Йод	0,069±0,002	0,078±0,002	0,0640±0,002	0,077±0,001	>0,05
Цинк	0,770±0,020	2,650±0,050	0,750±0,020	2,680±0,05	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Отримані результати засвідчили референтність концентрацій МЕ у сироватці крові й молоці матерів, що народили дітей груп спостереження, а також відсутність відмінностей між групами (табл. 3.13).

Отже, проведене визначення стану мінерального обміну в немовлят із груп спостереження і їх матерів засвідчило референтність концентрацій МЕ, а також відсутність відмінностей між групами ($p > 0,05$).

3.3.3. Визначення імунологічного та гормонального статусу немовлят із груп спостереження.

З огляду на можливу наявність залежності між мінеральним обміном та іншими ланками гомеостазу дитячого організму, ми досліджували гормональний фон, стан гуморального імунітету і цитокінового профілю новонароджених залежно від важкості жовтяниці.

Рівні інтерлейкінів, імуноглобулінів, ТТГ, T_3 , T_4 крові немовлят із дослідних груп знаходилися в межах референтних величин, і достовірних відмінностей між групами не було (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Показники інтерлейкінів, імуноглобулінів і гормонів
у дітей (М±m)**

Показники	Перша група (n=55)	Друга група (n=65)	p
IL-2 (пкг/мл)	2,71±0,10	2,81±0,09	>0,05
IL-4 (пкг/мл)	1,34±0,07	1,28±0,08	>0,05
Ig G (мг/мл)	6,56±0,26	6,63±0,20	>0,05
Ig E (мОд/мл)	3,23±0,29	3,56±0,19	>0,05
T3 (нмоль/л)	3,85±0,11	3,99±0,09	>0,05
T4 (нмоль/л)	12,94±0,31	13,47±0,22	>0,05
ТТГ (мМО/л)	2,51±0,12	2,72±0,16	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як бачимо (табл. 3.14), середні показники IL-2, Ig G, Ig E, ТТГ, T₃, T₄ були незначно вищими, а концентрація IL-4 – дещо нижчою у дітей із другої групи порівняно з першою групою.

Отже, дослідження гормонального фону, стану гуморального імунітету і цитокінового профілю новонароджених залежно від важкості жовтяниці показало референтність показників і відсутність достовірних відмінностей між групами.

3.3.4. Мікроскопічне, хімічне та біохімічне дослідження калу дітей груп спостереження.

Мікроскопічне дослідження калу включало ідентифікацію таких елементів, як крохмаль, нейтральний жир, жирні кислоти, йодофільна флора, слиз і лейкоцити за загальноприйнятними методиками (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Морфологія калу в дітей із груп спостереження

Елементи копроскопії	Перша група (n=103)		Друга група (n=224)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Крохмаль	41	39,81±4,85	115	51,34±3,35	<0,05
Нейтральний жир	42	40,78±4,87	119	53,13±3,34	<0,04
Жирні кислоти	35	33,98±4,69	83	37,05±3,23	>0,05

Продовження табл. 3.15

Йодофільна флора	16	15,53±3,59	30	13,39±2,28	>0,05
Лейкоцити	29	28,16±4,45	66	29,46±3,05	>0,05
Слиз	30	29,13±4,50	71	31,70±3,12	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Заданими таблиці 3.15, у дітей із другої групи порівняно з першою групою визначався вищий вміст у калі жирних кислот [відповідно $n=83$, (37,05±3,23) % проти $n=35$, (33,98±4,69) %], йодофільної флори [відповідно $n=30$, (13,39±2,28) % проти $n=16$, (15,53±3,59) %], лейкоцитів [відповідно $n=66$, (29,46±3,05) % проти $n=29$, (28,16±4,45) %] і слизу (відповідно $n=71$, (31,70±3,12) % та $n=30$, (29,13±4,50) %), проте відмінності між групами не були вірогідними. Достовірно частіше у калі дітей зі значною жовтяницею виявлялися підвищений рівень крохмалю (у 115 (51,34±3,35) % дітей проти 41 (39,81±4,85) % у першій групі; $p<0,05$) і нейтрального жиру (відповідно у 119 (53,13±3,34) % проти 42 (40,78±4,87) %; $p<0,04$).

Сукупність мікроскопічних ознак у кожної дитини із груп спостереження із затяжною неонатальною жовтяницею складалася в копрологічні синдроми, які визначаються за стандартними методиками (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Порівняльна частота копрологічних синдромів у немовлят груп спостереження

Копрологічні синдроми	Перша група ($n=103$)		Друга група ($n=224$)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Панкреатичної недостатності	17	16,50±3,68	49	21,88±2,77	>0,05
Недостатності жовчовиділення	8	7,77±2,65	25	11,16±2,11	>0,05
Ентеральний	5	4,85±2,13	16	7,14±1,72	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Отже, як видно з таблиці 3.16, переважно у немовлят із затяжною неонатальною жовтяницею діагностувалися синдроми панкреатичної недостатності, недостатності жовчовиділення та ентеральний.

Структура копрологічних синдромів у дітей із груп спостереження була майже ідентична з незначним переважанням у другій групі ($p > 0,05$). Загалом копрограма у немовлят із затяжними неонатальними жовтяницями була патологічною у 52 ($50,49 \pm 4,95$) % дітей із першої й у 139 ($62,05 \pm 3,25$) % немовлят із другої групи; $p < 0,05$.

Нами також проводилося біохімічне дослідження калу немовлят груп спостереження (визначення активності ферментів альфа-амілази і лужної фосфатази) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Порівняльна активність альфа-амілази і лужної фосфатази вмісту товстого кишечника у досліджуваних дітей

Ферменти калу	Перша група (n=103)	Друга група (n=224)	p
Альфа-амілаза (г/год/кг)	152,50 $\pm$ 3,62	218,90 $\pm$ 4,10	<0,001
Лужна фосфатаза (од/г)	9130,94 $\pm$ 90,72	9726,78 $\pm$ 72,24	<0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Активність АА у калі була нижчою у групі немовлят без значної жовтяниці ((152,50 $\pm$ 3,62) г/год/кг проти (218,90 $\pm$ 4,10) г/год/кг у другій групі; $p < 0,001$), як і ЛФ (відповідно (9130,94 $\pm$ 90,72) од/г проти (9726,78 $\pm$ 72,24) од/г; $p < 0,001$) (табл. 3.17).

Натомість визначення рН вмісту товстого кишечника засвідчило знижену кислотність середовища у дітей зі значною жовтяницею (відповідно 5,74 $\pm$ 0,03 проти 5,59 $\pm$ 0,05; $p < 0,02$).

Отже, у дітей другої групи із затяжним перебігом неонатальної жовтяниці порівняно з першою групою копрограма частіше була патологічною ($p < 0,05$), частіше виявлялися підвищений рівень крохмалю ($p < 0,05$) і нейтрального жиру ($p < 0,04$), визначення рН вмісту товстого кишечника засвідчило знижену кислотність середовища ($p < 0,02$), натомість активність альфа-амілази і лужної фосфатази у калі була вищою ($p < 0,001$).

3.3.5. Дослідження мікробної екології товстого кишечника.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження вмісту товстого кишечника показав, що ріст біфідо- та лактофлори спостерігався у всіх дітей сформованих груп.

Однак для досліджуваного контингенту дітей із затяжними неонатальними жовтяницями були виявлені певні характерні особливості мікробіологічних порушень (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Спектр і частота виділення різних представників мікрофлори вмісту товстого кишечника у дітей із неонатальною жовтяницею

Мікрофлора	Перша група (n=32) (абс. кількість, %)	Друга група (n=90) (абс. кількість, %)	p
Кишкова паличка (КП) із нормальною ферментною активністю	20 62,50±8,70	56 62,22±5,14	>0,05
КП зі зниженою ферментною активністю	10 31,25±8,32	26 28,89±4,78	>0,05
КП лактозонегативна	4 12,50±5,94	8 8,89±3,02	>0,05
КП гемолітична	4 12,50±5,94	16 17,78±4,05	>0,05
Ентерокок	8 25,00±7,78	16 17,78±4,05	>0,05
Ентеробактер	8 25,00±7,78	24 26,67±4,69	>0,05
Протей	4 12,50±5,94	16 17,78±4,05	>0,05
Стафілокок золотистий	20 62,50±8,69	68 75,56±4,56	>0,05
Стафілокок епідермальний	6 18,75±7,01	12 13,33±3,58	>0,05
Гриби роду кандіда	4 12,50±5,94	12 13,33±3,58	>0,05
Клебсієла	-	4 4,44±2,18	>0,05
Стрептокок фекальний	-	2 2,22±1,56	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як бачимо з таблиці 3.18, спектр і частота виявлення різних представників мікрофлори вмісту товстого кишечника у дітей груп спостереження із затяжною неонатальною жовтяницею була майже ідентична, незважаючи на важкість останньої ($p>0,05$). У першій групі спостереження порівняно з другою групою частіше траплялися: КП зі зниженою ферментною активністю (відповідно $n=10$, $(31,25\pm 8,32)$ % та $n=26$, $(28,89\pm 4,78)$ %); КП лактозонегативна (відповідно $n=4$, $(12,50\pm 5,94)$ % та $n=8$, $(8,89\pm 3,02)$ %); ентерокок (відповідно $n=8$, $(25,00\pm 7,78)$ % та $n=16$, $(17,78\pm 4,05)$ %); стафілокок епідермальний (відповідно $n=6$, $(18,75\pm 7,01)$ % та $n=12$, $(13,33\pm 3,58)$ %). У другій групі порівняно з першою групою частіше траплялися: КП гемолітична (відповідно $n=16$, $(17,78\pm 4,05)$ % та $n=4$, $(12,50\pm 5,94)$ %); ентеробактер (відповідно $n=24$, $(26,67\pm 4,69)$ % та $n=8$, $(25,00\pm 7,78)$ %); протей (відповідно $n=16$, $(17,78\pm 4,05)$ % та $n=4$, $(12,50\pm 5,94)$ %); стафілокок золотистий (відповідно $n=68$, $(75,56\pm 4,56)$ % та $n=20$, $(62,50\pm 8,69)$ %); гриби роду кандиди (відповідно $n=12$, $(13,33\pm 3,58)$ % та $n=4$, $(12,50\pm 5,94)$ %). Клебсієла та стрептокок фекальний траплялися лише в другій групі. При аналізі кількісного вмісту кишкової мікрофлори встановлено певні особливості мікробіологічних порушень (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Результати кількісного дослідження мікробіоценозу товстого кишечника в обстежених дітей (lg КУО/г, $M\pm m$)

Мікрофлора	Перша група ($n=32$)	Друга група ($n=90$)	p
1	2	3	4
КП із нормальною ферментною активністю	$4,10\pm 0,54$	$3,97\pm 0,32$	$>0,05$
КП зі зниженою ферментною активністю	$5,68\pm 0,59$	$4,08\pm 0,46$	$<0,05$
КП лактозонегативна	$3,25\pm 0,64$	$5,18\pm 0,46$	$<0,02$
КП гемолітична	$5,10\pm 0,55$	$5,80\pm 0,82$	$>0,05$
Ентерокок	$5,25\pm 0,15$	$4,56\pm 0,63$	$>0,05$
Ентеробактер	$4,47\pm 0,29$	$4,55\pm 0,47$	$>0,05$

Продовження табл. 3.19

Протей	1,50±0,25	2,81±0,10	<0,001
Стафілокок золотистий	3,20±0,44	3,91±0,20	>0,05
Стафілокок епідермальний	1,00±0,01	3,77±0,10	<0,001
Гриби роду кандіда	2,45±0,73	2,32±0,33	>0,05
Клебсієла	-	3,00±1,00	-
Стрептокок фекальний	-	2,00±0,01	-

Примітка: *p* – достовірність відмінностей між групами.

Як бачимо (табл. 3.19), при дослідженні виявлено достовірні відмінності ($p < 0,02$) між кількісним вмістом лактозонегативної кишкової палички у дітей із першої $[(3,25 \pm 0,64) \lg \text{ КУО/г}]$ і другої груп $[(5,18 \pm 0,46) \lg \text{ КУО/г}]$. Кількісний вміст протей вірогідно переважав у немовлят зі значною жовтяницею $[(2,81 \pm 0,10) \lg \text{ КУО/г}]$ проти $(1,50 \pm 0,25) \lg \text{ КУО/г}$ у дітей із першої групи; $p < 0,001$. Епідермальний стафілокок також кількісно переважав у немовлят із другої групи (відповідно $(3,77 \pm 0,10) \lg \text{ КУО/г}$ проти $(1,00 \pm 0,01) \lg \text{ КУО/г}$; $p < 0,001$).

При аналізі вмісту біфідофлори нами виявлена певна особливість (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Порівняльний вміст біфідофлори в калі дітей
у групах спостереження**

Розведення	Перша група (n=32)		Друга група (n=90)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
$10^9 - 10^{10}$	8	$25,00 \pm 7,78$	16	$17,78 \pm 4,05$	>0,05
$10^7 - 10^8$	19	$59,38 \pm 8,82$	43	$47,78 \pm 5,29$	>0,05
$10^5 - 10^6$	5	$15,63 \pm 6,52$	31	$34,44 \pm 5,04$	<0,04

Примітка: *p* – достовірність відмінностей між групами.

За даними таблиці 3.20, референтні показники біфідофлори в титрах $(10^9 - 10^{10})$ виявлено у 8 $(25,00 \pm 7,78) \%$ немовлят із першої групи й у 16 $(17,78 \pm 4,05) \%$ дітей із другої; $p > 0,05$. Концентрація біфідобактерій у титрах $(10^7 - 10^8)$ визначалася в 19 $(59,38 \pm 8,82) \%$ ді-

тей із першої й у 43 ($47,78 \pm 5,29$) % немовлят із другої групи; $p > 0,05$. Натомість низькі титри біфідобактерій (10^5 – 10^6) достовірно частіше виявлялися в дітей із другої групи (відповідно, 31 випадок ($34,44 \pm 5,04$) % проти 5 випадків ($15,63 \pm 6,52$) %; $p < 0,04$).

У дітей із першої групи, у яких вміст біфідофлори був нижчим за референтні показники (10^5 – 10^6), визначалися вищі рівні ЗБС крові порівняно з немовлятами, у яких вміст біфідофлори відповідав нормі (10^9 – 10^{10}) (відповідно ($183,00 \pm 4,36$) мкмоль/л проти ($162,50 \pm 8,79$) мкмоль/л; $p < 0,05$). У немовлят із другої групи виявлялася аналогічна закономірність, (відповідно ($337,10 \pm 16,16$) мкмоль/л проти ($295,63 \pm 12,72$) мкмоль/л; $p < 0,05$).

При аналізі вмісту лактофлори також виявлена певна особливість (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Порівняльний вміст лактофлори у калі дітей із груп спостереження

Розведення	Перша група (n=32)		Друга група (n=90)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
10^7 – 10^8	16	$50,00 \pm 8,98$	42	$46,67 \pm 5,29$	$> 0,05$
10^6	14	$43,75 \pm 8,91$	20	$22,22 \pm 4,41$	$< 0,02$
10^5	2	$6,25 \pm 4,35$	28	$31,11 \pm 4,91$	$< 0,005$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як бачимо з таблиці 3.21, референтні показники лактофлори в титрах (10^7 – 10^8) виявлено у 16 ($50,00 \pm 8,98$) % немовлят із першої групи й у 42 ($46,67 \pm 5,29$) % немовлят із другої; $p > 0,05$. Концентрація лактобактерій у титрі (10^6) визначалася в 14 ($43,75 \pm 8,91$) % дітей із першої й у 20 ($22,22 \pm 4,41$) % дітей із другої групи; $p < 0,02$. Натомість низькі титри лактобактерій (10^5) достовірно частіше виявлялися в дітей із другої групи (відповідно 28 випадків ($31,11 \pm 4,91$) % проти 2 випадків ($6,25 \pm 4,35$) % у першій групі; $p < 0,005$).

У дітей із першої групи, у яких вміст лактофлори був нижчим за референтні показники (10^5) визначалися вищі рівні ЗБС крові порівняно з немовлятами, у яких вміст лактофлори відповідав нормі (10^7 – 10^8) (відповідно ($187,00 \pm 0,50$) мкмоль/л проти ($162,50 \pm 8,79$) мкмоль/л; $p < 0,01$).

У немовлят із другої групи виявлялася аналогічна закономірність, (відповідно $(345,36 \pm 16,60)$ мкмоль/л проти $(288,17 \pm 9,75)$ мкмоль/л; $p < 0,01$).

На фоні зменшення кількості біфідо- і лактобактерій у дітей в обох групах спостереження відзначалася проліферація інших мікроорганізмів у діагностичних титрах: у першій групі – п'ять видів (золотистий та епідермальний стафілокок, дріжджоподібні гриби, ентеробактер, протей), а у калі немовлят зі значною жовтяницею, крім вищевказаних, додатково виявлялися клебсієла і фекальний стрептокок. У більшості дітей із затяжною неонатальною жовтяницею спостерігався ріст УПМ – у 28 $(87,50 \pm 5,94)$ % дітей із першої групи й у 82 $(91,11 \pm 3,02)$ % із другої ($p > 0,05$).

Особливістю проліферації УПМ була наявність асоціацій (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Характеристика асоціацій УПМ у калі дітей груп спостереження

Кількість УПМ	Перша група (n=32)		Друга група (n=90)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
0	4	$12,50 \pm 5,94$	8	$8,89 \pm 3,02$	$>0,05$
1	14	$43,75 \pm 8,91$	41	$45,56 \pm 5,28$	$>0,05$
2	14	$43,75 \pm 8,91$	28	$31,11 \pm 4,91$	$>0,05$
3	-	-	11	$12,22 \pm 3,47$	$<0,04$
4	-	-	2	$2,22 \pm 1,56$	$>0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Дані таблиці 3.22 свідчать, що один вид УПМ реєструвався у 14 $(43,75 \pm 8,91)$ % немовлят із першої групи й у 41 $(45,56 \pm 5,28)$ % дитини з другої; $p > 0,05$. Асоціативний ріст (по два представники УПМ) реєструвався у 14 $(43,75 \pm 8,91)$ % немовлят із першої й у 28 $(31,11 \pm 4,91)$ % дітей з другої групи; $p > 0,05$. Асоціації з трьох або чотирьох умовно-патогенних бактерій виявлено лише у немовлят зі значною жовтяницею – в 11 $(12,22 \pm 3,47)$ % і 2 $(2,22 \pm 1,56)$ % випадках відповідно.

Порівняння мікроекологічних показників фекалій із рівнем ЗБС крові у дітей із першої групи спостереження показало, що у дітей, у яких УПМ була відсутня, ЗБС крові був меншим, що вірогідно відрізнялося з дітьми, у яких виявлялася УПМ (відповідні рівні ЗБС

крові становили $(150,00 \pm 0,25)$ мкмоль/л і $(177,50 \pm 3,65)$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Достовірно вищими були показники ЗБС крові у дітей з одним і двома мікроорганізмами, що вірогідно відрізнялося з дітьми, у яких УПМ була відсутня (відповідні рівні ЗБС крові становили $(171,29 \pm 6,17)$ мкмоль/л, $(183,71 \pm 3,14)$ мкмоль/л і $(150,00 \pm 0,25)$ мкмоль/л; $p < 0,001$ для всіх випадків).

Порівняння мікроекологічних показників фекалій із рівнем ЗБС крові у дітей із другої групи спостереження показало, що у дітей, у яких УПМ була відсутня, ЗБС крові був меншим, що вірогідно відрізнялося з дітьми, у яких виявлялася УПМ (відповідні рівні ЗБС крові становили $(299,25 \pm 8,90)$ мкмоль/л і $(330,43 \pm 9,93)$ мкмоль/л; $p < 0,02$).

Дослідження асоціацій між якісним і кількісним складом кишкової мікрофлори і рівнем ЗБС крові у дітей зі значною жовтяницею показало, що у разі виявлення чотирьох УПМ, рівень ЗБС крові становив $(480,00 \pm 0,50)$ мкмоль/л, що вірогідно відрізнялося від показників немовлят із нижчим рівнем кишкової колонізації (рівень ЗБС крові становив $(299,25 \pm 8,90)$ мкмоль/л у випадках відсутності УПМ у калі, $(300,26 \pm 12,45)$ мкмоль/л – за наявності одного УПМ, $(343,66 \pm 17,74)$ мкмоль/л – у разі виявлення двох мікроорганізмів і $(371,09 \pm 20,10)$ мкмоль/л у разі виявлення трьох мікроорганізмів; $p < 0,001$ для всіх випадків).

За результатами аналізу глибини порушень мікробіоценозу кишечника у дітей, які перебували під спостереженням, було діагностовано різні ступені дисбактеріозу кишечника (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Аналіз ступенів дисбактеріозу кишечника у дітей
залежно від важкості жовтяниці**

Ступінь дисбактеріозу кишечника	Перша група (n=32)		Друга група (n=90)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Еубіоз	7	$21,88 \pm 7,42$	8	$8,89 \pm 3,02$	$< 0,05$
Дисбактеріоз I ст.	11	$34,38 \pm 8,53$	25	$27,78 \pm 4,75$	$> 0,05$
Дисбактеріоз II ст.	14	$43,75 \pm 8,91$	43	$47,78 \pm 5,29$	$> 0,05$
Дисбактеріоз III ст.	-	-	14	$15,56 \pm 3,84$	$< 0,02$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Наведені у таблиці 3.23 результати свідчать, що еубіоз спостерігався достовірно частіше у дітей із першої групи ($n=7$, $(21,88 \pm 7,42) \%$), ніж у другій групі ($n=8$, $(8,89 \pm 3,02) \%$); $p < 0,05$. Дисбактеріоз I ступеня діагностовано в 11 ($34,38 \pm 8,53$) % дітей із першої й у 25 ($27,78 \pm 4,75$) % немовлят із другої групи; $p > 0,05$. Дисбактеріоз II ступеня діагностовано відповідно у 14 ($43,75 \pm 8,91$) % і 43 ($47,78 \pm 5,29$) дітей; $p > 0,05$. Отже, частота дисбактеріозу I–II ступенів у сформованих групах пацієнтів статистично достовірно не відрізнялася. Дисбактеріоз кишечника III ступеня діагностовано лише у 14 ($15,56 \pm 3,84$) % дітей зі значною жовтяницею ($p < 0,02$). Середній ступінь дисбактеріозу кишечника у першій групі становив $1,22 \pm 0,14$ проти $1,70 \pm 0,09$ – у другій; $p < 0,01$.

У дітей із першої групи з еубіозом рівень ЗБС крові був вірогідно меншим, ніж у немовлят із дисбактеріозом II ступеня (відповідно $(158,57 \pm 9,99)$ мкмоль/л, проти $(180,93 \pm 2,91)$ мкмоль/л; $p < 0,05$).

У дітей зі значною жовтяницею за наявності еубіозу вміст ЗБС крові також був нижчим, ніж у немовлят із дисбактеріозом, однак відмінності не були вірогідними (відповідно $(295,25 \pm 22,43)$ мкмоль/л проти $(297,96 \pm 15,10)$ мкмоль/л за наявності дисбактеріозу I ступеня, $(326,79 \pm 12,41)$ мкмоль/л за наявності дисбактеріозу II ступеня і $(357,00 \pm 32,42)$ мкмоль/л для випадків дисбактеріозу III ступеня; $p > 0,05$ для всіх показників).

Нами було встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями ЗБС крові і вмістом нейтрального жиру ($r=0,41$ у другій групі; $p < 0,05$) і крохмалю ($r=0,47$ у другій групі; $p < 0,05$) у калі; наявним дисбіозом ($r=0,55$ у другій групі; $p < 0,05$); наявністю УПМ (у першій групі $r=0,52$, у другій групі $r=0,54$; $p < 0,05$); активністю АА ($r=0,36$ у першій групі і $r=0,75$ у другій групі; $p < 0,05$) і ЛФ ($r=0,39$ у першій групі і $r=0,49$ у другій групі; $p < 0,05$) у калі; рН калу ($r=0,53$ у першій групі і $r=0,54$ у другій групі; $p < 0,05$). Як бачимо, зі зростанням показників ЗБС крові зростає сила кореляційних зв'язків. Відсутність нормальної мікрофлори посилює ентерогепатичну циркуляцію білірубіну, оскільки він не трансформується у стеркобілін і не виводиться з калом, а всмоктується. Також було встановлено прямий кореляційний зв'язок між дисбактеріозом і активністю АА ($r=0,49$ у першій групі й

$r=0,77$ у другій групі; $p<0,05$) і ЛФ калу ($r=0,27$ і $r=0,86$ відповідно; $p<0,05$).

Отже, у результаті проведеного бактеріологічного обстеження вмісту товстого кишечника було встановлено, що у дітей із неонатальною жовтяницею присутні порушення становлення нормобіозу, які супроводжуються формуванням мікроекологічних порушень. Для них було характерне з переважанням у другій групі: зниження вмісту біфідо- і лактобактерій, поява кишкової палички зі зміненими ферментними властивостями (лактозонегативної). На фоні порушень нормофлори у дітей груп спостереження реєструвалася проліферація різних представників факультативної флори у діагностичних титрах. Дослідження показало, що у більшості дітей із неонатальною жовтяницею спостерігався асоціативний ріст умовнопатогенних мікроорганізмів. За результатами аналізу глибини порушень мікробіоценозу кишечника у дітей груп спостереження було діагностовано різні ступені дисбактеріозу кишечника.

Достовірно вищі рівні ЗБС крові немовлят із затяжним перебігом НЖ спостерігались у дітей, у яких: вміст нормофлори був нижчим за референтні показники порівняно з дітьми у яких нормофлора визначалась у нормальних титрах.

Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що реалізація перинатальних факторів ризику спричиняє порушення формування кишкового мікробіоценозу, що характеризується низьким вмістом нормофлори, а значне зменшення їх кількості в шлунково-кишковому тракті призводить до порушень процесів травлення та деяких видів обміну. На фоні дефіциту нормофлори найбільш активно проявляються патогенні властивості стафілокока, протейів і грибів роду кандіда.

3.4. Інструментальне обстеження дітей груп спостереження

Найбільш перспективним шляхом ранньої діагностики функціональної та органічної патології органів і систем у дітей є комплексне дослідження, включаючи як лабораторні методики, так і методи інструментальної діагностики.

У ході наукової роботи проведено обстеження у дітей гепатобіліарної системи (у 107 – першої і у 234 – другої групи) із застоюванням ультразвукового дослідження. Ехографічно верифіковані стан паренхіми печінки, жовчного міхура та жовчних протоків, наявність або відсутність явищ судинних змін. Патологічних змін при ультразвуковому дослідженні виявлено не було. Рисунок печінкових судин у дітей був незмінним, хід судин у системі воротної вени та печінкових судин – звичайним. Внутрішньопечінкові жовчні протоки візуалізовані у всіх дітей, вони були звичайної форми.

Особливості ехогенності паренхіми печінки (гіперехогенність) представлені таким чином: у 48 ($44,86 \pm 4,83$) % дітей першої та у 137 ($58,55 \pm 3,23$) % дітей другої групи, достовірність між групами – $p < 0,02$. Наявність підвищення ехогенності печінки відображає високе навантаження на гепатобіліарну систему у зв'язку з кон'югацією та екскрецією більшої кількості білірубіну. Веретеноподібний жовчний міхур за даними УЗД діагностований лише в 13 ($5,56 \pm 1,50$) % дітей другої групи.

Доцільним було проведення ультразвукового дослідження головного мозку, оскільки непряма гіпербілірубінемія є потенційним фактором ризику для нервової системи. У дітей досліджуваного контингенту проведено нейросонографічне обстеження (у 110 – першої і у 218 – другої групи). За даними проведеного ультразвукового дослідження головного мозку було виявлено кісти судинних сплетінь діаметром до 2 мм у 18 ($8,26 \pm 1,87$) % немовлят другої і 8 ($7,27 \pm 2,49$) % дітей першої групи ($p > 0,05$), що не потребувало медикаментозного втручання.

З огляду на можливий вплив непрямої гіпербілірубінемії на біоелектричну активність серця, нами було проведено електрокардіографічне обстеження немовлят із груп спостереження (89 – першої і 189 – другої групи). Порушення ритму у вигляді синусової аритмії були виявлені у 15 ($16,85 \pm 3,99$) % дітей першої і у 34 ($17,99 \pm 2,80$) % дітей другої групи; $p > 0,05$.

Отже, інструментальне обстеження дітей груп спостереження не виявило органічної патології у немовлят із затяжним перебігом неонатальних жовтяниць.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНОЮ НЕОНАТАЛЬНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

У частині випадків виявити справжню причину порушення білірубінового обміну в новонароджених не вдається, незважаючи на проведене клініко-анамнестичне й лабораторно-інструментальне обстеження. Будь-яке захворювання – це результат порушеного гомеостазу, важливим фактором якого є мікрофлора організму людини, тому логічно розглядати патологію у її зв'язку з мікробіоценозом. Точні механізми участі мікрофлори організму людини й продуктів її життєдіяльності в етіопатогенезі захворювань до кінця не встановлені, але мікроекологічні підходи до розуміння їх розвитку можуть стати початком для розробки нових методів лікування, особливо патогенетичної терапії. Аналіз результатів клініко-лабораторного обстеження дітей із неонатальною жовтяницею показав, що для більшості з них характерні певні порушення мікроекології кишечника та кишечні дисфункції, а це свідчить про можливу потребу відповідної корекції. Нами проведено комплексне лікування дітей із значною затяжною неонатальною жовтяницею і кишковими дисфункціями на тлі мікроекологічних порушень кишечника.

Для вивчення результатів корекції виявлених порушень мікроекології кишечника та кишкових дисфункцій серед дітей другої групи було сформовано дві підгрупи (А і В). Немовлята з підгрупи А (n=32) отримували фототерапію, а дітям із підгрупи В (n=31) додатково призначали препарат лактулози. Доза лактулози становила 1 мл/кг/добу, розділена на два прийоми, тривалість застосування – 1 місяць. Вік дітей підгруп спостереження становив від 27 до 31 дня [середній вік підгрупи А – $(29,22 \pm 0,19)$ дня, підгрупи В – $(29,23 \pm 0,20)$ дня; $p > 0,05$].

Ефективність зазначених лікувальних заходів оцінювали шляхом порівняння клініко-лабораторних і мікробіологічних показників у підгрупах. Основними критеріями ефективності клінічних показників були: зменшення жовтяничного забарвлення шкіри, динаміка кишкових дисфункцій (кишкові кольки, зригування, метеоризм, частота випорожнень) і збільшення маси тіла. Біохімічними критеріями ефективності було зниження ЗБС крові з урахуванням інтенсивності його зниження в різних групах, а також динаміка АлаТ, загального білка, мікроелементів, імуноглобулінів, цитокінів і гормонів. Критеріями мікробіологічної ефективності було відновлення або підвищення рівня нормофлори кишечника, зниження титру або зникнення представників умовнопатогенної флори, зменшення їх спектра. До того ж враховували мікроскопічну динаміку копрологічних показників й активності ферментів АА, ЛФ і рН калу.

На початку лікування спостерігалось жовтяничне забарвлення шкіри у всіх дітей, яке охоплювало кінцівки, п'ястки рук і ступні, а також білки очей. На 3-ю добу лікування жовтяничне забарвлення шкіри у всіх немовлят візуально зменшилося до рівня пупка, при збереженні жовтяничного забарвлення білків очей. Через місяць у дітей, яким призначалася лактулоза до фототерапії, жовтяничне забарвлення шкіри і білків очей не спостерігалось. Водночас у всіх дітей підгрупи А простежувалося жовтяничне забарвлення шкіри обличчя, шиї (у деякого – і верхньої половини тулуба – 5 дітей ($15,63 \pm 6,52$) %) і білків очей, що доводить доцільність тривалого застосування лактулози у дітей із значною затяжною неонатальною жовтяницею.

Збільшення маси тіла на 10 добу лікування у підгрупі В складало ($270,13 \pm 7,24$) г, а в підгрупі А – ($250,63 \pm 7,65$) г, або, відповідно, ($27,01 \pm 0,72$) г/добу і ($25,06 \pm 0,76$) г/добу; $p > 0,05$ для всіх випадків. Однак через місяць ці відмінності між підгрупами стали достовірними (відповідно ($853,23 \pm 12,74$) г проти ($819,69 \pm 10,92$) г; $p < 0,05$), або ($28,44 \pm 0,42$) г/добу проти ($27,28 \pm 0,36$) г/добу; $p < 0,05$.

На початку лікування функціональні порушення ТК виявлено у всіх дітей підгруп спостереження. Загалом через 10 днів від початку лікування порушення були у 24 ($75,00 \pm 7,78$) % дітей першої

та в 10 ($32,26 \pm 8,53$) % дітей другої підгрупи спостереження; $p < 0,001$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Динаміка клінічних ознак функціональних порушень ТК у дітей
під впливом лікування**

Клінічні ознаки	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		Р
	До лікування (абс., %)	На 10 добу (абс., %)	До лікування (абс., %)	На 10 добу (абс., %)	
Метеоризм	20 $62,50 \pm 8,70$	15 $46,88 \pm 8,96$	19 $61,29 \pm 8,89$	6 $19,35 \pm 7,21$	$p < 0,02$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Закрепи	20 $62,50 \pm 8,70$	18 $56,25 \pm 8,91$	23 $74,19 \pm 7,99$	9 $29,03 \pm 8,29$	$p < 0,03$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Кишкові кольки	16 $50,00 \pm 8,98$	10 $31,25 \pm 8,32$	16 $51,61 \pm 9,12$	3 $9,68 \pm 5,40$	$p < 0,03$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Зригування	4 $12,50 \pm 5,94$	4 $12,50 \pm 5,94$	3 $9,68 \pm 5,40$	3 $9,68 \pm 5,40$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В; 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А; 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Як свідчать дані таблиці 4.1, позитивна динаміка клінічних симптомів через 10 днів від початку лікування виявлялася в обох підгрупах, однак у підгрупі А зміни були недостовірними. У підгрупі В після проведеної корекції достовірно рідше траплялися метеоризм ($n=6$, ($19,35 \pm 7,21$) % проти $n=19$, ($61,29 \pm 8,89$) % відповідно; $p < 0,001$), закрепи ($n=9$, ($29,03 \pm 8,29$) % проти $n=23$, ($74,19 \pm 7,99$) %; $p < 0,001$) і кишкові кольки ($n=3$, ($9,68 \pm 5,40$) % проти $n=16$, ($51,61 \pm 9,12$) %; $p < 0,001$). За частотою вияву цих симптомів через 10 днів від початку лікування підгрупи А і В вірогідно відрізнялися.

За результатами клінічного спостереження через місяць від початку лікування у підгрупі В функціональні порушення ТК були відсутні. Водночас у підгрупі А в 15 ($46,88 \pm 8,96$) % дітей спостерігалася симптоматика функціональних порушень ТК ($p < 0,001$): метеоризм траплявся у 10 ($31,25 \pm 8,32$) % ($p < 0,001$), закрепи – у 15 ($46,88 \pm 8,96$) % ($p < 0,001$), кишкові кольки – у 8 ($25,00 \pm 7,78$) % ($p < 0,003$), а зригування – у 2 ($6,25 \pm 4,35$) % дітей ($p > 0,05$). Такі результати, ймовірно, є наслідком покращення функціонального стану ТК.

Порівняльну частоту функціональних порушень ТК у дітей підгруп спостереження в динаміці залежно від призначеного лікування можна побачити на рисунках 4.1, 4.2, 4.3.

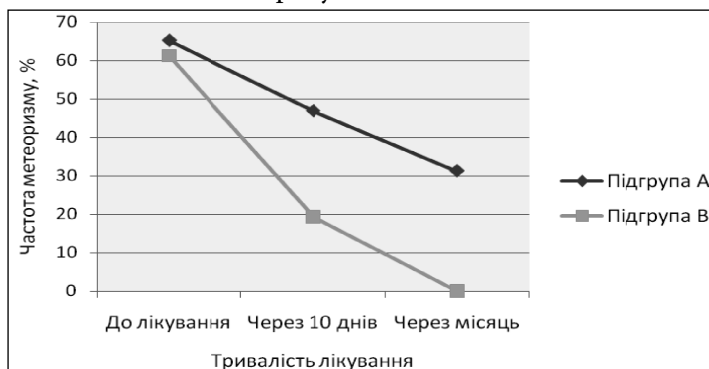


Рис. 4.1. Порівняльна частота метеоризму в дітей підгруп спостереження в динаміці залежно від призначеного лікування.

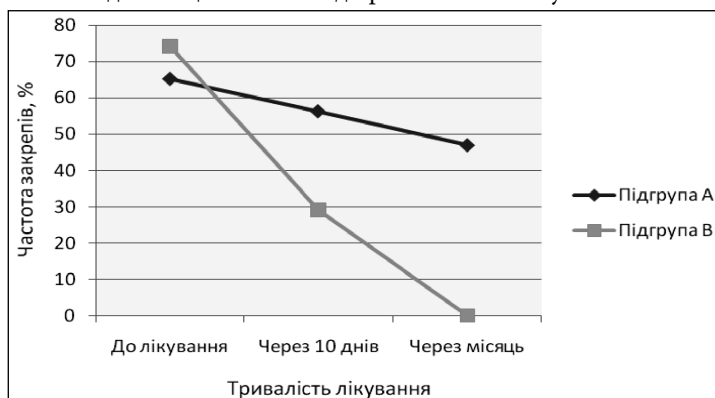


Рис. 4.2. Порівняльна частота закреплів у дітей підгруп спостереження в динаміці залежно від призначеного лікування.

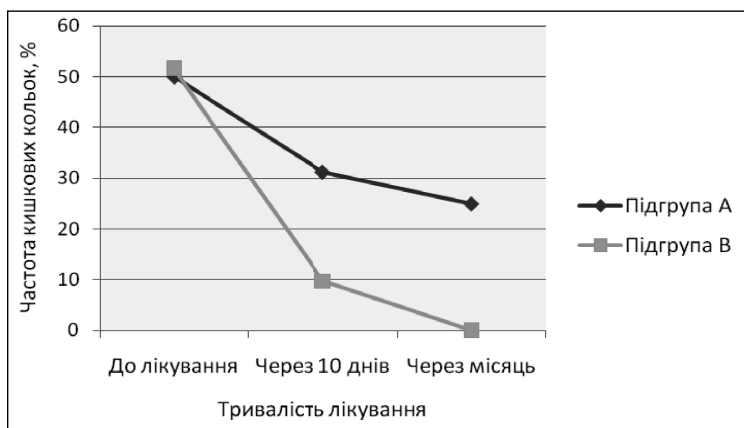


Рис. 4.3. Порівняльна частота кишкових кольок у дітей підгруп спостереження в динаміці залежно від призначеного лікування.

До лікування середній показник ЗБС крові у підгрупі А становив $(326,86 \pm 8,87)$ мкмоль/л, у підгрупі В – $(320,57 \pm 7,88)$ мкмоль/л; $p > 0,05$. На 3-ю добу лікування дітям підгруп спостереження проводився моніторинг ЗБС крові, який виявив зниження показників білірубіну як у підгрупі А (із $(326,86 \pm 8,87)$ мкмоль/л до $(242,66 \pm 6,65)$ мкмоль/л; $p < 0,001$), так і у підгрупі В (із $(320,57 \pm 7,88)$ мкмоль/л до $(221,29 \pm 9,16)$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Водночас вірогідних відмінностей між підгрупами А і В встановлено не було. Однак темпи зниження ЗБС крові на 3 добу були достовірно більшими у підгрупі В ($(33,08 \pm 1,45)$ мкмоль/л проти $(28,05 \pm 1,48)$ мкмоль/л на добу в підгрупі А; $p < 0,02$). Загалом на 3 добу лікування ЗБС крові зменшився у дітей підгрупи В на $(99,28 \pm 4,34)$ мкмоль/л проти $(84,20 \pm 4,44)$ мкмоль/л у підгрупі А; $p < 0,02$.

На 10 добу від початку лікування дітям підгруп спостереження також проводилося визначення рівнів білірубіну, АлАТ і загального білку, яке виявило у немовлят із підгрупи В вірогідно нижчі окремі біохімічні показники (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Показники біохімічних досліджень крові дітей підгруп
спостереження під впливом лікування**

Показники (М±m)	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		р
	До лікування	На 10 добу	До лікування	На 10 добу	
ЗБС (мкмоль/л)	326,86±8,87	170,13±7,70	320,57±7,88	115,81±2,69	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
АлАТ (мккат/л)	0,29±0,02	0,26±0,01	0,30±0,02	0,14±0,01	p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Загальний білок (г/л)	51,23±0,71	48,94±0,89	50,68±0,71	52,81±0,78	p<0,002 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітки: 1) р – достовірність відмінностей між підгрупами А і В; 2) р₁ – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А; 3) р₂ – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

За даними таблиці 4.2, на 10 добу в дітей підгрупи В, які отримували лактулозу, були нижчі показники ЗБС крові ((115,81±2,69) мкмоль/л проти (170,13±7,70) мкмоль/л у дітей із підгрупи А; p<0,001) та АлАТ (відповідно (0,14±0,01) мккат/л проти (0,26±0,01) мккат/л; p<0,001). Однак темпи зниження ЗБС були достовірно більшими у підгрупі В ((20,54±0,79) мкмоль/л проти (15,70±0,59) мкмоль/л на добу в підгрупі А; p<0,001). Загалом на 10 добу лікування ЗБС крові зменшився у дітей підгрупи В на (205,38±7,86) мкмоль/л проти (157,04±5,92) мкмоль/л у підгрупі А; p<0,001. Показники рівня загального білка навпаки, були достовірно нижчими у підгрупі А порівняно з підгрупою В ((48,94±0,89) г/л проти (52,81±0,78) г/л; p<0,002).

Отже, у немовлят підгрупи В, які отримували лактулозу, зниження ЗБС крові було більш інтенсивним, що зумовлено, на нашу думку, покращенням як функціонального стану ТК (відновлення регулярних випорожнень, нормалізація мікрофлори), так і функціональних можливостей гепатоцитів щодо кон'югації непрямого білірубину і зменшенням ентерогепатичної циркуляції білірубину.

Інтенсивність зниження ЗБС крові у дітей підгруп спостереження під впливом лікування можна побачити на рисунку 4.4.

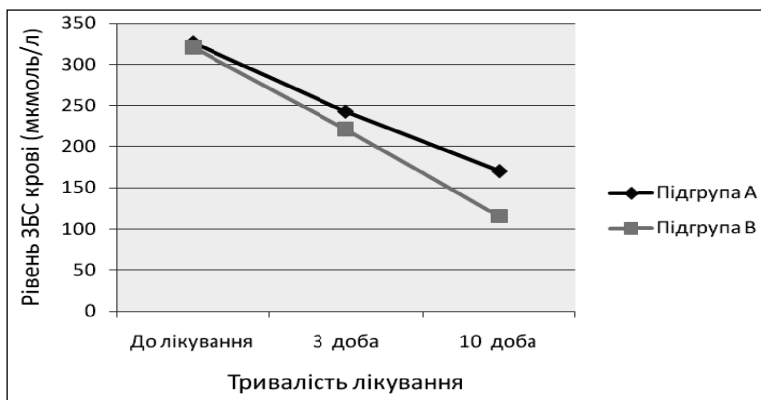


Рис. 4.4. Динаміка показників ЗБС крові у дітей підгруп спостереження під впливом лікування.

Отже, згідно з даними рисунку 4.4, зауважимо, що у немовлят підгрупи В, які отримували лактулозу до лікування фототерапією, зниження ЗБС крові було більш інтенсивним.

Загалом через 3 доби від початку лікування фототерапією потребували 3 ($9,68 \pm 5,40$) % дітей із підгрупи В проти 10 ($31,25 \pm 8,32$) % немовлят у підгрупі А; $p < 0,03$. Усього діти у підгрупі А отримали 1670 год фототерапії, а у підгрупі В – 1224 год, середній показник становить, відповідно, ($52,19 \pm 3,18$) год проти ($39,48 \pm 3,97$) год на 1 дитину; $p < 0,001$.

У процесі дослідження вивчалася динаміка рівнів МЕ сироватки крові дітей під впливом лікування, яка показала незначне зростання їх рівнів ($p > 0,05$), більше у підгрупі В (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка показників мікроелементів крові у дітей підгруп спостереження під впливом лікування ($M \pm m$)

МЕ (мг/л)	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		Р
	До лікування	Через місяць	До лікування	Через місяць	
Залізо	$0,683 \pm 0,014$	$0,726 \pm 0,020$	$0,671 \pm 0,019$	$0,749 \pm 0,024$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Продовження табл. 4.3

Мідь	0,681±0,032	0,728±0,033	0,653±0,029	0,736±0,035	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Йод	0,067±0,002	0,072±0,002	0,069±0,001	0,073±0,002	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Цинк	0,692±0,020	0,709±0,03	0,711±0,024	0,729±0,021	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Дані, наведені в таблиці 4.3, можуть свідчити про покращення процесів всмоктування й асиміляції, особливо у товстому кишечнику.

Нами також досліджувалася динаміка показників гуморально-го імунітету, гормонального фону, а також цитокінового профілю у сироватці крові дітей підгруп спостереження під впливом лікування, що виявило певні особливості (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка показників гормонального фону, гуморального імунітету, цитокінового профілю у дітей підгруп спостереження

Показники крові	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		P
	До лікування	Через місяць	До лікування	Через місяць	
ІЛ-2 (пкг/мл)	2,66±0,12	2,43±0,10	2,64±0,12	2,38±0,11	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ІЛ-4 (пкг/мл)	1,27±0,11	1,31±0,10	1,19±0,10	1,35±0,10	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Ig G (мг/мл)	6,53±0,23	6,65±0,24	6,54±0,23	6,68±0,24	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Продовження табл. 4.4

Ig E (мОд/мл)	3,62±0,28	3,35±0,29	3,61±0,24	3,00±0,23	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
T ₃ (нмоль/л)	3,99±0,13	4,16±0,13	4,01±0,12	4,17±0,14	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
T ₄ (нмоль/л)	13,33±0,37	14,05±0,36	13,43±0,34	14,28±0,35	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ТТГ (мкМО/л)	2,82±0,15	2,94±0,15	2,79±0,12	2,95±0,12	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Виявлено (табл. 4.4), що через місяць від початку лікування у всіх обстежених дітей спостерігалася тенденція до певного зниження рівня інтерлейкіну-2 [із (2,66±0,12) пкг/мл до (2,43±0,10) пкг/мл у підгрупі А, з (2,64±0,12) пкг/мл до (2,38±0,11) пкг/мл у підгрупі В] та підвищення інтерлейкіну-4 [з (1,27±0,11) пкг/мл до (1,31±0,10) пкг/мл у підгрупі А, з (1,19±0,10) пкг/мл до (1,35±0,10) пкг/мл у підгрупі В] більше у підгрупі дітей, яким проводилася корекція лактулозою, однак без вірогідної достовірності; $p>0,05$. Отже, після проведення лікування через місяць простежувалося незначне зниження прозапальних і збільшення протизапальних цитокінів підгрупи В порівняно з підгрупою А, що вказує на позитивний вплив проведеної корекції лактулозою.

Аналіз динаміки рівня гормонального фону показав незначне зростання показників T₃, T₄, ТТГ, більше у підгрупі В; $p>0,05$. Таким чином, отримані дані свідчать про посилення вироблення гормонів щитоподібної залози (трийодтироніну та тироксину) під впливом лікування. На нашу думку, причиною цього може бути покращення функціонального стану печінки, де відбуваються основний метаболізм і системні впливи тиреоїдних гормонів.

Аналіз динаміки гуморального імунітету показав підвищення рівнів Ig G та зниження Ig E, також більше у підгрупі B; $p > 0,05$. Незважаючи на тенденцію до зростання чи зниження вищевказаних показників у обстежених дітей через місяць від початку лікування, вони не виходили за межі референтних показників у жодної дитини та варіювали у незначному діапазоні цифрових рівнів.

Нами також проводилося копрологічне дослідження у дітей підгруп спостереження. Аналіз копрологічного дослідження показав, що нормальна копрограма до лікування визначалася в 7 ($21,88 \pm 7,42$) % дітей підгрупи A й у 9 ($29,03 \pm 8,29$) % дітей підгрупи B; $p > 0,05$.

При аналізі копроскопії дітей підгруп спостереження у підгрупі A через місяць від початку лікування зменшилася кількість дітей, у яких визначався крохмаль (із 22 ($68,75 \pm 8,32$) % до 16 ($50,00 \pm 8,98$) %), нейтральний жир (із 23 ($71,88 \pm 8,08$) % до 17 ($53,13 \pm 8,96$) %), жирні кислоти (із 15 ($46,88 \pm 8,96$) % до 8 ($25,00 \pm 7,78$) %), йодофільна флора (із 10 ($31,25 \pm 8,32$) % до 5 ($15,63 \pm 6,52$) %), лейкоцити (із 12 ($37,50 \pm 8,70$) % до 6 ($18,75 \pm 7,01$) %) та слиз (із 14 ($43,75 \pm 8,91$) % до 7 ($21,88 \pm 7,42$) %), тобто визначалися позитивні зміни, однак без вірогідної достовірності; $p > 0,05$. Загалом через місяць від початку лікування у підгрупі A у 14 ($43,75 \pm 8,91$) % дітей, а у підгрупі B у всіх дітей копрограма була нормальною; $p < 0,001$.

Копрологічні синдроми панкреатичної недостатності, недостатності жовчовиділення та ентеральний до лікування траплялися відповідно у 15 ($46,88 \pm 8,96$) %, 7 ($21,88 \pm 7,42$) % і 3 ($9,38 \pm 5,24$) немовлят підгрупи A, через місяць – у 8 ($25,00 \pm 7,78$) %, 3 ($9,38 \pm 5,24$) % і 2 ($6,25 \pm 4,35$) % дітей відповідно, тобто простежувалася незначна позитивна динаміка, однак без статистичної достовірності; $p > 0,05$.

Нами також вивчався вплив проведеної корекції на активність ферментів АА та ЛФ вмісту товстого кишечника у дітей підгруп спостереження, показники яких наведено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

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

Фермент	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		Р
	До лікування	Через місяць	До лікування	Через місяць	
АА (г/год/кг)	220,78±3,30	208,16±6,65	232,06±6,12	159,35±5,27	p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
ЛФ (од/г)	9811,38±71,17	9636,88±86,47	9955,71±96,21	9050,00±68,66	p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001

- Примітки: 1) *p* – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
 2) *p*₁ – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
 3) *p*₂ – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Як бачимо з таблиці 4.5, у підгрупі В після корекції простежувалося достовірне зниження показників АА з (232,06±6,12) г/год/кг на початку лікування проти (159,35±5,27) г/год/кг через місяць від початку лікування, а також ЛФ, відповідно (9955,71±96,21) од/г проти (9050,00±68,66) од/г; *p*<0,001 для всіх випадків. Також АА після проведеного лікування через місяць була нижчою у підгрупі В проти підгрупи А ((159,35±5,27) г/год/кг проти (208,16±6,65) г/год/кг, відповідно; *p*<0,001.)

ЛФ через місяць після проведеного лікування була нижчою у дітей, які отримували лактулозу ((9050,00±68,66) од/г проти (9636,88±86,47 од/г) у підгрупі А; *p*<0,001). У підгрупі А через місяць виявлено незначні позитивні зміни, однак без статистичної достовірності.

При дослідженні рН калу дітей підгрупи А динаміка показників на початку лікування і через місяць становила відповідно 5,63±0,09 та 5,41±0,09, без вірогідної достовірності; *p*>0,05. Динаміка показників рН калу підгрупи В становила відповідно 5,68±0,08 та 5,13±0,06; *p*<0,001. Показник рН калу дітей, які отримували лактулозу, через місяць від початку лікування був вірогідно нижчим,

відповідно $5,13 \pm 0,06$ проти $5,41 \pm 0,09$ у дітей, які отримували лише фототерапію; $p < 0,01$.

Вказана позитивна динаміка, на нашу думку, може бути зумовлена відновленням діяльності нормофлори.

Аналіз результатів дослідження ендоекології вмісту товстого кишечника показав, що для досліджуваного контингенту характерні певні особливості мікробіологічних змін (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка показників мікрофлори калу дітей залежно від лікування

Мікрофлора	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		p
	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	
1	2	3	4	5	6
КП із нормальною ферментною активністю	20 $62,50 \pm 8,69$	20 $62,50 \pm 8,69$	19 $61,29 \pm 8,89$	26 $83,87 \pm 6,72$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
КП зі зниженою ферментною активністю	9 $28,13 \pm 8,08$	7 $21,88 \pm 7,42$	10 $32,25 \pm 8,54$	3 $9,68 \pm 5,40$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,03$
КП лактозонегативна	3 $9,38 \pm 5,24$	3 $9,38 \pm 5,24$	3 $9,68 \pm 5,40$	-	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
КП гемолітична	6 $18,75 \pm 7,01$	3 $9,38 \pm 5,24$	5 $16,13 \pm 6,72$	1 $3,23 \pm 3,23$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ентерокок	6 $18,75 \pm 7,01$	5 $15,63 \pm 6,52$	5 $16,13 \pm 6,72$	2 $6,45 \pm 4,49$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ентеробактер	8 $25,00 \pm 7,78$	7 $21,88 \pm 7,42$	9 $29,03 \pm 8,29$	6 $18,75 \pm 7,01$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Протей	6 $18,75 \pm 7,01$	4 $12,50 \pm 5,94$	5 $16,13 \pm 6,72$	2 $6,45 \pm 4,49$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Продовження табл. 4.6

Стафілокок золотистий	24 75,00±7,78	23 71,88±8,08	24 77,42±7,63	14 45,16±9,09	$p<0,03$ $p_1>0,05$ $p_2<0,01$
Стафілокок епідермальний	4 12,50±5,94	2 6,25±4,35	3 9,68±5,40	-	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Гриби роду кандидіда	4 12,50±5,94	1 3,13±3,13	3 9,68±5,40	-	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Як свідчать дані таблиці 4.6, після проведеної корекції у підгрупі В спостерігається достовірне збільшення кількості дітей, у яких визначається кишкова паличка з нормальною ферментною активністю (відповідно $n=19$, (61,29±8,89) % та $n=26$, (83,87±6,72) %; $p<0,05$), та зменшення кількості дітей, у яких визначається КП зі зниженою ферментною активністю (відповідно $n=10$, (32,25±8,54) % та $n=3$, (9,68±5,40) %; $p<0,03$).

У підгрупі А кількість дітей, у яких визначалася кишкова паличка з нормальною ферментною активністю, без позитивної динаміки і було менше на 2 дітей, у яких визначалася кишкова паличка зі зниженою ферментною активністю ($p>0,05$).

Стафілокок золотистий визначався у 14 (45,16±9,09) % дітей у підгрупі В після проведеної корекції, що достовірно менше ($p<0,01$) вихідних даних ($n=24$, (77,42±7,63) %). Також достовірно нижча частота випадків стафілококу золотистого у підгрупі В проти підгрупи А після лікування (відповідно $n=14$, (45,16±9,09) % та $n=23$, (71,88±8,08) %; $p<0,03$). Динаміка частоти випадків стафілококу золотистого у підгрупі А без ознак достовірності ($p>0,05$).

При бактеріологічному дослідженні фекалій підгрупи В після проведеної корекції простежувалося значне зниження частоти випадків КП гемолітичної (відповідно $n=5$, (16,13±6,72) % та $n=1$,

(3,23±3,23) %) та протею (відповідно n=5, (16,13±6,72) % та n=2, (6,45±4,49) %); $p>0,05$.

У підгрупі В після проведеного лікування через місяць проти підгрупи А не траплялися стафілокок епідермальний, КП лактозо-негативна та гриби роду кандиди. У підгрупі А також виявлена незначна позитивна динаміка, однак без ознак достовірності ($p>0,05$).

Нормофлора (біфідо- та лактофлора) була присутньою у всіх дітей підгруп спостереження, як на початку, так і через місяць після лікування.

За результатами даних мікробного пейзажу фекалій дітей підгруп спостереження нами встановлено деякі особливості вмісту біфідофлори, які вказують на позитивну динаміку в групі дітей із тяжким перебігом неонатальної жовтяниці, яким проводилася корекція лактулозою до фототерапії (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняльний вміст біфідобактерій у калі дітей підгруп спостереження залежно від лікування

Розведення	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		p
	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	
10^9-10^{10}	5 15,63±6,52	10 31,25±8,32	5 16,13±6,72	13 41,94±9,01	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2<0,03$
10^7-10^8	15 46,88±8,96	16 50,00±8,98	16 51,61±9,12	18 58,06±9,01	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
10^5-10^6	12 37,50±8,69	6 18,75±7,01	10 32,26±8,53	-	$p<0,01$ $p_1>0,05$ $p_2<0,001$

- Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Отже, досліджено (табл. 4.7), що через місяць у підгрупі В зростає кількість немовлят із референтними показниками біфідофлори в титрах (10^9 – 10^{10}) із 5 ($16,13 \pm 6,72$) % до 13 ($41,94 \pm 9,01$) %; $p < 0,03$. Низькі титри вмісту біфідофлори (10^5 – 10^6) у дітей підгрупи В після проведеного лікування не реєструвалися.

Також у підгрупі А через місяць зростає кількість немовлят із референтними показниками біфідофлори в титрах (10^9 – 10^{10}) і зменшилася в низьких титрах (10^5 – 10^6), однак без вірогідної відмінності; $p > 0,05$.

За результатами даних мікробного пейзажу фекалій дітей підгруп спостереження нами встановлено деякі особливості лактофлори, які також вказують на позитивні достовірні зміни у групі дітей, яким проводилася корекція лактулозою (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Порівняльний вміст лактобактерій у калі дітей підгруп спостереження залежно від лікування

Розведення	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		p
	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	
10^7 – 10^8	15 $46,88 \pm 8,96$	17 $53,13 \pm 8,96$	14 $45,66 \pm 9,09$	22 $70,97 \pm 8,29$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,04$
10^6	7 $21,88 \pm 7,42$	9 $28,13 \pm 8,08$	9 $29,03 \pm 8,29$	7 $22,58 \pm 7,63$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
10^5 і <	10 $31,25 \pm 8,32$	6 $18,75 \pm 7,01$	8 $25,81 \pm 7,99$	2 $6,45 \pm 4,49$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,04$

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В; 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А; 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Отже, дані таблиці 4.8 свідчать, що через місяць від початку лікування у підгрупі В частка дітей із референтними показниками лактофлори у титрах (10^7 – 10^8) достовірно збільшилася з 14

(45,66±9,09) % до 22 (70,97±8,29) % дітей ($p<0,04$), а відсоткова кількість немовлят із низьким вмістом лактобактерій зменшилася з 8 (25,81±7,99) % до 2 (6,45±4,49) % немовлят ($p<0,04$).

У підгрупі А через місяць від початку лікування незначно зросла частка дітей із нормальними показниками лактофлори у титрах (10^7 – 10^8) і відповідно зменшилася відсоткова кількість немовлят із недостатніми титрами (10^5 і <); $p>0,05$.

При проведенні кількісного аналізу результатів дослідження мікробіоценозу вмісту товстого кишечника у дітей підгруп спостереження із затяжною неонатальною жовтяницею у динаміці через місяць від початку лікування виявлено достовірні зміни у підгрупі В, яким було призначено лікування препаратом лактулозою до фототерапії (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Результати дослідження мікробіоценозу порожнини товстого кишечника в обстежених дітей під впливом лікування (lg КУО/г, $M\pm m$)

Мікрофлора	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		p
	До лікування	Через місяць	До лікування	Через місяць	
1	2	3	4	5	6
КП з нормальною ферментною активністю	4,01±0,42	4,30±0,40	3,95±0,44	5,05±0,28	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2<0,05$
КП зі зниженою ферментною активністю	3,98±0,51	3,11±0,56	4,10±0,47	2,57±0,26	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2<0,01$
КП лактозонегативна	5,23±0,24	4,67±0,29	5,13±0,21	-	- $p_1>0,05$ -
КП гемолітична	5,33±0,82	3,47±0,60	5,62±0,92	2,80±0,00	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2<0,01$
Ентерокок	4,83±0,83	3,96±0,63	4,50±0,45	3,65±0,60	$p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$

Продовження табл. 4.9

Ентеробактер	4,46±0,77	4,21±0,82	4,51±0,69	2,97±0,37	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Протей	2,67±0,19	2,25±0,15	2,60±0,22	1,45±0,32	p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
Стафілокок золотистий	4,02±0,36	3,69±0,35	3,92±0,33	2,69±0,31	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
Стафілокок епідермальний	3,65±0,18	3,15±0,04	3,53±0,20	-	- p ₁ <0,01 -
Гриби роду кандіда	2,25±0,46	2,40±0,00	2,33±0,33	-	- p ₁ >0,05 -

- Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

За даними дослідження (табл. 4.9), у немовлят підгрупи В кількісний вміст КП із нормальною ферментною активністю зріс із (3,95±0,44) lg КУО/г до (5,05±0,28) lg КУО/г; $p<0,05$. Достовірно у меншій кількості після проведеної корекції був вміст таких мікроорганізмів: КП із зниженою ферментною активністю [(2,57±0,26) lg КУО/г проти (4,10±0,47) lg КУО/г; $p<0,01$], КП гемолітичної [(2,80±0,00) lg КУО/г проти (5,62±0,92) lg КУО/г; $p<0,01$], ентеробактеру [(2,97±0,37) lg КУО/г проти (4,51±0,69) lg КУО/г; $p<0,05$], протею [(1,45±0,32) lg КУО/г проти (2,60±0,22) lg КУО/г; $p<0,01$] та стафілококу золотистого [(2,69±0,31) lg КУО/г проти (3,92±0,33) lg КУО/г; $p<0,01$].

У підгрупі А зменшився вміст епідермального стафілококу з (3,65±0,18) lg КУО/г до (3,15±0,04) lg КУО/г; $p<0,01$. Динаміка кількісного вмісту інших мікроорганізмів у калі немовлят підгрупи А також вказує на незначну позитивну динаміку, однак без ознак достовірності ($p>0,05$), за винятком грибів роду кандіда, кількіс-

ний вміст яких зріс із $(2,25 \pm 0,46)$ lg КУО/г до $(2,40 \pm 0,00)$ lg КУО/г ($p > 0,05$).

Також був проведений аналіз асоціацій УПМ у калі дітей підгруп спостереження залежно від лікування (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Характеристика асоціацій УПМ у дітей підгруп спостереження залежно від лікування

Кількість УПМ	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		p
	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	
0	3 $9,38 \pm 5,24$	10 $31,25 \pm 8,32$	3 $9,68 \pm 5,40$	13 $41,94 \pm 9,01$	$p > 0,05$ $p_1 < 0,03$ $p_2 < 0,002$
1	15 $46,88 \pm 8,96$	14 $43,75 \pm 8,91$	14 $45,16 \pm 9,09$	14 $45,16 \pm 9,09$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
2	10 $31,25 \pm 8,32$	6 $18,75 \pm 7,01$	10 $32,26 \pm 8,53$	4 $12,90 \pm 6,12$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$
3	4 $12,50 \pm 5,94$	2 $6,25 \pm 4,35$	4 $12,90 \pm 6,12$	-	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,04$

- Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
 2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
 3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Як бачимо з таблиці 4.10, у підгрупі А збільшилася кількість дітей, у яких відсутня УПМ, із 3 ($9,38 \pm 5,24$) % до 10 ($31,25 \pm 8,32$) %; $p < 0,03$. У підгрупі В кількість дітей, у яких була відсутня УПМ, збільшилася з 3 ($9,68 \pm 5,40$) % до 13 ($41,94 \pm 9,01$) % ($p < 0,002$) і, відповідно, зменшилася в тих, у яких діагностовано 2 умовнопатогенні бактерії, – з 10 ($32,26 \pm 8,53$) % до 4 ($12,90 \pm 6,12$) %; $p < 0,02$. У підгрупі А зменшилася кількість дітей із 3 УПМ, однак без статистичної достовірності, у підгрупі В діти з 3 представниками УПМ були відсутні.

За результатами даних мікробного пейзажу фекалій немовлят було проаналізовано динаміку ступенів дисбактеріозу кишечника, результати яких свідчать про достовірне збільшення у підгрупі В після проведеного лікування кількості немовлят з еубіозом із 3 ($9,68 \pm 5,40$) % до 14 ($45,16 \pm 9,09$) %, ($p < 0,002$) і з дисбактеріозом І ступеня з 9 ($29,03 \pm 8,29$) % до 17 ($54,84 \pm 9,09$) % ($p < 0,04$) (табл 4.11).

Таблиця 4.11

Порівняльний аналіз ступенів дисбактеріозу кишечника в спостережуваних підгрупах дітей під впливом лікування

Ступінь дисбак-теріозу	Підгрупа А (n=32)		Підгрупа В (n=31)		p
	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	До лікування (абс., %)	Через місяць (абс., %)	
Еубіоз	4 $12,50 \pm 5,94$	11 $35,48 \pm 8,73$	3 $9,68 \pm 5,40$	14 $45,16 \pm 9,09$	$p > 0,05$ $p_1 < 0,04$ $p_2 < 0,002$
І ступінь	8 $25,00 \pm 7,78$	11 $35,48 \pm 8,74$	9 $29,03 \pm 8,29$	17 $54,84 \pm 9,09$	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,04$
ІІ ступінь	17 $53,13 \pm 8,96$	10 $32,26 \pm 8,53$	17 $54,84 \pm 9,09$	-	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
ІІІ ступінь	3 $9,38 \pm 5,24$	-	2 $6,45 \pm 4,49$	-	- $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей між підгрупами А і В;
2) p_1 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі А;
3) p_2 – достовірність відмінностей (до та після лікування) у підгрупі В.

Отже, як бачимо з таблиці 4.11, у підгрупі А також збільшилася кількість дітей з еубіозом із 4 ($12,50 \pm 5,94$) % до 11 ($35,48 \pm 8,73$) %, однак із меншим ступенем достовірності порівняно з підгрупою В – $p < 0,04$. Через місяць у підгрупі А не реєструвалися випадки з дисбактеріозом ІІІ ступеня, у підгрупі В не було дітей із проявами дисбактеріозу ІІ та ІІІ ступеня.

Середня тривалість госпіталізації дітей підгрупи А складала ($5,19 \pm 0,18$) дня, а підгрупи В – ($4,16 \pm 0,17$) дня; $p < 0,001$.

Отже, при аналізі ефективності застосування лактулози у дітей із пролонгованою неонатальною жовтяницею було встановлено, що у дітей із підгрупи В порівняно з підгрупою А виявлялися: більший приріст маси тіла через місяць від початку лікування ($p < 0,05$); менша частота метеоризму ($p < 0,02$), закрепів ($p < 0,03$) і кишкової кольки ($p < 0,03$) через 10 днів, а через місяць функціональні порушення ТК були відсутні. Також у дітей підгрупи В у динаміці були нижчими показники ЗБС крові ($p < 0,001$), НБ ($p < 0,001$), АлАТ ($p < 0,001$), вищий рівень загального білка крові ($p < 0,002$).

Визначення МЕ сироватки крові немовлят через місяць показало незначне зростання їх рівнів, більше у підгрупі В, однак без ознак достовірності. Після проведеного лікування через місяць у дітей підгруп спостереження виявлено: незначне зниження прозапальних і збільшення протизапальних цитокінів підгрупи В порівняно з підгрупою А; незначне зростання показників T_3 , T_4 , ТТГ, більше у підгрупі В; підвищення рівнів Ig G та зниження Ig E, також більше у підгрупі В; $p > 0,05$.

На відміну від підгрупи А, де через місяць нормальна копрограма спостерігалася в 15 ($46,88 \pm 8,96$) % дітей, у дітей підгрупи В після проведеного лікування копрограма була нормальною у всіх дітей, із достовірно нижчою активністю ферментів у калі ($p < 0,001$) і нижчим показником рН калу ($p < 0,01$). Аналіз результатів бактеріологічного дослідження вмісту товстого кишечника показав, що після застосування лактулози у дітей підгрупи В спостерігалася достовірне збільшення кількості дітей, у яких визначалася КП із нормальною ферментною активністю ($p < 0,05$) та зменшення кількості дітей, у яких виявлялася КП зі зниженою ферментною активністю ($p < 0,03$), у підгрупі А відповідна динаміка, однак без ознак достовірності.

При бактеріологічному дослідженні фекалій підгрупи В після проведеної корекції виявлено значне зниження частоти випадків КП гемолітичної та протею; $p > 0,05$. У підгрупі В після проведеного лікування через місяць проти підгрупи А не траплялися стафілокок епідермальний, КП лактозонегативна та гриби роду кандиди.

Нормофлора була присутньою у всіх дітей підгруп спостереження, як на початок, так і після лікування.

Через місяць у підгрупі В достовірно зросла кількість немовлят із референтними показниками біфідофлори у титрах (10^9 – 10^{10}) ($p < 0,03$) та лактофлори у титрах (10^7 – 10^8) ($p < 0,04$). Низькі титри вмісту біфідофлори (10^5 – 10^6) та лактофлори (10^5) у дітей підгрупи В після проведеного лікування не реєструвалися. У підгрупі А виявлено незначні позитивні зміни ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки асоціацій УПМ залежно від лікування у дітей підгруп спостереження показав, що у підгрупах збільшилася кількість дітей, у яких відсутня УПМ, однак достовірність у підгрупі А була меншою ($p < 0,03$ проти $p < 0,002$, відповідно). У підгрупі В зменшилася також кількість дітей, у яких діагностовано дві умовнопатогенні бактерії; $p < 0,02$. У підгрупі А зменшилася кількість дітей із 3 УПМ, однак без статистичної достовірності, у підгрупі В діти з 3 представниками УПМ були відсутні.

У підгрупі В після проведеного лікування було достовірне збільшення кількості немовлят з еубіозом ($p < 0,002$) і з дисбактеріозом I ступеня ($p < 0,04$). У підгрупі А також збільшилася кількість дітей з еубіозом, однак із меншим ступенем достовірності порівняно з підгрупою В – $p < 0,04$. Через місяць у підгрупі А не реєструвалися випадки з дисбактеріозом III ступеня, у підгрупі В не було дітей із проявами дисбактеріозу II та III ступеня. Таким чином, призначення лактулози дітям із неонатальною жовтяницею пришвидшує нормалізацію білірубінового обміну шляхом покращення та відновлення функцій ТК.

ВИСНОВКИ

Наведено теоретичне обґрунтування і запропоновано нове практичне вирішення актуального наукового завдання сучасної педіатрії – підвищення ефективності лікування доношених немовлят зі значною зяжальною неонатальною жовтяницею на підставі вивчення окремих ланок гомеостазу й особливостей мікробіоценозу кишечника.

1. Поширеність зяжальних неонатальних жовтяниць у доношених дітей за останні 11 років має чітку тенденцію до зростання, передусім за рахунок значної жовтяниці (з рівнем загального білірубіну сироватки крові понад 201 мкмоль/л), частка якої становить $(67,82 \pm 2,25) \%$ від усіх випадків.

2. Ризик виникнення значної зяжальної неонатальної жовтяниці у доношених немовлят вірогідно підвищують такі пренатальні чинники, як анемія II ступеня $((22,87 \pm 2,46) \%)$ і порушення репродуктивної функції $((39,59 \pm 2,86) \%)$ у матерів; патологічний перебіг вагітності $((63,82 \pm 2,81) \%)$, зокрема хронічна фето-плацентарна недостатність $((22,18 \pm 2,43) \%)$, ранній токсикоз $((38,23 \pm 2,84) \%)$ і загроза переривання $((26,28 \pm 2,58) \%)$; ускладнений перебіг пологів $((47,78 \pm 2,92) \%)$, зокрема родопідсилення $((22,53 \pm 2,44) \%)$, кесарів розтин $((19,11 \pm 2,30) \%)$ і зяжальні пологи $((9,56 \pm 1,72) \%)$.

3. Ризик виникнення значної зяжальної неонатальної жовтяниці у доношених дітей достовірно пов'язаний із такими постнатальними чинниками, як оцінка за Апґар на 1 хв. < 7 балів $((26,28 \pm 2,53) \%)$; пізні $(> 1$ доби) прикладання до грудей $((24,91 \pm 2,53) \%)$; неадекватне вигодовування $((22,53 \pm 2,44) \%)$ і відокремлення від матері $((16,04 \pm 2,15) \%)$ у ранній неонатальний період; значна неонатальна жовтяниця в акушерському стаціонарі $((37,88 \pm 2,84) \%)$; нижчі темпи збільшення маси в неонатальному періоді $((16,94 \pm 0,14) \text{ г проти } (17,57 \pm 0,22) \text{ г на добу в групі порівняння; } p < 0,02)$, а також функціональні шлунково-кишкові розлади $((40,27 \pm 2,87) \%)$.

4. За відсутності супутньої соматичної або інфекційної патології розвиток значної жовтяниці у доношених дітей у пізньому неонатальному періоді не супроводжується виникненням мікроеле-

ментних, імунних або ендокринних порушень; у них також виявляється нормальний системний рівень окремих прозапальних цитокінів. Виникнення значної гіпербілірубінемії не пов'язано з органічними змінами або функціональними порушеннями з боку печінки, серця і головного мозку за даними інструментальних досліджень.

5. Встановлено, що у немовлят зі значною пролонгованою жовтяницею вірогідно частіше ($(62,05 \pm 3,25) \%$), ніж у дітей із помірною жовтяницею ($(50,49 \pm 4,95) \%$), виявляються відхилення від норми у копрограмі ($p < 0,05$). Розвиток значної жовтяниці достовірно асоціюється з вищим вмістом нейтрального жиру ($r = 0,41$; $p < 0,05$) і крохмалю ($r = 0,47$; $p < 0,05$) у калі, зниженою кислотністю кишкового вмісту ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а також вищою активністю альфа-амілази ($r = 0,75$; $p < 0,05$) і лужної фосфатази ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

6. Новонароджених зі значною пролонгованою жовтяницею вирізняють порушення кишкового мікробіоценозу, які характеризуються зниженням вмісту біфідо- і лактобактерій, появою кишкової палички зі зміненими ферментними властивостями (лактозо-негативної); проліферацією факультативної флори у діагностичних титрах (протею, клебсієли, епідермального стафілококу), а також асоціативним ростом умовно-патогенних мікроорганізмів (асоціативний ріст із 3 і 4 бактерій виявлено відповідно у $(12,22 \pm 3,47) \%$ і $(2,22 \pm 1,56) \%$ випадків за відсутності таких у групі порівняння).

7. Доведено, що найбільша ефективність лікування значної пролонгованої неонатальної жовтяниці досягається призначенням лактулози додатково до фототерапії. Достовірним підтвердженням ефективності комбінованої схеми терапії є позитивна динаміка клініко-лабораторних показників: прискорені темпи зниження ЗБС на 3 ($(33,08 \pm 1,45)$ мкмоль/л/добу проти $(28,05 \pm 1,48)$ мкмоль/л/добу; $p < 0,02$) і на 10 добу ($(20,54 \pm 0,79)$ мкмоль/л/добу проти $(15,70 \pm 0,59)$ мкмоль/л/добу; $p < 0,001$) від початку лікування; скорочення тривалості фототерапії ($(39,48 \pm 3,97)$ год/дитину проти $(52,19 \pm 3,18)$ год/дитину); більший приріст маси тіла ($p < 0,05$), а також відсутність функціональних шлунково-кишкових порушень за наявності їх у 15 дітей ($46,88 \pm 8,96$) % із групи порівняння через місяць від початку лікування ($p < 0,001$).

8. Встановлено, що позитивна дія пребіотику лактулози в комплексному лікуванні доношених новонароджених зі значними затяжними жовтяницями порівняно з дітьми, які отримували лише фототерапію, може бути пов'язаною з вірогідно меншою активністю АлАТ у сироватці крові (відповідно $(0,14 \pm 0,01)$ мккат/л проти $(0,26 \pm 0,01)$ мккат/л; $p < 0,001$); вищим вмістом рівня загального білка крові (відповідно $(52,81 \pm 0,78)$ г/л проти $(48,94 \pm 0,89)$ г/л; $p < 0,001$); меншим рН кишкового вмісту (відповідно $5,13 \pm 0,06$ проти $5,41 \pm 0,09$; $p < 0,001$); нижчою місцевою активністю АА (відповідно $(159,35 \pm 5,27)$ г/год/кг проти $(208,16 \pm 6,65)$ г/год/кг) і ЛФ (відповідно $(9050,00 \pm 68,66)$ од/г проти $(9636,88 \pm 86,47)$ од/г; $p < 0,001$); а також нормалізацією кишкового біоценозу.

ЧАСТИНА II

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
Й ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ПРОЛОНГОВАНОЇ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ
ЖОВТЯНИЦІ У ДІТЕЙ РАНЬНОГО ВІКУ**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні аспекти патогенезу та фактори ризику розвитку пролонгованого перебігу жовтяниці новонародженого

Згідно з сучасними уявленнями, неонатальна жовтяниця (жовтяниця новонароджених) – це поява видимого жовтого забарвлення шкіри, склер та/або слизових оболонок дитини внаслідок підвищення білірубіну в крові новонародженого. Концентрація білірубіну, при якій шкірні покриви набувають жовтого забарвлення, коливається від 68 до 137 мкмоль/л.

Згідно з наказом № 255 МОЗ України від 27.04.2006 р., пролонгована (затяжна) жовтяниця – це жовтяниця, яка утримується після 14-го дня життя у доношеній дитини та після 21-го дня у недоношеній і завжди вимагає ретельного додаткового обстеження.

Серед патологічних жовтяниць новонароджених особливе місце займають кон'югаційні жовтяниці. Цей тип жовтяниць найбільш поширений (вони становлять близько 60 % від загального числа неонатальних жовтяниць) і найбільш різноманітний за походженням. Характеризується підвищенням непрямого білірубіну в сироватці крові, відсутністю ознак гемолізу еритроцитів, патологічних змін гемоглобіну, нормальними розмірами печінки і селезінки, звичним кольором сечі і калу та зумовлений порушенням процесів введення вільного білірубіну в гепатоцит, кон'югації білірубіну всередині гепатоцита і виходу білірубіну через біліарні мембрани гепатоцитів.

Основними причинами порушення кон'югації білірубіну в дитей раннього віку, за даними літератури, є:

1) надходження в кров дитини (від матері під час пологів або через грудне молоко, або в результаті безпосереднього лікування дитини) лікарських препаратів, що конкурують із білірубіном за глюкуронілтрансферазу (окситоцин, оксацилін, цефалоспорини, лево-

міцетин, ментол, саліцилати, великі дози вітаміну К, хінін). У основному це застосування для пологостимуляції та в післяпологовому періоді окситоцину, який впливає на плід при введенні його матері, а також виділяється з молоком, оскільки циркулює в організмі від декількох днів до декількох тижнів. Деякі речовини (неестерифіковані жирні кислоти, кофеїн, діазепам, фуросемід) здатні витіснити білірубін із зв'язку з альбуміном, навіть із міцного. Нещодавно проведені дослідження вказують, що ібупрофен, який є інгібітором циклооксигенази і використовується для закриття відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених як альтернатива індометацину, конкурує з білірубіном при зв'язуванні з альбуміном; доведено асоціативний зв'язок ібупрофену з більш високим рівнем білірубину в сироватці крові, з більш тривалою гіпербілірубінемією та пролонгованою фототерапією;

2) сповільнене «дозрівання» ферменту УДГТ у недоношених і незрілих новонароджених (зокрема при вродженому гіпотиреозі й при цукровому діабеті у матері);

3) надходження при грудному вигодовуванні у кров дитини субстратів, конкурентно інгібуючих глюкуронілтрансферазу печінки (жовтяниця від материнського молока);

4) спадково зумовлені дефекти синтезу УДГТ (синдроми Жильбера і Кріглера-Найяра типів 1, 2).

Найбільш частою причиною кон'югаційних гіпербілірубінемії у новонароджених є невідповідність між нормальною продукцією білірубину та недосконалою системою виведення його з організму внаслідок незрілості ферментативних систем печінки. Значно рідше трапляється спадково зумовлений дефіцит відповідних ферментів. Порушення кон'югації білірубину в печінці часто поєднується з ознаками морфо-функціональної незрілості. Відомо, що «дозрівання» ферментних систем відбувається впродовж усього неонатального періоду, проте до кінця першого місяця життя активність даного ферменту складає не більше 50–75 % від рівня дорослих, а повне становлення ферментних систем печінки відбувається до 1,5–3,5 міс.

Не менш важливу роль у розвитку пролонгованої неонатальної жовтяниці відіграє недостатнє виділення кон'югованого білі-

рубін у за рахунок незрілості екскреторної системи і анатомічних особливостей печінки, що сприяє розвитку нерізко вираженого холестазу. Найбільш частою причиною неонатального холестазу є невідповідність між підвищеною продукцією компонентів жовчі і обмеженою здатністю їх виведення, що пояснюється анатомічними особливостями жовчних каналців – вони вузькі, кількість їх зменшена. У нормі у новонароджених на 4–7 добу життя утворюється в десятки разів більше жовчних кислот, ніж у дорослих. Крім того, саме в неонатальному періоді утворюються «атипові» жовчні кислоти, які мають на своїй поверхні додаткові гідроксильні групи, що зменшують їх токсичність, але знижують холекінетичну активність. Екскреторна функція печінки досягає рівня дорослого до кінця першого місяця життя.

У структурі позапечінкових причин формування неонатального холестазу основне місце займають стани, що супроводжуються розвитком гіпоксії або ішемії гепатобіліарної системи (ГБС), гіпоперфузії шлунково-кишкового тракту, стійкої гіпоглікемії, метаболічного ацидозу і застійної серцево-судинної недостатності.

Порушення екскреторної функції ГБС також може виникати при підвищеному вмісті білірубін у внаслідок значної зміни колоїдних властивостей жовчі та підвищення її в'язкості, а в низці випадків – безпосередньої токсичної дії білірубін на мембрани гепатоцитів і мітохондрії клітин.

Важливе місце займають системні і локалізовані бактеріальні інфекції, які запускають синтез і екскрецію складного каскада медіаторів запалення купферовськими клітинами, а також гепатоцитами та ендотеліальними клітинами синусоїдів, що безпосередньо впливає на утворення та екскрецію жовчі. Деякі дослідження показують, що прозапальні цитокіни, біліарна обструкція та холестатичні пошкодження ліками чи гормонами, впливаючи на поглинання білірубін гепатоцитом і екскреторну функцію печінки, сприяють холестазу та жовтяниці.

Характерною особливістю неонатального холестазу, зумовленого позапечінковими причинами, є його залежність від тяжкості і тривалості патологічних станів перинатального періоду та дії ятрогенних факторів. У міру покращення загального стану дити-

ни і розрішення основного захворювання у більшості випадків відзначається зворотний розвиток холестазу. Однак залишкові його явища можуть зберігатися протягом тривалого часу – до 6–8 місяців життя.

За даними низки досліджень, кон'югаційні жовтяниці переважають у групі немовлят, які народилися від матерів із несприятливим перебігом анте- та інтранатального періодів – лікування безпліддя, наявність різноманітної екстрагенітальної патології (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи з ознаками серцево-судинної недостатності, хронічні захворювання органів травлення, нирок, загострення хронічної інфекції, анемія) та акушерської патології (тяжкі гестози, загроза переривання вагітності, хронічна фетоплацентарна недостатність), з приводу чого жінки отримували тривалі курси терапії протягом вагітності; порушення у перебігу пологів (медикаментозна стимуляція родової діяльності, передчасне злиття навколоплідних вод, туго обв'язання пуповини навколо ший плода); перенесені гострі респіраторні вірусні інфекції; несприятливий перебіг вагітності внаслідок медико-соціальних причин; куріння під час вагітності. Деякі автори стверджують, що жовтяниці достовірно частіше трапляються у крупних дітей (з масою при народженні більше 4000 г), а також у дітей, народжених матерями старше 30 років і у дітей, народжених від 3-х і більше пологів. У літературі трапляються дані, що наявність А (II) або АВ (IV) групи крові у матері і А (II) або О (I) групи крові у дитини при наявності позитивного резус-фактора є сприяючим фактором у розвитку кон'югаційної жовтяниці доношеного новонародженого.

З боку плода основними факторами, що впливають на підвищення білірубіну, є неонатальна асфіксія, недоношеність, крововиливи, недостатнє харчування, ацидоз, гіпоальбумінемія.

За даними Американської Академії Педіатрії, факторами ризику для виникнення жовтяниці є: наявність жовтяниці в неонатальному періоді у родичів дитини; недоношеність, перинатальна «депресія» за шкалою Апгар на 5 хвилини; неадекватне чи неефективне грудне вигодовування; значна втрата маси тіла після народження; цукровий діабет у матері; раса дитини (азіатське

походження, корінний американець); застосування лікарських препаратів – окситоцин, сульфаніламід, аспірин; поліцитемія; несумісність груп крові, гемолітична хвороба; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; чоловіча стать; гематома, кефалогематома; затримка випорожнення; трисомія 21 хромосоми.

На сьогоднішній день серед факторів, що впливають на пролонгований перебіг неонатальної жовтяниці, особлива увага приділяється гіпоксичному впливу. В умовах гіпоксії затримується дозрівання глюкуронілтрансферазної системи, настає дисоціація комплексу білірубін-альбумін, у результаті чого у новонароджених може розвинути гіпербілірубінемія. Хронічна гіпоксія включає механізми компенсації, направлені на підтримку повноцінної оксигенації тканин та органів плода. Підвищується синтез глюкокортикостероїдів, активується анаеробний гліколіз, відбувається перерозподіл кровотоку з переважним кровопостачанням головного мозку, серця, наднирників, кишечника, нирок. Це супроводжується затримкою дозрівання ферментативних систем печінки і зниженням їх функціональної активності в неонатальному періоді.

Перинатальне ураження ЦНС внаслідок хронічної антенатальної гіпоксії чи інтранатальної асфіксії викликає порушення у роботі вегетативної нервової системи, які у дітей раннього віку найчастіше проявляються гіпертонусом симпатичного відділу і порушенням іннервації верхніх відділів травного тракту, що призводить до дисбалансу в роботі сфінктерів біліарного тракту та верхніх відділів ШКТ, підвищення тону гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів, стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки.

Внаслідок гіпоксії відбувається накопичення молочної кислоти, розвивається метаболічний ацидоз, який зменшує активність тканинних ферментів. Як результат, значно пригнічується тканинне дихання, спостерігаються порушення електролітного балансу, білкового та ліпідного обміну. Підсилюється розпад жирів з утворенням проміжних кислих метаболітів, кетонових тіл, що збільшує ацидоз; активується глікогеноліз, у зв'язку з чим зменшуються запаси глікогену в печінці і розвивається гіперглікемія. Зміни метаболізму, у свою чергу, поглиблюють гіпоксію і призводять до виникнення енергетичного дефіциту та вираженої органної патології.

Таким чином, гіпоксія є тим фактором, який впливає на всі ланки патогенезу виникнення гіпербілірубінемії. Роль гіпоксичних процесів у патогенезі кон'югаційної жовтяниці підтверджує більш швидке зникнення жовтяниці у новонароджених, які в комплексному лікуванні постгіпоксичної ішемії ЦНС отримували антигіпоксанти та вітамінні препарати, що, імовірно, пов'язано зі зменшенням синдрому постгіпоксичної ішемії печінки.

Важливу роль у розвитку пролонгованого перебігу кон'югаційної жовтяниці відіграють дисбіотичні порушення кишківника. Кишкові бактерії беруть участь у підтриманні печінково-кишкової циркуляції та метаболізмі жовчних пігментів. Під впливом бета-глюкуронідази мікроорганізмів у травному каналі, а найбільш активно – у дистальних відділах тонкої кишки, проходить декон'югація зв'язаного білірубину і зворотнє всмоктування некон'югованого білірубину з кишечника в кров (ентерогепатична циркуляція). Тому порушення мікроекології кишечника може спричиняти зміни метаболізму жовчних кислот і білірубину, що підвищує стаз, підтримуючи тривалу гіпербілірубінемію в неонатальному періоді.

Жовтяниця більш виражена й тривала і при пізній перев'язці пуповини, внаслідок чого виникає повнокрів'я з наступним розпадом еритроцитів. Схожа ситуація виникає при закритому крововиливі, наприклад, кефалогематомі, внутрішньочерепному крововиливі, значних крововиливах у шкіру. Гемоглобін при цьому розщеплюється з утворенням великої кількості непрямого білірубину, а кон'югація його сповільнена внаслідок низької активності глюкуронілтрансферази.

У літературі трапляються дані щодо впливу на тривалість неонатальної жовтяниці расової приналежності. Виявлено, що новонароджені азіатського походження і корінного населення Америки мають більш високі концентрації сироваткового білірубину, а жовтяничний синдром утримується у них більш тривалий час порівняно з новонародженими, які мають білий колір шкірних покривів.

За даними багатьох авторів, в окремих новонароджених з обструкцією шлунково-кишкового тракту або кишковою непрохід-

ністю при пілоростенозі, атрезіях кишківника, хворобі Гіршпрунга, меконіальному ілеусі, парезах кишківника спостерігається непряма гіпербілірубінемія, зумовлена як підвищеною реабсорбцією білірубину з кишечника, так і порушенням кон'югуючих систем печінки внаслідок дегідратації та гіпоглікемії. Крім того, й голодування дитини (дефіцит глюкуронової кислоти) сприяє гіпербілірубінемії. Жовтяницю при закрепах і дискінезії жовчовивідних шляхів деякі автори також вважають наслідком підсиленої реабсорбції білірубину при зниженій моториці кишечника.

Тривалість перебігу неонатальної жовтяниці може визначатись і характером вигодовування. Жовтяниця новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, привертає все більше уваги сучасних неонатологів. У цій групі жовтяниць виділяють жовтяниці грудного вигодовування та жовтяниці від материнського молока.

У основі жовтяниці, зумовленої грудним вигодовуванням, лежить недостатній об'єм харчування, що сприяє посиленню ліполіза і, як наслідок, підвищенню у крові неестерифікованих жирних кислот, які порушують процес захвату білірубину гепатоцитом і пригнічують активність глюкуронілтрансферази. Іншим фактором, що сприяє гіпербілірубінемії, є сповільнений пасаж по кишківнику і, як наслідок, підвищення реабсорбції білірубину. В експериментах на щурах доведено, що голод посилює кишково-печінкову циркуляцію білірубину. Жовтяниця, зумовлена грудним вигодовуванням, трапляється приблизно у 12 % дітей, що знаходяться виключно на грудному вигодовуванні.

Жовтяниця від материнського молока (прегнанова жовтяниця) уперше описана І. М. Аріасом ще в 1963 році, але, як і раніше, багато аспектів патогенезу залишаються нез'ясованими. Її розвиток пов'язують із підвищеним вмістом у молозиві та грудному молоці деяких жінок метаболітів прогестерону (32-20- β -прегнандіола, 5- β -прегнан-3 α , 20- β -діол) і неестерифікованих жирних кислот, які конкурентно інгібують глюкуронілтрансферазу. Деякі автори вважають, що розвитку жовтяниці сприяють висока активність ліпопротеїнліпази у молоці та посилена реабсорбція вільного білірубину в кишечнику новонародженого. Обговорюється роль рів-

ня холієвої та дезоксихолієвої кислот у молозиві і грудному молоці. Має значення підвищена ентерогепатична циркуляція білірубину в результаті підвищеної активності β -глюкуронідази в грудному молоці і, як результат, пізніше заселення кишечника нормальною мікрофлорою. Обговорюється роль зниження поглинання печінкою некон'югованого білірубину в результаті мутації органічного аніона білка транспортера OATP-2 чи SLCO1B1, за допомогою яких НБ транспортується в печінку. Пролонгована гіпербілірубінемія при жовтяниці Аріаса може асоціюватися зі зниженням активності УДГТ. Відомо, що у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні й гомозиготні за синдромом Жильбера, жовтяниця новонароджених виражена яскравіше і триває довше, ніж у дітей без цього синдрому. Синдром Жильбера характеризується порушенням захвату білірубину синусоїдальною мембраною гепатоцита і зниженням активності глюкуронілтрансферази печінки – до 50 % від норми.

У літературі трапляються дані про вплив на процеси поглинання, метаболізм і екскрецію білірубину цитокінів грудного молока. У молозиві годуючих жінок, у дітей яких виявлена неонатальна жовтяниця, рівень епідермального фактора росту був вищим, ніж у жінок, діти яких не мали жовтяниці. Вважається, що підвищення рівня епідермального фактора росту призводить до зниження моторики кишечника і підвищення абсорбції білірубину. Схожа тенденція спостерігалась і з IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 і TNF- α (tumor necrosis factor). Виявлено, що IL-1, IL-6 і TNF- α зменшують активність глюкуронілтрансферазної системи залежно від їх рівня. Проведені дослідження у дітей із пролонгованою непрямою гіпербілірубінемією встановили підвищення рівня α -фетопротейну в сироватці крові, але механізм його підвищення є нез'ясованим.

Однією з причин розвитку пролонгованих кон'югаційних жовтяниць може бути вроджений первинний гіпотиреоз, як персистуючий, так і транзиторний. За даними низки досліджень, тироксин стимулює глюкуронілтрансферазну систему, тому при вродженому гіпотиреозі знижується кон'югація непрямого білірубину і він накопичується в крові й тканинах. Деякі автори розглядають розвиток неонатальної жовтяниці при гіпотиреозі як наслідок пору-

шення «введення» вільного білірубіну в гепатоцит. Жовтяничний синдром при цій патології виникає також за рахунок каротинемії (печінка втрачає здатність перетворювати каротин у вітамін А), порушення утворення і виділення жовчі та підвищеної здатності шкіри утримувати білірубін.

Гіпербілірубінемія у дітей, народжених матерями з тяжкою формою цукрового діабету, пояснюється гіперінсулінізмом, гіпоглікемією й ацидозом у плода. Відомо, що глюкоза є донатором глюкуронової кислоти, тому при гіпоглікемії зменшується знешкодження і виведення з організму токсичного непрямого білірубіну. Окрім цього, дехто з авторів вважає, що розвитку жовтяниці за такого патологічного стану сприяє гіпоксія й дегідратація. Згідно з дослідженнями, у дітей, народжених матерями з гестаційним цукровим діабетом, частіше спостерігаються ранні пролонговані жовтяниці.

Жовтяниця може бути одним із симптомів внутрішньоутробного інфікування. На думку деяких вчених, залучення гепатобіліарної системи у патологічний процес при внутрішньоутробних інфекціях стає таким очевидним, що дозволяє по-новому глянути на роль TORCH-інфекцій у пролонгованому перебігу жовтяниць. Вважається, що інфікованість матерів і латентна персистенція вірусів призводять до порушень у перебігу вагітності й пологів (загроза переривання вагітності, гестоз та інші прояви), на фоні сформованої хронічної внутрішньоутробної гіпоксії виникає інфікування плода. Формування хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, що нерідко ускладнюється асфіксією в пологах, веде до гіпоксичного ураження різних органів і систем, зокрема, можливо, й печінки. Для даного типу гіпербілірубінемії характерно підвищення в сироватці крові не тільки непрямого білірубіну, але й прямого, а також активності АлАТ.

На сьогоднішній день дискусійним є питання розвитку тяжкої непрямой гіпербілірубінемії новонароджених в умовах вакцинації проти гепатиту В. Антигенне навантаження, спричинене вакцинацією проти гепатиту В, є додатком до достатньо великого природного, тому ймовірною є виражена функціональна реакція гепатоцитів у напрямку напруження процесів білкового син-

тезу, а отже не виключена можливість порушення кон'югації білірубіну, що клінічно проявиться у тривалій жовтяниці, зумовленій некон'югованим білірубіном. Нещодавно проведені дослідження вказують, що сукупність різних чинників, включаючи і вакцинацію проти вірусного гепатиту В (як інфекційний фактор), пролонгують непряму гіпербілірубінемію новонароджених.

Проте висновок, представлений Н. В. Ісаєвою, свідчить, що частота жовтяниць у новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В, не мала статистично достовірної різниці порівняно з дітьми, які не були імунізовані проти цієї інфекції. Інші автори стверджують, що вакцинація проти гепатиту В не впливає на інтенсивність і тривалість жовтяничного синдрому.

Таким чином, основним патогенетичним механізмом розвитку пролонгованої кон'югаційної жовтяниці вважається невідповідність між процесами утворення та екскреції білірубіну. Анатомо-фізіологічні особливості грудного віку і різноманітні несприятливі фактори перинатального періоду зумовлюють порушення білірубінового обміну на різних його етапах, сприяючи затяжному перебігу жовтяниці новонароджених.

1.2. Особливості функціонування гепатобіліарної системи у дітей раннього віку

Відома феноменальна здатність печінки після її пошкодження будь-якої етіології регулювати свій ріст і масу, а також підтримувати сталість структури і функції пов'язана з унікальними властивостями її паренхіматозних клітин – гепатоцитів. Після пошкодження чи резекції фрагмента печінки запускається послідовний механізм, основними компонентами якого є проліферація, диференціація і міграція клітин, а також реструктуризація строми та ангіогенез. Фактори, що продукуються як самою печінкою, так і позапечінковими тканинами, взаємодіючи між собою та зі специфічними рецепторами клітинних мембран, регулюють цей компенсаторний механізм.

Першим кроком печінкової регенерації є ініціація, що характеризується збереженням спокою гепатоцитів через вплив фак-

тора некрозу пухлин (TNF- α), інтерлейкіна-6 (IL-6) і оксиду азоту (NO). Другий крок – поширення, у ході якого гепатоцит із спокійного стану G_0 вступає в фазу G_1 і S клітинного циклу (синтез ДНК) і стимулюється повноцінними мітогенами: фактором росту гепатоцита (HGF), фактором некрозу пухлини (TNF- α), васкулоендотеліальним фактором росту (VEGF), інсуліноподібним фактором росту (IGF) 1, 2, плацентарним (PlGF), епідермальним фактором росту (EGF).

Найбільш яскравим прикладом регенерації печінки є модель її відновлення після фрагментарної резекції. Виявлено, що у дітей порівняно з дорослими інтенсивність печінкової регенерації і відновлення функції печінки після резекції відбуваються більш інтенсивно незалежно від об'єму резекції.

Питання про причини, що ініціюють регенераційний каскад, на сьогоднішній день остаточно не вирішене. Загальновизнаним є факт, що клітини Купфера, моноцити/макрофаги і нейтрофіли активуються після гострої смерті гепатоцитів і за певних обставин можуть посилювати початкове ураження печінки. Експериментальними методами був виявлений прямий цитотоксичний вплив на дані клітини при ендотоксемії, обструктивному холестазі, галотановому гепатиті, геморагічному шоці та станах, що супроводжуються ішемією та реперфузією печінки. Сенсibilізовані макрофаги виробляють фактор некрозу пухлини (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α), який є багатофункціональним цитокином; у печінці він діє як медіатор гострофазової відповіді й володіє цитотоксичною дією при багатьох типах її пошкодження. TNF- α сприяє утворенню у гепатоцитах реактивних видів кисню (reactive oxygen species – ROS), що мають багаточисельні ефекти, включаючи пряму цитотоксичну дію, підвищення вразливості до вторинного пошкодження, а також участь у генерації прозапальних медіаторів.

Молекулярні дослідження ідентифікували серію безпосередньо ранніх генів, експресія яких підвищується через декілька хвилин після часткової гепатектомії; вони не потребують синтезу для активації. Їх активують транскрипційні фактори, існуючі в клітинах печінки. У відносно недавніх дослідженнях ці фактори були ідентифіковані, серед них ядерний фактор каппа В (NF- κ B) і сиг-

нальний трансдуктор та активатор транскриптаційного протеїну 3 (STAT 3), активація яких відбувається як частина первинної реакції на гепатектомію. Індуктором активації NF- κ B є TNF- α , рівень якого підвищується завдяки продукції активованих макрофагів та ендотеліальних клітин. NF- κ B індукує продукцію IL-6, який, впливаючи на прилеглі гепатоцити, трансактивує безпосередньо ранні гени через зв'язування STAT 3 із наступною проліферацією гепатоцитів.

Дослідження останніх років вказують, що жовчні кислоти, стимулюючи специфічний транскрипційний фактор FoxM₁b (Forkhead box protein M1), який бере участь у проліферації гепатоцитів, можуть відігравати ключову роль у регенеративних процесах у печінці і таким чином вважатися гепатомітогенами.

Фактор некрозу пухлини- α є цитокіном, який відіграє ключову роль як у фібротичних, так і в регенераторних процесах у печінці. TNF- α (кахектин) – це поліпептидний цитокін, який вважають основним в ініціації багатьох патофізіологічних відповідей організму. Основними його продуцентами є моноцити та макрофаги, але можуть бути і лімфоцити, гранулоцити, Т-лімфоцити. За даними літератури, індукувати його синтез можна як грамнегативними, так і грампозитивними бактеріями, грибами, мікоплазмою, раковими клітинами, вірусами, цитокінами, міогенами і активаторами протеїнкінази C.

TNF- α біологічно активний як тривимірний мембранозв'язуючий про-протеїн із молекулярною масою 26 кДа та в розчинній формі (sTNFR) із молекулярною масою 17 кДа, яка утворюється внаслідок протеолітичного розщеплення матричними металопротеїназами, передусім TNF- α конвертуючим ензимом (TACE).

Вплив TNF- α на клітини реалізується через рецептори двох типів: рецептор I типу (gp55, CD 120a, TNF α -RI) і рецептор II типу (gp75, CD 120b, TNF α -RII). Вони експресуються на поверхні більшості клітин людини. Є дані, що рецептор gp55 відіграє основну роль у передачі сигналу, а рецептор gp75 володіє модулюючими властивостями. F. Bazzoni та співавтори знаходять відмінності між рецепторами в тому, що gp55 посилює апоптоз, а gp75 збільшує проліферативну активність. TNF α -RI вважається основним рецеп-

тором, через який проявляються найбільш відомі запальні ефекти TNF- α .

Усередині клітини через складну систему білків сигнал передається до факторів, що контролюють транскрипцію: ядерному фактору κB (NF- κB) і c-Jun. Цей шлях передачі сигналу регулює ріст, загибель клітини, канцерогенез і відповідь на стресову реакцію.

Дослідження останніх років встановили, що наявність TNF- α у крові простежується на ранніх етапах патологічного процесу, він має виражену плейотропну дію, домінантно впливає на метаболізм гепатоцитів. Встановлено, що рівень TNF- α в сироватці крові при запальних процесах має позитивну кореляцію з концентрацією аланінамінотрансферази. Крім того, TNF- α бере участь у реконструкції позаклітинного матриксу та розвитку фіброзу печінки шляхом зв'язування з TNFRI, що активує проліферацію зірчастих клітин печінки і експресію ММП-9.

Як свідчать літературні дані, у регенерації печінкової тканини ключову роль відіграє фактор росту гепатоцита (англ. Hepatocyte growth factor, HGF). HGF спочатку був ідентифікований як мітогенний протеїн для зрілих гепатоцитів у первинних культурах гепатоцитів щурів, і саме ці клітини використовувались для виділення і характеристики цього фактора. У процесі подальших досліджень виявилось, що HGF є мітогеном не лише для гепатоцитів, але й для гемопоетичних клітин-попередників та епітеліальних і ендотеліальних клітин, зокрема й жовчовивідних шляхів.

HGF є гетеродинамічною молекулою, яка складається з α - та β -ланцюгів з молекулярною масою 62 кДа і 34 кДа, що з'єднані між собою одним дисульфідним містком. Невід'ємною складовою для здійснення активних процесів регуляції регенераторної здатності печінки є рецептори фактора росту гепатоцита. Інша назва цих рецепторів – c-Met (мезенхімальний епітеліальний перехідний) фактор прото-онкогенів, який кодує білок рецептора фактора росту гепатоцита (HGFR).

Продуцентами HGF є клітини мезенхімального походження: фібробласти, гладком'язові клітини судинної стінки, макрофаги, активовані Т-лімфоцити, судинний ендотелій (активований у результаті пошкодження печінки). Групою вчених із США під керів-

ництвом Lin Wang (2013) було встановлено, що після пошкодження печінки у кістковому мозку спостерігається двократне збільшення утворення клітин-попередників ендотеліоцитів, які в подальшому фіксуються в капілярних синусах печінки та активно продукують фактор росту гепатоцитів.

За даними літератури, у нормальному стані печінка, нирки та селезінка продукують HGF у невеликій кількості. До зростання рівня цього цитокіну призводять патологічні зміни, такі як ішемічний вплив, токсичне пошкодження чи резекція тканини. Встановлено, що вже через 3 години після ушкодження печінки в плазмі крові реєструється підвищення HGF у 10–20 разів.

Фактор росту гепатоцита, взаємодіючи з іншими факторами росту, є потенційним стимулятором синтезу ДНК у гепатоцитах, викликає сильну мітогенну відповідь і клональну експансію гепатоцитів у культурі. У експериментах на щурах із моделлю цироза було показано, що HGF, інгібуючи апоптоз і пригнічуючи проліферацію міофібробластів печінки, а також зменшуючи вироблення ними TGF- β 1, спричинює на гепатоцити мітогенний, антиапоптозний і протизапальний ефекти.

Фактор росту гепатоцита не лише посилює регенерацію тканин, а й володіє гепатопротекторною дією та покращує кон'югацію білірубіну і транспорт жовчі. Експериментальними дослідженнями встановлено, що введення в печінку мишей плазмідної конструкції, що несе комплементарну ДНК фактора росту гепатоцитів, викликає значне зменшення площі фіброзу. Підтверджені зворотні механізми арегеногенетичних впливів при відсутності фактора росту гепатоцита. Так, результатами дослідження групи авторів, доведено взаємозв'язок розвитку тяжких тканинних некротичних пошкоджень печінки з переходом у цироз і фіброз при низьких концентраціях HGF.

Як показують дослідження, у всіх біологічних і метаболічних процесах еукаріот присутні і функціонують мікроРНК (miRNA). Уперше мікроРНК були описані групою дослідників під керуванням V. Ambros із Гарвардського університету в 1993 році. З того часу вивчення мікроРНК стало однією з найбільш актуальних тем у біології та медицині. Виявлено, що мікроРНК займають близько

3 % генома людини і регулюють приблизно 60 % усіх генів, зокрема експресію – більше 30 % генів, що кодують інформацію про структуру білків, що робить їх одними з найбільш важливих генних регуляторів. На сьогоднішній день у людини ідентифіковано близько 2 тисяч зрілих мікроРНК.

МікроРНК є малими не кодуючими білок РНК довжиною 19–24 нуклеотидів і входять у сімейство малих РНК, яке включає малі ядерні РНК, що беруть участь у сплайсінгу пре-мРНК (snRNA), малі ядерні РНК, що модифікують рибосомну РНК (snoRNA), і малі інтерферуючі РНК (siRNA), PIWI-взаємодіючі РНК (pi-RNA).

МікроРНК відіграють важливу роль у регуляції трансляції і деградації матричної РНК (мРНК) і призводять до пригнічення або зупинки синтезу білка. Окрім того, мікроРНК можуть регулювати генну активність шляхом безпосередньої взаємодії з ДНК генів у процесі РНК-залежного метилювання ДНК, що є одним із ключових механізмів репресії генів. Характерною особливістю мікроРНК у тварин, що принципово відрізняє їх від малих інтерферуючих РНК (siRNA), є те, що послідовність мікроРНК не повністю комплементарна до послідовності мРНК-мішені, внаслідок чого мікроРНК можуть інгібувати трансляцію із кількох різних мРНК, що містять схожі послідовності. Тому одна мікроРНК може контролювати експресію більше ста різноманітних генів.

МікроРНК здійснюють регуляторну функцію у процесах розвитку, клітинної проліферації і диференціації, апоптозі і т.д., тим самим контролюючи численні біологічні і метаболічні процеси: від розвитку органів і тканин та їх вікових змін до сигнальної трансдукції і захворювань, зумовлених пухлинними процесами і вірусом імунодефіциту. Тому визначення генетичних поліморфізмів, які мають функціональний вплив на регуляцію експресії генів, може бути потужним засобом для характеристики молекулярних процесів у патогенезі захворювання і визначення потенційних терапевтичних заходів.

МікроРНК можуть бути закодовані в будь-якій ділянці генома. Літературні дані свідчать, що більше половини відомих мікроРНК розміщені на міжгенних ділянках або на ділянках з антисмисловою орієнтацією до анотованих генів. Ці мікроРНК локалізовані на

відстані від відомих білок-кодуючих генів, і в них є свій незалежний транскрипт. Частина генів мікроРНК розміщені в ділянці інтронів білоккодуючих генів, тобто вони кодуються на тій же стороні ДНК ланцюжка, що і мРНК транскрибуюча білок. Існує невелика група мікроРНК, розміщена в екзонах. Таке розміщення мікроРНК у геномі забезпечує зручний механізм координації експресії мікроРНК і білків. Між інтронною мікроРНК і мРНК може зберігатися взаємозв'язок при наявності сайтів зв'язування мікроРНК.

За даними літератури, мікроРНК присутні в сироватці, плазмі, слині, сечі та інших рідинах організму. Дослідження групи японських вчених щодо вмісту мікроРНК у грудному молоці показало, що в материнському молоці міститься значна кількість імунорегулюючих мікроРНК – miRNA-155, miRNA-181, miRNA-17, miRNA-92, miRNA-125b, miRNA-146b, let-7i. Однак кількість таких тканинно-специфічних мікроРНК, як miRNA-122 (печінка), miRNA-216, miRNA-217 (підшлункова залоза), miRNA-142-3p (гематопоезичні клітини), була незначною. Автори стверджують, що мікроРНК грудного молока є переносниками генетичної інформації від матері до немовляти, тому можуть впливати на становлення імунної системи немовляти. Крім того, було встановлено, що загальний пейзаж мікроРНК у молоці однієї і тієї ж годуючої жінки залишається стабільним незалежно від термінів лактації; проте порівняльний аналіз між жінками засвідчив вищу експресію генів у жінок, які годують дітей виключно грудним молоком (0–6 місяців лактації) порівняно з матерями, немовлята яких уже отримують додаткове харчування (термін лактації більше 6 місяців).

Накопичується все більше доказів важливої ролі мікроРНК у генезі багатьох захворювань: від раку і СНІД-інфекції до метаболічних порушень. Аналіз літературних даних виявив численні дослідження щодо ролі мікроРНК у розвитку печінкової патології. Так, при визначенні нових факторів ризику, пов'язаних із рецидивами і метастазами гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), було виявлено, що гепатоканцерогенезу і рецидиву ГЦК сприяє надекспресія мікроРНК-216a/217. Встановлено, що miRNA-21-3p функціонує як туморсупресор, що визначає його терапевтичний потенціал у лікуванні гепатокарциноми. MiR-122 регулює обмін ліпідів

у печінці – при інгібуванні у мишей цієї мікроРНК спостерігалося зниження рівня холестерину в плазмі крові й покращення стану печінки при стеатозі.

Нещодавні дослідження у дорослих і дітей із хронічним гепатитом В виявили аберантну експресію плазмових мікроРНК порівняно зі здоровими. Доведено зв'язок між численними циркулюючими мікроРНК та імунологічною стадією вірусного гепатиту В у дітей. Проведені дослідження на щурах довели, що пошкодження печінки можуть свідчити плазмові мікроРНК-122 і мікроРНК-192; із клітинним відторгненням після трансплантації печінки асоціюється мікроРНК-146а. Ямада і колеги виявили підвищення рівня мікроРНК-122, мікроРНК-34а, мікроРНК-451, а також мікроРНК-21 у сироватці хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки.

З'являється все більше даних, які свідчать про безпосередню участь мікроРНК у регуляції виникнення чи пригнічення фібротичних процесів у різних органах, зокрема і в печінці. Виявлено, що початок фіброзу печінки частково може бути пов'язаний із дією мікроРНК-122а, а свідченням активації зірчастих клітин печінки і прогресування фіброзу можуть бути miRNA-221/222. Встановлено, що фіброзу також сприяє підвищена експресія мікроРНК-21 – шляхом стимуляції SMAD-сигнального каскаду трансформуючого фактора росту- β (TGF- β ключового медіатора фіброгенезу й експресії молекули матриксної металопротеїнази-2 (ММР 2), що провокує деградацію молекул міжклітинного матриксу та інфільтрацію фібробластів.

У пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, та у мишей із тетрахлоридвуглецево індукованим фіброзом печінки виявлено підвищену експресію miRNA-21, а також позитивну кореляцію рівня його експресії з стадіями фіброзу.

Регуляторна роль мікроРНК встановлена також і в регенераторних процесах. Нещодавно проведені дослідження виявили посилену експресію мікроРНК-221 і мікроРНК-21 у проліферативній фазі печінкової регенерації.

Деякі вчені стверджують, що новим додатковим біомаркером для діагностики та оцінки печінкової патології може служи-

ти miRNA-885-5p – рівень його в сироватці хворих із цирозом печінки, хронічним гепатитом В і гепатоцелюлярною карциномою був достовірно вищим порівняно зі здоровими та пацієнтами з раком шлунка. Вивчаючи профіль експресії плазмових мікроРНК у HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних дітей із хронічним гепатитом В, T. N. Winther з колегами виявили підвищену експресію 16 мікроРНК, зокрема і miRNA-885-5p (порівняно зі здоровими дітьми), а також їх зв'язок з імунологічною стадією захворювання, що дозволяє припустити участь цих мікроРНК у виникненні й розвитку хронічного гепатиту В у дітей.

Таким чином, на сьогоднішній день сироваткові/плазмові мікроРНК утворюють новий клас потенційних маркерів мінімально інвазивної діагностики та моніторингу пацієнтів.

Проведений аналіз сучасних літературних джерел не виявив даних щодо ролі мікроРНК у розвитку пролонгованої кон'югаційної жовтяниці. Дослідження особливостей експресії мікроРНК і цитокінового статусу при пролонгованій кон'югаційній жовтяниці дозволить поглибити розуміння патогенетичних механізмів при зазначеній патології та відкриває нові можливості у розробці сучасних ефективних терапевтичних заходів у такої категорії дітей.

1.3. Сучасні погляди на лікування пролонгованої кон'югаційної жовтяниці новонароджених

Останнім часом у літературі з'являються дані про несприятливі наслідки перенесеної тривалої непрямой гіпербілірубінемії, такі як біліарні порушення, ураження нервової системи, підвищений ризик психічних порушень (зокрема, аутизму), і тому постає питання: доцільні чи недоцільні терапевтичні втручання при пролонгованій кон'югаційній жовтяниці з метою зменшення рівня циркулюючого в організмі білірубіну? На сьогодні існує декілька підходів до лікування пролонгованої гіпербілірубінемії: від повної відмови від лікування до етапної комбінованої терапії з включенням фармакотерапевтичних препаратів і методів фізіотерапії.

Методичні рекомендації з ведення гіпербілірубінемії у здорової новонародженої дитини, опубліковані Американською Акаде-

мією Педіатрії, стверджують, що здорова новонароджена дитина на природному вигодовуванні при легкій і середньотяжкій формі непрямой гіпербілірубінемії не потребує специфічних втручань.

Згідно з останніми нормативними документами, основним методом лікування неонатальної жовтяниці є фототерапія, яка уже впродовж чотирьох десятиліть залишається стандартним методом лікування гіпербілірубінемії новонароджених. Основа методу полягає у здатності природного ізомеру білірубину під дією світлової енергії (довжина хвилі 425–475 нм) змінювати хімічну структуру і пов'язані з нею фізико-хімічні властивості. Під дією світла протікають два типи реакцій: фотоізомеризація і фотоокислення. У результаті реакції першого типу відбувається конфігураційна і структурна ізомеризація з утворенням відповідно фотобілірубину і люмірубину. Обидва продукти відрізняються від природного ізомеру білірубину меншою здатністю розчинятись у ліпідах і, відповідно, меншою токсичністю для клітин. Обидва фотоізомери виводяться з організму печінкою, але механізм виведення у них різний: фотобілірубін, як і природний ізомер, виводиться шляхом кон'югації; для виведення люмірубину кон'югація не є необхідною. Оскільки у відсотковому співвідношенні в результаті фототерапії з білірубину утворюється переважно фотобілірубін, а не люмірубін (20 % проти 2–3 %), то основним ефектом фототерапії слід вважати зменшення токсичних властивостей білірубину, а не зниження його концентрації. Однак через те, що фотобілірубін у реакції з діазореактивом не відрізняється від природного ізомера білірубину і розпізнається як «непрямий», ступінь зниження концентрації білірубину в сироватці крові внаслідок утворення і виведення люмірубину є непрямим критерієм дезінтоксикаційного ефекту фототерапії.

Невелика кількість молекул білірубину підлягає перетворенню під дією активних форм кисню (фотоокислення). Утворені при цьому фотоізомери погано розчинні в ліпідах, добре розчинні у воді і виводяться з організму через нирки.

На сьогоднішній день найбільш ефективною є класична фототерапія з допомогою батареї синіх світлодіодних ламп. Волоконно-оптична фототерапія з допомогою матрацика або пеленки як мо-

ноджерела використовується тільки для недоношених дітей у зв'язку з недостатньою площею випромінювання внаслідок невеликих розмірів матрака. Інтенсивна фототерапія передбачає використання хоча б двох джерел світла: лампи фототерапії і/або фотоматрака. «Плямиста» фототерапія з використанням галогенових джерел світла за ефективністю не поступається класичній і достовірно зменшує втрату рідини.

Фототерапію починають проводити, коли є загроза підвищення рівня білірубіну до токсичних чисел. Згідно з наказом МОЗ України № 255, фототерапію у доношеного новонародженого без ознак гемолізу слід починати при рівні ЗБС більше 370 мкмоль/л, відповідно до клінічних рекомендацій Великобританії – при рівні ЗБС вище 350 мкмоль/л, за рекомендаціями США – більше 359 мкмоль/л. Багато авторів рекомендують проводити фототерапію за класичною схемою: тривалий вплив світла з невеликими перервами на годування, зміну положення дитини та медичні маніпуляції. Інші режими неефективні. Відміняється фототерапія при зниженні рівня ЗБС більше ніж на 50 мкмоль/л нижче межі для призначення фототерапії.

У літературі наявні дані про ефективність у комплексному лікуванні неонатальної жовтяниці поляризованої некогерентної світлотерапії. При проведенні поляризованої некогерентної світлотерапії на ділянку печінки покращуються процеси мікроциркуляції на системному рівні, нормалізується ехогенність структури печінки, знижується перекисне окислення ліпідів, зменшується літогенність жовчі і явища дисхолії; спостерігається інтенсивне зниження рівня обох фракцій білірубіну.

Застосування методу гіпербаричної оксигенації у лікуванні кон'югаційних жовтяниць у недоношених дітей дозволило знизити рівень білірубіну більше, ніж на 50 мкмоль/л у 91 % дітей, тоді як при традиційному лікуванні – у 40 % дітей. Чистий кисень при підвищеному барометричному тиску виконує замісну терапію при гіпоксичних станах, підвищує вироблення ендогенних антиоксидантів і має антистресову дію.

На сучасному етапі замало даних для рутинного використання медикаментозних препаратів у лікуванні фізіологічної жовтяниці.

Індуктори мікросомальних ферментів печінки (фенобарбітал, зиксорин, бензонал) здатні підвищувати вміст лігандину в клітинах печінки та активність глюкуронілтрансферази, тому використовуються в останні роки при порушенні процесів кон'югації. Фенобарбітал для індукції ферментів зазвичай призначається в дозі 5–10 мг/кг на добу, курс лікування не повинен перевищувати 4–6 днів. Стимулюючий його ефект настає на 3-ю добу прийому, при концентрації в крові 15–17 мг/л. Але на сьогоднішній день наявні об'єктивні дані, що свідчать про порушення під дією фенобарбіталу диференціювання нейронів головного мозку. Описані випадки інтоксикації новонароджених фенобарбіталом при лікуванні тяжкої жовтяниці, які потребували проведення замінного переливання крові. Слід відзначити, що снодійний ефект фенобарбіталу проявляється при дозі 2–5 мг/кг на добу, що також викликає сумніви в доцільності використання фенобарбіталу з метою підвищення кон'югації білірубину. Тому на даний час фенобарбітал для лікування гіпербілірубінемії використовувати не рекомендується.

Синтетичні металопорфірини раніше широко використовувались при лікуванні непрямих гіпербілірубінемій. Механізм їх дії заснований на конкурентному інгібуванні гемоксигенази, що призводить до зменшення продукції білірубину. На сучасному етапі ці препарати у лікуванні неонатальних жовтяниць не використовуються, оскільки був виявлений фототоксичний ефект оловопротопорфірину. Крім того, на сьогоднішній день існують лише препарати для парентерального (внутрішньом'язового) введення. Порівняльна ефективність металопорфіринів поки не відома.

Лікарських засобів або інших препаратів, які б знижували кишково-печінкову циркуляцію білірубину, не існує. Усі описані в літературі дослідження з вивчення ефективності лікарських засобів, які впливають на кишково-печінкову циркуляцію, зв'язування і абсорбцію білірубину не є науково обґрунтованими з точки зору доказової медицини. У експерименті на тваринах було показано, що активоване вугілля зв'язує білірубін і сприяє його виведенню, однак ефективність його використання у новонароджених не вивчалася. Є дані, що у дітей, яким паралельно з фототерапією вводився агар, значно знижувалася тривалість фототерапії. Холести-

рамін, який використовується для лікування обтураційної жовтяниці, підвищує виведення білірубіну шляхом зв'язування з жовчними кислотами у кишечнику та утворення комплексу, що не абсорбується. Але в дослідженні, об'єктом якого були новонароджені, що отримували лікування у вигляді фототерапії і холестираміну, різниці в концентрації білірубіну не виявлено.

Дослідження деяких вчених у дітей із пролонгованим перебігом неонатальної жовтяниці довели важливість проведення корекції закрепів. Із цією метою застосовуються препарати лактулози, які дозволяють прискорити пасаж харчової грудки, перериваючи цим самим ентерогепатичну циркуляцію, а також сприяють росту біфідо- і лактогенної мікрофлори, покращуючи процеси становлення нормального біоценозу кишківника дитини.

У низці протоколів при наявності холестазу після консультації з гастроентерологом рекомендоване використання препаратів урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК), що може покращити відтік жовчі та знизити концентрацію білірубіну. УДХК має широкий спектр дії, зокрема холеретичний, антихолестатичний, літолітичний, гепатопротекторний, імуномодуючий, гіпохолестеринемічний ефекти, та характеризується доброю переносимістю навіть при дуже тривалому прийомі. Нещодавно проведені дослідження виявили у щурів, які отримують УДХК, вдвічі збільшену експресію мікроРНК-21, що, за твердженням авторів, вказує на здатність УДХК сприяти регенераторним процесам у печінці. Слід зазначити, що Російською асоціацією педіатрів препарат УДХК включено до проекту протоколу лікування неонатального холестазу. Початкова лікувальна доза складає 15–20 мг/кг/добу, при недостатній ефективності доза може бути збільшена до 30–40 мг/кг/добу. При проведенні тривалого лікування використовують підтримуючу дозу 10 мг/кг/добу.

Доцільність призначення інфузійної терапії при затяжній кон'югаційній гіпербілірубінемії на сьогоднішній день є дискусійним питанням. За твердженнями деяких учених, токсичною дією володіє непрямий жиророзчинний білірубін, а рівень його не може бути знижений шляхом введення розчинів (глюкози та ін.). Тому, згідно з рекомендаціями Американської Академії Педіатрії,

внутрішньовенне введення рідини та вигоювання дитини не є необхідними для лікування жовтяниці у немовлят, у яких відсутні прояви зневоднення. Призначення парентерального введення рідини новонародженому з жовтяницею визначається іншими показаннями, такими як синдром блювання і зригування, втрата рідини при проведенні фототерапії, наявність станів, що потребують інфузійної терапії, наприклад, сепсис, гастроентерит. За даними А. А. Логінової, інфузійна терапія при жовтяничному синдромі у новонароджених не проводиться ними уже більше 5 років, отримані дані проведених досліджень свідчать на користь очікувальної тактики при пролонгованій неонатальній жовтяниці, а лікувальні заходи полягають у корекції догляду та вигодовування.

У випадку жовтяниці від материнського молока при рівні ЗБС близько 300 мкмоль/л деякі автори є прихильниками тимчасового припинення грудного вигодовування на 24–48 годин, що викликає швидке зниження концентрації сироваткового білірубину, як правило, не менше, ніж на 50 %. Після відновлення грудного вигодовування рівень білірубину може підвищитись, але він не досягає вихідного рівня і далі поступово знижується. Збереження грудного вигодовування, але з додаванням невеликої кількості молочної суміші, також призводить до зниження концентрації білірубину в сироватці, хоча й повільніше, ніж тимчасова повна заміна. При цьому суміші з гідролізатами білків більш ефективні.

Однак деякі дослідники мають діаметрально протилежну думку і вважають, що найкращим засобом лікування жовтяниці є грудне молоко, яке сприяє дозріванню ферментної системи печінки і володіє необхідним жовчогінним ефектом. Рекомендується часте прикладання до грудей, не менше 8–12 разів на добу без нічної перерви.

Не менш важливою складовою частиною лікування жовтяниці новонароджених є раціональне харчування, що сприяє посиленню перистальтики кишківника і виведенню білірубину з випорожненнями. За неможливості забезпечення адекватного грудного вигодовування доцільно вигодовувати дитину зцідженим грудним молоком. Згідно з рекомендаціями Американської Академії Педіатрії, догодовування зцідженим грудним молоком чи молочною суміш-

шю можливе тільки у випадку неадекватного грудного вигодовування, надмірній втраті маси тіла (більше 7 %) чи наявних ознак дегідратації.

Своєчасно діагностований гіпотиреоз (упродовж першого місяця життя) і призначення замісної терапії тиреоїдином або L-тироксिनном призводять до нормалізації білірубінового обміну. Лікування жовтяниці у дітей, народжених від матерів із тяжкою формою цукрового діабету, за даними літератури, полягає у контролі й корекції гіпоглікемії, призначенні індукторів мікросомальних ферментів печінки. У випадку жовтяниці при пілоростенозі і високій кишкової непрохідності лише усунення зазначеної патології приводить до нормалізації пігментного обміну. Призначення індукторів мікросомальних ферментів печінки ефективно також при синдромі Жильбера та синдромі Кріглера-Найяра II типу, тоді як єдиним способом лікування синдрому Кріглера-Найяра I типу є проведення фототерапії і трансплантація печінки.

Таким чином, лікування дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею на сьогоднішній день є дискусійним питанням. Немає чітко розроблених рекомендацій стосовно ведення дітей із затяжною непрямою гіпербілірубінемією, а ефективність існуючих методів лікування не завжди є достатньою, що й обґрунтовує необхідність подальшого поглибленого вивчення етіопатогенезу цієї патології з метою удосконалення та пошуку нових лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання поставлених завдань дослідження нами було обстежено 103 дитини: 73 із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею віком від 14 до 79 днів життя та 30 немовлят без жовтяничного синдрому віком від 14 до 60 днів (група контролю). Пролонгованою (затяжною) вважали жовтяницю з тривалістю більше 14 днів у доношеній дитини. Основним критерієм залучення до дослідження була наявність у дитини непрямой гіпербілірубінемії, що походить із раннього неонатального періоду, а критерієм виключення – наявність гемолітичної хвороби новонароджених, гіпотиреозу, органічної патології гепатобіліарної системи й інфікування гепатотропними вірусами і TORCH-інфекцією.

Клінічні спостереження проводились на базі відділення молодшого дитинства Ужгородської міської дитячої клінічної лікарні та відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Відповідно до завдань наукової роботи було сформовано дві групи пацієнтів залежно від тяжкості гіпербілірубінемії на момент поступлення. Через відсутність в Україні протоколів щодо пролонгованої кон'югаційної жовтяниці тяжкість гіпербілірубінемії визначалася за даними P.G. Deshpande. Першу групу склали 46 немовлят із легким і середньотяжким ступенем гіпербілірубінемії (рівень загального білірубіну сироватки (ЗБС) до 255 мкмоль/л) – показник ЗБС коливався від 80 до 254 мкмоль/л (середній показник – $(183,41 \pm 6,61)$ мкмоль/л). Із них 21 хлопчик ($(45,65 \pm 7,34)$ %) і 25 дівчаток ($(54,35 \pm 7,34)$ %). Другу групу склали 27 немовлят із тяжкою гіпербілірубінемією (значення ЗБС 255 мкмоль/л і більше) – показник ЗБС коливався від 262 мкмоль/л до 585 мкмоль/л (середній показник – $(349,30 \pm 17,21)$ мкмоль/л). Із них 16 хлопчиків

((59,26±9,40) % і 11 дівчаток ((40,74±9,40) %). Вік дітей на момент поступлення коливався від 14 до 79 днів (середній показник у дітей першої групи становив (37,59±2,64) дня, другої – (25,89±1,32) дня; $p < 0,05$). Усі немовлята, включені в дослідження, народилися в терміні гестації 37–42 тижні. З вагою більше 3500 г народилося 16 (21,92±4,84) % дітей. Переважна більшість немовлят із пролонгованою жовтяницею (70 (95,89±2,32) %) знаходилися на грудному вигодовуванні, на змішаному – 2 (2,74±1,91) % дитини, на штучному – одна (1,37±1,36) % дитина.

Усі діти перебували під постійним клінічним спостереженням і були обстежені з використанням загальноклінічних методів. Щоденно проводилася оцінка загального стану, соматичного, неврологічного статусу, реєструвалася добова динаміка маси тіла, колір шкірних покривів. Оцінку поширеності жовтяничного забарвлення шкірних покривів проводили за шкалою Крамера. Крім клінічного обстеження дітям проводили додаткове обстеження: клінічний аналіз крові, сечі, копроскопія. Біохімічне обстеження крові включало: визначення загального білірубіну та його фракцій, активність аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, тимолова проба за загальноприйнятими методиками. Проводився огляд спеціалістів: ортопеда, невропатолога, окуліста, кардіолога, ендокринолога.

Враховували й аналізували показники стану здоров'я матерів, їх акушерський анамнез, особливості перебігу даної вагітності та пологів; вивчали показники фізичного розвитку дітей при народженні, оцінку за шкалою Апгар, перебіг періоду адаптації, характер вигодовування й час появи жовтяниці. Проводилося вивчення медичної документації – історії розвитку дитини (форма №112/о), медичної карти стаціонарного хворого (форма №003/о), історії пологів (форма №096/о), карти розвитку новонародженого (форма №097/о).

З, що мікрофлора кишечника бере безпосередню участь в обміні білірубіну і жовчних кислот, ми проводили визначення видового і кількісного складу мікрофлори товстої кишки. Ступінь порушень біоценозу кишечника оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвою, К. С. Ладодо (1991).

Для оцінки функціонального стану печінки в сироватці крові визначали показники цитокінів – фактора росту гепатоцитів (HGF) та фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α) як основних маркерів фіброгенезу та регенерації печінкової тканини. Відповідні дослідження виконували на базі ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет» (наукова лабораторія кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом клінічної імунології та алергології ім. академіка Є. М. Нейка).

Тест для кількісного визначення людського HGF заснований на методі твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Мікропланшет покривається специфічними моноклональними антитілами до hHGF. У ході реакції в лунки планшета додаються стандарти, контролю й невідомі зразки. Під час першої інкубації HGF зв'язується доволіно з іммобілізованими в лунках антитілами одним сайтом зв'язування. Після промивання додаються біотиніліровані антитіла проти hHGF. Під час другої інкубації іммобілізований у першій інкубації hHGF зв'язується з біотинілірованими антитілами, які знаходяться в розчині, другим сайтом. Після видалення надлишку іншого антитіла додається стрептавідін-пероксидаза, яка зв'язується з біотинілірованими антитілами з формуванням сендвіч-комплексу з 4-х компонентів. Після другої інкубації і промивання видаляється незв'язаний фермент, після чого додається субстратний розчин, який взаємодіє з ферментом з утворенням кольорового комплексу. Інтенсивність забарвлення розчину прямо пропорційна концентрації hHGF, присутнього у зразку.

Набір ІФА для визначення людського фактора некрозу пухлини-альфа є ферментозв'язаним імуносорбентним аналізом для кількісного визначення TNF- α у супернатантах культури клітин, плазмі (ЕДТА, гепаринової або цитратної), сироватці, цереброспінальній рідині, сечі, синовіальній рідині або інших рідинах тіла. Аналіз визначає як природний, так і рекомбінантний людський TNF- α . Аналіз використовує антитіло, властиве для людського фактора некрозу пухлини-альфа, нанесене на 96-ямковий планшет. Стандарти, зразки і біотинілірований антилюдський TNF- α капаються в лунки. TNF- α , присутній у зразку, захоплюється антитілом. Піс-

ля вимивання незв'язаного біотинілізованого антитіла, капається у лунки стрептавідін, кон'югований пероксидазою хрому. Лунки промиваються знову. Після другого етапу промивки в лунки додається розчин субстрату ТМБ, що веде до розвитку кольору, який пропорційний кількості пов'язаного TNF- α . Стоп-розчин змінює колір із синього на жовтий і інтенсивність кольору вимірюється при 450 нм.

У сироватці крові немовлят із ПКЖ і в контрольній групі здійснено визначення експресії miRNA-21-3p та miRNA-885-5p із застосуванням методики TaqMan. Визначення специфічної мікроРНК ґрунтується на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР). На першому етапі здійснюють визначення спектра значної кількості (>200) мікроРНК, які є специфічними для визначеного захворювання. Тотальну РНК виділяли з крові хворих із використанням mirVana PARIS (Ambion, США) відповідно до протоколу, запропонованого виробником. Концентрацію РНК вимірювали за допомогою спектрофотометра «NanoDrop ND1000» («NanoDrop Technologies», США). МікроРНК визначали методом зворотної транскрипції та ПЛР у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору «High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit» («Applied Biosystems», США), специфічних праймерів для кожної мікроРНК і 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням «TaqMan MicroRNA Assays» («Applied Biosystems», США): U6 snRNA (як ендогенний контроль), hsa-miR-21-3p, hsa-miR-885-5p. Температурні цикли ПЛР були такі: крок ініціальної денатурації 95°C 10 хв; 50 циклів 95°C – 15 сек та 60°C – 60 сек. Отримані результати були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення «7500 Fast Real-time PCR» («Applied Biosystems», США). Рівень експресії miRNA нормалізовано до U6 snRNA і представлено в умовних одиницях ($2^{\Delta C_t \times 100}$). Дослідження проводилося у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України.

З інструментальних методів дослідження застосовувалося ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи, тимусу й нейросонографія. З метою вивчення моторної функції жовчно-

го міхура та жовчовивідних шляхів 40 немовлятам із ПКЖ та 15 здоровим проводилася динамічна ультразвукова холецистографія (УЗХГ) із харчовою стимуляцією жовчовиділення за допомогою апарату Acuson X300 з датчиком 8–10 МГц.

Враховуючи відсутність у літературі методів дослідження моторної функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у новонароджених і дітей перших місяців життя, нами розроблена методика дослідження біліарних дисфункцій у дітей раннього віку. Початкове УЗД проводили натщесерце (через 3–4 години після останнього годування). Через 10 хвилин після харчової стимуляції жовчовиділення кожні 5 хв. протягом 40 хвилин проводили повторні дослідження. Об'єм жовчного міхура розраховували за формулою: $V = 0,523 \times L \times D$, де L – довжина, а D – товщина в найбільш широкій частині.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (протокол № 2 від 18.10.2012 р.).

Отримані цифрові дані опрацьовано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office 2007 і «Statistica 6» (StatSoft Inc., США) із використанням описового, категоріального і порівняльного аналізу. Проводилась оцінка нормальності розподілу величин за критерієм Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі достовірна відмінність між середніми величинами визначалася за параметричним методом (із використанням коефіцієнта Стьюдента), при ненормальному розподілі – за непараметричним методом (із використанням U-критерію Манна-Уїтні), кореляційний зв'язок оцінювався за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена. Обчислюючи статистичні величини, вираховували середню арифметичну вибірки (M), середньоквадратичне відхилення (δ) і стандартну помилку (m) при нормальному розподілі, медіану та перцентилі (25; 75) – у випадку ненормального розподілу.

Вірогідність відмінностей між відносними величинами оцінювали за допомогою методу кутового перетворення Фішера. Для ствердження вірогідності відмінностей (підтвердження або спростування «нульової гіпотези») використовували загальноприйняту в медикобіологічних дослідженнях величину ймовірності помилки (p) – $p < 0,05$.

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ

У ході наукової роботи було обстежено 103 дитини: 73 дитини з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею віком від 14 до 79 днів життя, з них 37 хлопчиків і 36 дівчаток, і 30 немовлят без жовтяничного синдрому віком від 14 до 60 днів, котрі склали контрольну групу. Пролонгованою вважалася неонатальна жовтяниця, що спостерігалася у віці більше 14 днів у доношеній дитини. На грудному вигодовуванні знаходилася більшість немовлят із пролонгованою гіпербілірубінемією – 70 ($95,89 \pm 2,32$) % немовлят, на змішаному – 2 ($2,74 \pm 1,91$) % дитини, на штучному – одна ($1,37 \pm 1,36$) % дитина; $p < 0,001$. У групі контролю, порівняно з групою дітей із ПКЖ, на грудному вигодовуванні перебувала достовірно менша кількість дітей – 14 ($46,67 \pm 9,05$) % ($p < 0,001$); на змішаному – 2 ($6,67 \pm 4,44$) % дитини ($p > 0,05$); на штучному – 14 ($46,67 \pm 9,05$) %; $p < 0,001$.

Аналіз анамнезу захворювання дозволив встановити, що в більшості дітей жовтяниця з'явилася на 2–3 добу життя (у 56 ($76,71 \pm 4,94$) % немовлят), на 4–5 добу – у 17 ($23,29 \pm 4,95$) % новонароджених; $p < 0,001$.

Батьки більшості дітей звернулися за допомогою на 3–5 тижні життя дитини – 50 ($68,49 \pm 5,44$) % немовлят, однак майже третина батьків (23 ($31,51 \pm 5,44$) %) звернулися за допомогою в більш пізні терміни: на 6 тижні – батьки 10 ($13,70 \pm 4,02$) % немовлят, на 7–8 тижні – 5 ($6,85 \pm 2,96$) % дітей, на 9–10 – 3 ($4,11 \pm 2,33$) % дітей, на 11–12 тижні життя – батьки 5 ($6,85 \pm 2,96$) % немовлят, що, можливо, пояснюється зниженою настороженістю і низьким санітарно-просвітним рівнем населення.

Основною скаргою батьків дітей була жовтушність шкірних покривів і склер – у всіх немовлят (100 %). Водночас частина батьків

дітей називали й інші скарги: неспокій – у 16 ($21,92 \pm 4,84$) % дітей, зригування – у 12 ($16,44 \pm 4,34$) % дітей, закрепи – у 10 ($13,70 \pm 4,02$) % немовлят, недостатнє збільшення маси тіла – у 5 ($6,85 \pm 2,96$) % дітей, здуття живота – у 3 ($4,11 \pm 2,32$) % дітей, в'ялість – у 2 ($2,74 \pm 1,91$) % немовлят, гнійні виділення з очей – у однієї ($1,37 \pm 1,36$) % дитини та утруднене носове дихання – у одного ($1,37 \pm 1,36$) % немовляти.

При поступленні до лікарні загальний стан дітей із ПКЖ визначався як задовільний у 23 ($31,51 \pm 5,44$) % дітей і середнього ступеня тяжкості у 50 ($68,49 \pm 5,44$) % немовлят; $p < 0,01$. У 17 ($23,29 \pm 4,95$) % немовлят під час первинного огляду простежувалася в'ялість, неспокійними були 22 ($30,14 \pm 5,37$) % дітей.

У переважної більшості немовлят ($54 (73,97 \pm 5,14)$ %) спостерігався характерний для їхнього віку фізіологічний гіпертонус. Однак у 19 ($26,03 \pm 5,14$) % дітей була м'язова дистонія (у 18 ($24,66 \pm 5,04$) % дітей за гіпотонічним типом, у однієї ($1,37 \pm 1,36$) % дитини – за гіпертонічним типом), що зумовлено перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС і виснаженням дитини внаслідок неадекватного вигодовування.

У всіх дітей при поступленні спостерігалася іктеричність шкірних покривів, що за модифікованою шкалою Крамера візуально розповсюджувалася так: зона 1 – у 3 ($4,11 \pm 2,33$) % немовлят, зона 1–2 – у 18 ($24,66 \pm 5,04$) % дітей, зона 1–3 – у 27 ($36,98 \pm 5,65$) % дітей, зона 1–4 – у 12 ($16,44 \pm 4,34$) % дітей, 1–5 – у 13 ($17,81 \pm 4,48$) % немовлят. Отже, у більшості немовлят жовтяниця виявлялась у зонах 1–2 та 1–3 за шкалою Крамера, що вказує на орієнтовний рівень загального білірубіну сироватки (ЗБС) у цих дітей у межах 150–200 мкмоль/л (у подальшому лабораторно підтверджено). У 10 ($13,70 \pm 4,02$) % немовлят із ПКЖ тургор та еластичність м'яких тканин були знижені.

При об'єктивному обстеженні дітей із затяжним перебігом кон'югаційної жовтяниці майже у половини дітей ($34 (46,58 \pm 5,84)$ %) відзначався периоральний ціаноз; мармуровість шкірних покривів було виявлено у 25 ($34,25 \pm 5,55$) % випадках, тремор підборіддя – у 25 ($34,25 \pm 5,54$) % немовлят, тремор верхніх і нижніх кінцівок – у 5 ($6,85 \pm 2,96$) % дітей, акроціаноз – у 4 ($5,48 \pm 2,66$) % немовлят. Безумовні рефлексії новонароджених у всіх дітей визначалися відпо-

відно до віку. Патологічних і менінгеальних знаків не було виявлено в жодної дитини. У однієї (1,37±1,36) % дитини діагностовано кефалогематому в стадії регресії.

Дослідження серцево-судинної системи дозволило діагностувати у 5 (6,85±2,96) % дітей функціонуюче овальне вікно. Патології з боку бронхо-легеневої системи у дітей із ПКЖ виявлено не було.

Пальпаторне обстеження черевної порожнини дозволило встановити помірне збільшення печінки у 15 (20,55±4,73) % немовлят. У всіх дітей із пролонгованим перебігом жовтяниці розміри селезінки були у межах вікової норми.

Супутню патологію мали 66 (90,41±3,45) % немовлят із ПКЖ ($p<0,001$), що, за даними низки авторів, сприяє підвищенню рівня білірубіну внаслідок надлишкового його утворення чи інгібування процесів кон'югації та екскреції, а також може бути фактором, що пролонгує перебіг фізіологічної кон'югаційної жовтяниці.

Аналіз супутньої патології у обстежених дітей дозволив встановити, що статистично значущими у немовлят із пролонговою кон'югаційною жовтяницею були гіпоксичні ураження центральної нервової системи (ЦНС) та функціональні порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (табл. 3.1).

Гіпоксичне ураження ЦНС діагностовано у більшості немовлят із ПКЖ – 47 (64,38±5,60) %. В умовах гіпоксії з одного боку затримується дозрівання глюкуронілтрансферазної системи, настає дисоціація комплексу білірубін-альбумін, а з іншого – виникає дисфункція вегетативної нервової системи, найчастіше у вигляді активації симпатичного відділу нервової системи та порушенні іннервації верхніх відділів травного тракту, що призводить до дисбалансу в роботі сфінктерів біліарного тракту та підвищення тону гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів. Усе вищеперераховане зумовлює порушення процесів кон'югації та екскреції білірубіну і, відповідно, тривалу персистенцію білірубіну в організмі дитини.

Таблиця 3.1

Структура супутньої патології у обстежених дітей (абс. число (%))

Показник	Група дітей із ПКЖ (n=73)	Група контролю (n=30)
Гіпоксичні ураження ЦНС	47 (64,38±5,60)	8 (26,67±8,01)*
Функціональні порушення ШКТ	38 (52,05±5,85)	5 (16,67±6,73)*
Недостатня маса тіла	19 (26,03±5,14)	9 (30,00±8,31)
Тимомегалія	10 (13,70±4,02)	5 (16,67±6,73)
Анемія I ст.	6 (8,22±3,21)	1 (3,33±3,12)
Інфекційні захворювання (ГРВІ, гнійний кон'юнктивіт)	5 (6,85±2,96)	22 (73,33±8,01)*
Пупкова кила	4 (5,48±2,66)	-
Рахіт	3 (4,11±2,32)	-
Кефалогематома	1 (1,37±1,36)	2 (6,67±4,44)
Пілороспазм	1 (1,37±1,36)	1 (3,33±3,12)
Нестабільність шийного відділу хребта	1 (1,37±1,36)	-
Пліснявка	-	7 (23,33±7,66)

*Примітка: * – різниця достовірна між показниками групи дітей із ПКЖ і групи контролю ($p < 0,001$).*

У дітей із ПКЖ достовірно частіше, ніж у немовлят групи контролю, траплялися клінічні ознаки функціональних порушень ШКТ (зригування, метеоризм, рідке випорожнення, закрепи чи збільшення частоти дефекації) – у 38 (52,05±5,85) % немовлят із затяжною гіпербілірубінемією та у 5 (16,67±6,73) % дітей із групи контролю; $p < 0,001$ (табл. 3.1).

Зважаючи на те, що функціональні розлади ШКТ можуть відображати порушення фізіологічного складу мікробіоти кишечника, проведено аналіз результатів бактеріологічного дослідження вміс-

ту товстого кишечника. Дисбіотичні порушення кишечника встановлено у 34 ($46,58 \pm 5,84$) % дітей із ПКЖ та у 15 ($50,00 \pm 9,07$) % немовлят контрольної групи; $p > 0,05$. Отримані результати підтверджують дані літератури, які стверджують, що становлення нормального біоценозу за рахунок поступового збільшення нормальної мікрофлори і поступового витіснення транзиторних умовно-патогенних видів мікроорганізмів займає не менше 3–6 місяців.

Однак аналіз глибини порушень мікробіоценозу кишечника у дітей із жовтяницею виявив більш глибокі порушення порівняно з немовлятами групи контролю. Так, дисбактеріоз I ст. виявлено у 2 ($2,74 \pm 1,91$) % немовлят із ПКЖ та у 10 ($33,33 \pm 8,55$) % дітей контрольної групи ($p < 0,001$), дисбактеріоз II ст. – у 11 ($15,07 \pm 4,19$) % дітей із жовтяницею і у 2 ($6,67 \pm 4,44$) % немовлят групи контролю ($p > 0,05$), дисбактеріоз III ст. – у 21 ($28,77 \pm 5,30$) % дитини з ПКЖ та у 3 ($10,00 \pm 5,39$) % дітей контрольної групи ($p < 0,02$). Отже, у немовлят із ПКЖ достовірно частіше відповідно до групи контролю встановлено кишковий дисбактеріоз III ст.; $p < 0,02$.

Мікробний пейзаж у дітей із ПКЖ характеризувався дефіцитом біфідо- ($< 10^9$ КУО/г) і лактобактерій ($< 10^7$ КУО/г), підвищенням кількості та зміною видового співвідношення умовно-патогенних мікроорганізмів, зниженням кількості кишкової палички та появою кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями.

Порівняльний аналіз результатів бактеріологічного дослідження вмісту товстого кишечника у дітей із ПКЖ та немовлят контрольної групи виявив певні характерні особливості мікробіологічних порушень. Так, порівняно з немовлятами групи контролю у достовірно більшій кількості дітей із жовтяницею виявлено зниження кількості кишкової палички ($< 10^6$ КУО/г) – у 15 ($20,55 \pm 4,73$) % немовлят із ПКЖ проти однієї ($3,33 \pm 3,12$) % дитини контрольної групи ($p < 0,01$) та збільшення кількості питомої ваги ентеробактеру – 12 ($16,44 \pm 4,34$) % проти 1 ($3,33 \pm 3,12$) % відповідно ($p < 0,04$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Спектр і частота порушень мікробного спектра товстої кишки
в обстежених дітей (абс. число (%))**

Показники	Група дітей із ПКЖ (n=73)	Контрольна група (n=30)	p
Зниження кількості біфідумбактерій ($<10^9$ КУО/г)	24 (32,88±5,5)	10 (33,33±8,55)	>0,05
Зниження кількості лактобактерій ($<10^7$ КУО/г)	22 (30,14±5,37)	6 (20,00±7,23)	>0,05
Зниження кількості кишкової палички ($<10^6$ КУО/г)	15 (20,55±4,73)	1 (3,33±3,12)	<0,01
Кишкова паличка зі змінени- ми властивостями ($>10\%$)	10 (13,70±4,02)	-	
Збільшення кількості ентерококів ($>10^6$ КУО/г)	2 (2,74±1,91)	8 (26,67±8,01)	<0,001
Стафілококи (золотистий і епідермальний) $>10^4$ КУО/г	24 (32,88±5,5)	13 (43,33±8,99)	>0,05
Збільшення УПМ роду Ентеробактер ($>10^4$)	12 (16,44±4,34)	1 (3,33±3,12)	<0,04
Збільшення кількості УПМ роду Клебсієла ($>10^4$ КУО/г)	10 (13,70±4,02)	-	
Гриби роду Candida	-	4 (13,33±6,12)	

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Також у біоценозі кишківника немовлят із ПКЖ виявлено наявність ($>10\%$) кишкової палички зі зміненими властивостями (у 10 (13,70±4,02) % дітей) та збільшення кількості питомої ваги клебсієли (у 10 (13,70±4,02) % немовлят), водночас у здорових дітей вона не перевищувала 10^4 КУО/г (табл. 3.2). У 27 (36,99±5,65) % дітей із жовтяницею встановлено асоціацію кількох видів умовно-патогенних мікроорганізмів у різних комбінаціях, переважно: стафілокок, ентеробактер; стафілокок, клебсієла; стафілокок, клебсієла, ентеробактер, кишкова паличка зі зміненими властивостями. У немовлят групи контролю лише у 2 (6,67±4,44) % дітей виявлено асоціацію УПМ у вигляді золотистого стафілококу і дріжджо-

подібного грибка роду *Candida*; $p < 0,001$. Кишкові бактерії беруть участь у підтриманні печінково-кишкової циркуляції та метаболізмі жовчних кислот, стимулюють перистальтику кишківника, тому порушення у кількісному та якісному складі кишкової флори сприяє пролонгованому перебігу неонатальної жовтяниці.

На момент поступлення майже у третини дітей (19 (26,03±5,14) %) із ПКЖ було діагностовано недостатню масу тіла, спричинену неадекватним вигодовуванням. У разі недостатньої прибавки у вазі, зумовленої неадекватним вигодовуванням, знижується моторика травного тракту і, як наслідок, підвищується кишково-печінкова циркуляція білірубіну. З іншого боку, внаслідок дегідратації і гіпоглікемії знижується активність глюкуронілтрансферазної системи й стійкість альбуміно-білірубінового комплексу.

Тимомегалію діагностовано у 10 (13,70±4,02) % немовлят із тяжкою жовтяницею та у 5 (16,67±6,73) % немовлят контрольної групи; $p > 0,05$. Згідно з літературними даними, перенесений гіпоксичний вплив суттєво впливає на виличкову залозу, яка характеризується високою чутливістю до гіпоксичного стресу.

На момент первинного огляду в 3 (4,11±2,32) % немовлят із ПКЖ спостерігались явища ГРВІ у вигляді гострого риніту, у однієї (1,37±1,36) % дитини ознаки гострого двобічного гнійного кон'юнктивіту.

Встановлено, що у немовлят із ПКЖ на момент народження всі показники фізичного розвитку, окрім обводу грудної клітки, суттєво не відрізнялися від показників дітей контрольної групи; $p > 0,05$ (табл. 3.3). Обвід грудної клітки у дітей із ПКЖ становив (33,21±0,13) см проти (32,09±0,31) см у немовлят групи контролю; $p < 0,001$.

Таблиця 3.3

Порівняльні показники фізичного розвитку в обстежених дітей

Показник	Діти з ПКЖ (n=73)	Група контролю (n=30)	p
Маса тіла, г	3222,11±57,85	3150,00±97,42	>0,05
Довжина тіла, см	51,42±0,3	51,20±0,29	>0,05
Обвід голови, см	33,43±0,17	33,00±0,27	>0,05
Обвід грудної клітки, см	33,21±0,13	32,09±0,31	<0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Більшість дітей із пролонгованою жовтяницею народилися з масою тіла у межах 2500–3500 г (54 (73,97±5,14) % дитини), з масою менше 2500 г – 3 (4,11±2,32) % дитини, 3501–4000 г – 13 (17,81±4,48) % немовлят, більше 4001 г – 3 (4,11±2,32) % дитини. 4 (13,33±6,12) % немовлят контрольної групи народилися з масою до 2500 г, 21 (70,00±8,31) % дитина – з масою 2500 г – 3500 г, 4 (13,33±6,12) % – з вагою 3500 г – 4000 г і одна (3,33±3,12) % дитина з вагою більше 4000 г ($p>0,05$).

Клінічна адаптація дітей при народженні оцінювалася з використанням шкали Апгар. Встановлено, що на 1 хв. життя більшість дітей із ПКЖ і здорових немовлят були оцінені в 7–10 балів – 61 (83,56±4,34) % та 29 (96,67±3,12) % відповідно; $p<0,05$. Діти, стан яких на 1 хв. життя оцінювався в 4–6 балів, у групі немовлят із жовтяницею траплялися частіше порівняно з групою контролю – 12 (16,44±4,34) % та 1 (3,33±3,12) % відповідно; $p<0,05$. На 5 хв. усі діти обох груп були оцінені в 7–10 балів за шкалою Апгар; $p>0,05$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Розподіл дітей із врахуванням оцінки за шкалою Апгар
(абс. число (%))**

Сума балів	На 1-й хвилині життя		Р	На 5-й хвилині життя		Р
	Діти з ПКЖ (n=73)	Здорові діти (n=30)		Діти з ПКЖ (n=73)	Здорові діти (n=30)	
7–10	61 (83,56±4,34)	29 (96,67±3,12)	<0,05	73 (100)	30 (100)	>0,05
4–6	12 (16,44±4,34)	1 (3,33±3,12)	<0,05	-	-	
0–3	-	-	-	-	-	

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Відразу після народження 70 (95,89±2,32) % немовлят з ПКЖ та 29 (96,67±3,12) % дітей з групи контролю мали перший контакт «шкіра до шкіри» та були прикладені до грудей матері протягом 1–2 доби життя; $p>0,05$. Раннє прикладання до грудей матері й су-

місне перебування дозволяє прискорити становлення лактації у породіллі, сприяє адекватному вигодовуванню дитини та фізіологічній колонізації кишківника, що зменшує тривалість і тяжкість кон'югаційної жовтяниці.

У дітей із ПКЖ особливістю адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді була наявність ускладнень у результаті перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії, дисметаболічних порушень і морфо-функціональної незрілості.

Додатково обстеженими з приводу значної жовтяниці вже в пологовому будинку були 32 ($43,84 \pm 5,81$) % дитини з групи немовлят із ПКЖ, що достовірно більше, ніж у контрольній групі, де кількість таких дітей становила 4 ($13,33 \pm 6,12$) %; $p < 0,001$. Курс лікування (фототерапію) з приводу жовтяниці ще в пологовому будинку отримали 9 ($12,33 \pm 3,85$) % дітей у групі немовлят із ПКЖ та 2 ($6,67 \pm 4,44$) % дитини у групі контролю; $p > 0,05$.

Профілактичні щеплення від гепатиту В у пологовому будинку проводилися 22 ($30,14 \pm 5,37$) % немовлятам із затяжною жовтяницею та 29 ($96,67 \pm 3,12$) % новонародженим контрольної групи; $p < 0,001$. При цьому середній показник ЗБС на момент госпіталізації у дітей, щеплених від гепатиту В, становив ($224,27 \pm 20,52$) мкмоль/л, у нещеплених – ($261,98 \pm 17,24$) мкмоль/л ($p > 0,05$), а тривалість гіпербілірубінемії – ($1,85 \pm 0,16$) міс. і ($1,66 \pm 0,08$) міс. відповідно ($p > 0,05$). Таким чином, вакцинація проти гепатиту В не впливає на ймовірність виникнення ПКЖ, а також на рівень ЗБС та тривалість гіпербілірубінемії.

Відомо, що обтяжений акушерський анамнез та екстрагенітальні захворювання матері негативно впливають на перебіг вагітності й пологів, розвиток плода і новонародженої дитини, сприяють формуванню у неї тих чи інших патологічних станів.

Аналіз анамнестичних даних у дітей із ПКЖ дозволив встановити, що більшість із них (46 ($63,01 \pm 5,65$) %) народжені жінками, під час перебігу вагітності й пологів яких виникали ускладнення; у групі контролю кількість дітей, народжених такими матерями, становила 8 ($26,67 \pm 8,01$) %; $p < 0,001$.

Супутню соматичну патологію (анемію І ст., пієлонефрит, хронічний холецистит, пневмонію, міопію, НЦД за гіпертонічним ти-

пом, ендокринопатію, TORCH-інфекцію, антифосфоліпідний синдром) під час вагітності діагностовано у 12 ($16,44 \pm 4,34$) % матерів дітей із ПКЖ (рис. 3.1) і у однієї ($3,33 \pm 3,12$) % жінки з групи контролю ($p < 0,05$). Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання вагітності, ранній і пізній токсикоз, передчасне відшарування плаценти, гестаційний цукровий діабет, багатоводдя) спостерігався у 13 ($17,81 \pm 4,48$) % матерів дітей із ПКЖ (рис. 3.1) та у 4 ($13,33 \pm 6,12$) % жінок контрольної групи; $p > 0,05$. У 5 ($6,85 \pm 2,96$) % матерів дітей із ПКЖ та у 2 ($6,67 \pm 4,44$) % жінок із групи контролю спостерігалось поєднання екстрагенітальної та акушерської патології (ЕГП+АП); $p > 0,05$.

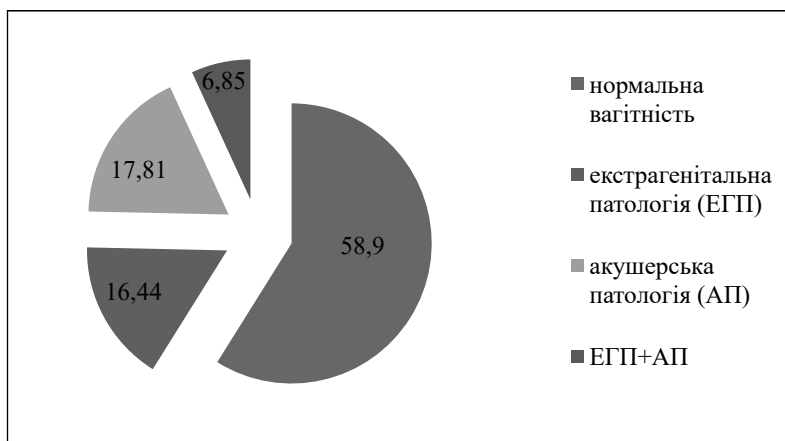


Рис. 3.1. Спектр і частота ускладнень під час вагітності у матерів дітей із ПКЖ, %.

На гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) під час вагітності перехворіла достовірно більша кількість матерів дітей із ПКЖ порівняно з жінками, що народили дітей, включених у групу контролю – 30 ($41,1 \pm 5,76$) % проти 2 ($6,67 \pm 4,44$) % відповідно; $p < 0,001$.

При проведенні порівняльного аналізу материнського анамнезу ми звернули увагу на те, що серед жінок оптимального дітородного віку (до 30 років) переважна більшість матерів у групі дітей із ПКЖ (45 ($61,64 \pm 5,69$) %) народили у віці старше 25 років, що достовірно більше порівняно з групою контролю – 7 ($23,33 \pm 7,66$) %; $p < 0,001$. Матерями віком 19–25 років народжені 25 ($34,25 \pm 5,55$) %

дітей із ПКЖ і 18 ($60,00 \pm 8,89$) % немовлят контрольної групи ($p < 0,05$), до 18 років – 3 ($4,11 \pm 2,32$) % і 5 ($16,67 \pm 6,73$) % відповідно ($p < 0,02$).

Середній вік жінок на момент народження дітей у групі немовлят із ПКЖ становив ($26,80 \pm 0,59$) року, у групі контролю – ($24,22 \pm 1,27$); $p > 0,05$.

Переважає більшість дітей із ПКЖ були народжені від першої вагітності – 46 ($63,01 \pm 5,65$) % немовлят, від другої – 10 ($13,70 \pm 4,02$) % дітей, від третьої – 12 ($16,44 \pm 4,34$) %, від четвертої-сьомої – 5 ($6,85 \pm 2,96$) % немовлят. У групі контролю від першої вагітності народилося 15 ($50,00 \pm 9,07$) % дітей, від другої – 10 ($33,33 \pm 8,55$) %, від третьої – 3 ($10,00 \pm 5,39$) %, від четвертої – 2 ($6,67 \pm 4,44$) % (рис. 3.2). Порівняльний аналіз засвідчив, що у групі дітей із ПКЖ від другої вагітності народжено достовірно менше дітей порівняно з групою контролю ($p < 0,05$); кількість дітей, народжених від першої, третьої та наступних вагітностей, у обстежених групах істотно не відрізнялася ($p > 0,05$).

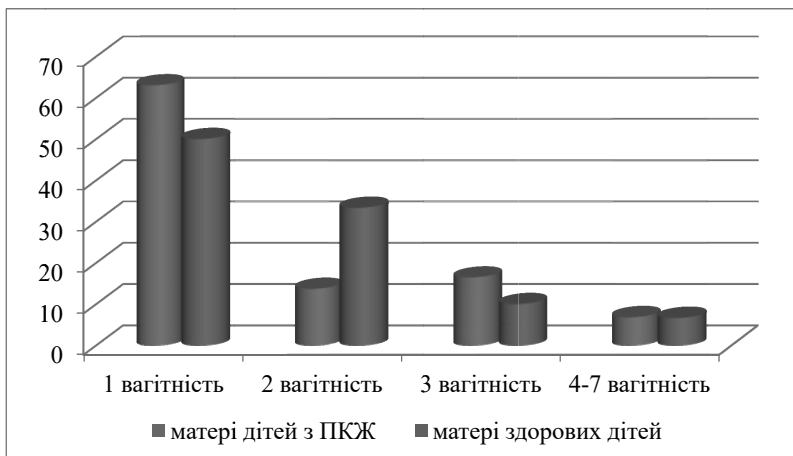


Рис. 3.2. Порівняльний аналіз кількості дітей в обстежених групах залежно від числа вагітності, %.

Шляхом кесаревого розтину народилося 23 ($31,51 \pm 5,44$) % дитини з ПКЖ і тільки одна ($3,33 \pm 3,12$) % дитина – з групи контролю; $p < 0,001$.

Ускладнений перебіг пологів достовірно частіше спостерігався у матерів дітей із ПКЖ, ніж у матерів немовлят, що склали контрольну групу (36 ($49,32 \pm 5,85$) % проти 2 ($6,67 \pm 4,44$) % відповідно; $p < 0,001$). Затяжні пологи спостерігались у 3 ($4,11 \pm 2,32$) % жінок основної групи і в однієї ($3,33 \pm 3,12$) % жінки з групи контролю ($p > 0,05$). Слабкість пологової діяльності, з приводу чого проводилася родостимуляція, достовірно частіше спостерігалась у матерів дітей із ПКЖ, ніж у матерів контрольної групи (34 ($46,58 \pm 5,84$) % і 1 ($3,33 \pm 3,12$) % відповідно; $p < 0,001$). Тривалий безводний період, передчасний розрив плодових оболонок і вакуумекстракція плода траплялися тільки у матерів дітей із ПКЖ – 4 ($5,48 \pm 2,66$) %, 2 ($2,74 \pm 1,91$) % та 1 ($1,37 \pm 1,36$) % випадок відповідно.

У післяпологовому періоді лише одній ($1,37 \pm 1,36$) % жінці в групі дітей із ПКЖ проводилася ручна ревзія порожнини матки.

Результат проведеного аналізу засвідчив, що деякі особливості загального стану дітей із жовтяницею залежали від рівня білірубіну. Тому ми поділили хворих на дві групи: першу групу склало 46 немовлят, рівень сироваткового білірубіну яких на момент госпіталізації був до 255 мкмоль/л (легка та середньотяжка гіпербілірубінемія), у другу групу ввійшло 27 дітей із рівнем сироваткового білірубіну 255 мкмоль/л і вище (тяжка гіпербілірубінемія).

Основною скаргою батьків дітей обох груп була жовтушність шкірних покривів і склер – у всіх немовлят (100 %). На неспокій скаржилися батьки 12 ($26,09 \pm 6,47$) % немовлят першої групи та 4 ($14,81 \pm 6,76$) % дітей другої ($p > 0,05$), на зригування – у 10 ($21,74 \pm 6,08$) % дітей першої групи та у 2 ($7,41 \pm 4,94$) % немовлят другої групи ($p < 0,05$), недостатнє збільшення маси тіла – у 2 ($4,35 \pm 3,01$) % дітей першої групи проти 3 ($11,11 \pm 5,96$) % немовлят у другій ($p > 0,05$), на здуття живота – у 2 ($4,35 \pm 3,01$) % дітей першої групи та у однієї ($3,70 \pm 3,49$) % дитини другої групи ($p > 0,05$). На закрепи скаржилися тільки батьки немовлят першої групи (10 ($21,74 \pm 6,08$) %). Скарги на в'ялість дітей (у 2 ($7,41 \pm 4,94$) % дітей), гнійні виділення з очей та утруднене носове дихання (по 1 ($3,70 \pm 3,49$) % випадку) були тільки у другій групі.

Дослідження віку дітей на момент появи жовтяниці дозволило встановити, що сформовані групи суттєво не відрізнялися за

часом появи жовтяниці: на 2–3 добу життя жовтяниця виникла у 35 ($76,09 \pm 6,29$) % немовлят першої групи та у 21 ($77,78 \pm 7,94$) % дитини другої групи ($p > 0,05$), на 4–5 добу життя – у 11 ($23,91 \pm 6,29$) % немовлят із першої групи і у 6 ($22,22 \pm 7,94$) % немовлят із другої групи ($p > 0,05$).

На момент госпіталізації рівень ЗБС крові у хлопчиків і дівчаток обох груп був ідентичним і становив: у першій групі у хлопчиків ($190,30 \pm 11,3$) мкмоль/л, у дівчаток – ($177,62 \pm 8,71$) мкмоль/л ($p > 0,05$); у другій групі – ($378,69 \pm 24,97$) мкмоль/л і ($323,73 \pm 16,75$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Загальний стан більшості дітей на момент госпіталізації характеризувався як середнього ступеня тяжкості (32 ($69,57 \pm 6,78$) % дитини в першій групі та 18 ($66,67 \pm 9,02$) % немовлят у другій групі; $p > 0,05$). У задовільному стані знаходилося 14 ($30,43 \pm 6,78$) % дітей першої групи та 9 ($33,33 \pm 9,02$) % другої; $p > 0,05$.

Об'єктивне обстеження дітей виявило певні особливості. У 12 ($26,09 \pm 6,47$) % немовлят першої групи та у 5 ($18,52 \pm 7,41$) % дітей другої групи при огляді простежувалася в'ялість ($p > 0,05$). Неспокійними достовірно частіше були немовлята першої групи – 18 ($39,13 \pm 7,2$) % дітей у першій групі проти 4 ($14,81 \pm 6,76$) % немовлят у другій групі ($p < 0,05$).

У всіх немовлят спостерігалась іктеричність склер і жовтяничне забарвлення шкірних покривів, що локалізувалося переважно в зонах 1–3 за шкалою Крамера у першій групі й у зонах 1–5 – у другій групі немовлят. При огляді звертали на себе увагу мармуровість шкірних покривів (у 14 ($30,43 \pm 6,78$) % дітей першої групи та у 11 ($40,74 \pm 9,40$) % немовлят другої групи), периоральний ціаноз (у 22 ($47,83 \pm 7,37$) % немовлят першої групи та у 12 ($44,44 \pm 9,51$) % дітей другої групи), тремор підборіддя (у 16 ($34,78 \pm 7,02$) % випадках у першій групі та у 9 ($33,33 \pm 9,02$) % – у другій), акроціаноз (у 2 ($4,35 \pm 3,01$) % немовлят першої групи та у 2 ($7,41 \pm 4,94$) % – другої). Порівняльний аналіз не виявив достовірної різниці між групами за даними ознаками; $p > 0,05$. Оцінка м'язового тону дозволила встановити, що у дітей другої групи достовірно частіше спостерігалася м'язова дистонія за гіпотонічним типом – у 11 ($40,74 \pm 9,40$) % немовлят другої групи проти 7 ($15,22 \pm 5,30$) % дітей першої групи;

$p < 0,05$. У однієї (3,70±3,49) % дитини з другої групи діагностовано м'язову дистонію за гіпертонічним типом.

Кількість дітей, у яких виявлено знижений тургор та еластичність м'яких тканин, у другій групі була істотно більшою, ніж у першій групі: 8 (29,63±8,73) % немовлят у другій групі проти 2 (4,35±3,01) % немовлят у першій групі; $p < 0,05$. Аналіз особливостей харчування дітей засвідчив, що неефективне вигодовування, зумовлене гіпогалактією матері і/або млявим смоктанням дитини, діагностовано у 7 (15,22±5,30) % дітей із першої групи та у 12 (44,44±9,51) % немовлят із другої; $p < 0,01$, однак показник середньодобового збільшення маси тіла суттєво не відрізнявся і в дітей першої групи становив (25,43±3,50) г на добу, другої – (17,94±3,82) г на добу ($p > 0,05$). При аналізі встановлено, що зниження адекватної віку прибавки маси тіла, яке супроводжується зниженням тургору тканин, пов'язане з неефективним (неадекватним) вигодовуванням та, як наслідок, недостатньою масою тіла, що у немовлят другої групи спостерігалось достовірно частіше.

Середній показник ЗБС крові у дітей першої групи з неефективним вигодовуванням становив (206,93±21,87) мкмоль/л, у дітей з адекватним вигодовуванням – (179,19±7,09) мкмоль/л ($p > 0,05$), у другій групі – (411,83±27,28) мкмоль/л проти (311,87±13,41) мкмоль/л відповідно ($p < 0,01$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Рівень загального білірубіну сироватки залежно від ефективності вигодовування

Група	Рівень ЗБС у дітей з ефективним вигодовуванням, мкмоль/л	Рівень ЗБС у дітей із неефективним вигодовуванням, мкмоль/л	p
1-а	179,19±7,09	206,93±21,87	>0,05
2-а	311,87±13,41	411,83±27,28	<0,01

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Таким чином, неадекватне вигодовування достовірно частіше траплялося у немовлят другої групи, а рівень сироваткового білірубіну в цих дітей був істотно вищим, ніж у дітей із нормальним харчуванням.

Клінічні ознаки функціональних порушень ШКТ (зригування, метеоризм, рідке випорожнення, закрепи чи збільшення частоти дефекації) виявлені у 25 ($54,35 \pm 7,34$) % дітей першої групи та в 13 ($48,15 \pm 9,56$) % немовлят другої групи; $p > 0,05$ (рис. 3.3).

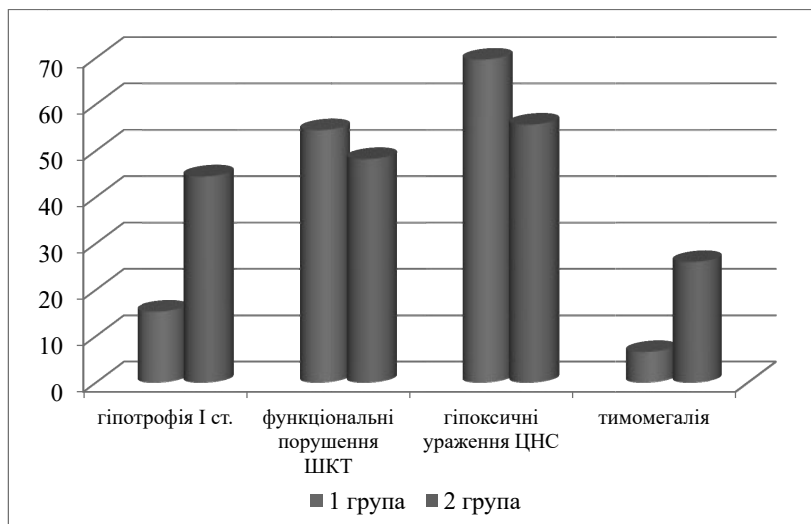


Рис. 3.3. Частота супутньої патології у обстежених дітей залежно від рівня білірубину, %.

Порівняльний аналіз дозволив встановити, що у першій групі обстежених дітей спостерігалася тенденція до більшої кількості дітей зі зригуваннями порівняно з другою групою – 10 ($21,74 \pm 6,08$) % і 2 ($7,41 \pm 4,94$) % відповідно ($0,05 < p < 0,1$). У першій групі також простежувалася тенденція до вищого рівня білірубину в дітей зі зригуваннями – ($202,65 \pm 10,43$) мкмоль/л проти ($178,07 \pm 8,29$) мкмоль/л у немовлят, у яких не спостерігалися зригування ($0,05 < p < 0,1$); у другій групі не було виявлено різниці у рівні ЗБС – ($365,00 \pm 84,99$) мкмоль/л та ($355,60 \pm 17,59$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Метеоризм спостерігався у 16 ($34,78 \pm 7,02$) % немовлят із першої групи та у 5 ($18,52 \pm 7,41$) % – з другої ($p > 0,05$). Рівень ЗБС у дітей першої групи з метеоризмом склав ($183,87 \pm 11,88$) мкмоль/л, без метеоризму – ($183,17 \pm 8,79$) мкмоль/л ($p > 0,05$); у дітей другої групи – ($316,60 \pm 22,27$) мкмоль/л і ($365,32 \pm 19,77$) відповідно ($p > 0,05$).

Закрепи спостерігались у 10 ($13,70 \pm 4,02$) % немовлят із груп спостереження – по 5 немовлят в обох групах, що становить ($10,87 \pm 4,59$) % та ($18,52 \pm 7,41$) % відповідно ($p > 0,05$). Рівень сироваткового білірубину в дітей із закрепами був вищим, ніж у дітей із регулярними випорожненнями, що пояснюється підсиленням реабсорбції білірубину при зниженій моториці кишечника. Однак порівняльний аналіз дозволив встановити, що ця різниця не є суттєвою. Так, середнє значення ЗБС у немовлят першої групи із закрепами становило ($201,83 \pm 14,56$) мкмоль/л, у дітей із регулярними випорожненнями – ($180,65 \pm 7,60$) мкмоль/л ($p > 0,05$), у немовлят другої групи – ($397,40 \pm 55,47$) мкмоль/л та ($346,95 \pm 17,06$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Рідкі випорожнення з домішками слизу та зелені були в 16 ($34,78 \pm 7,02$) % немовлят першої групи та у 7 ($25,93 \pm 8,37$) % дітей другої групи; $p > 0,05$. Рівень загального білірубину у цих дітей у першій групі становив ($197,25 \pm 10,11$) мкмоль/л, у немовлят із нормальними випорожненнями – ($168,10 \pm 10,84$) мкмоль/л ($0,05 < p < 0,1$); у немовлят другої групи цей показник становив ($347,13 \pm 22,45$) мкмоль/л та ($346,57 \pm 23,12$) мкмоль/л; $p > 0,05$.

Кишковий дисбактеріоз виявлено у 19 ($41,30 \pm 7,26$) % дітей першої групи та в 15 ($55,56 \pm 9,51$) % немовлят другої; $p > 0,05$. Погруповий аналіз за глибиною дисбіотичних порушень кишечника не виявив достовірних відмінностей між групами. Так, дисбактеріоз I ст. встановлено лише у 2 ($4,35 \pm 3,00$) % дітей першої групи, дисбактеріоз II ст. – у 5 ($10,87 \pm 4,59$) % немовлят першої групи і в 6 ($22,22 \pm 7,94$) % другої ($p > 0,05$), дисбактеріоз III ст. – у 12 ($26,09 \pm 6,47$) % та 9 ($33,33 \pm 9,02$) % дітей відповідно ($p > 0,05$).

При госпіталізації у однієї дитини з другої групи діагностовано кефалогематому в стадії регресії, тоді як у немовлят першої групи зазначена патологія не виявлена.

Усі діти з ПКЖ були оглянуті неврологом. Гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕП) діагностовано у 27 ($36,99 \pm 5,65$) % немовлят із ПКЖ, метаболічну енцефалопатію – у 23 ($31,51 \pm 5,44$) %, синдром відновного періоду немовляти (СВПН) – у 16 ($21,92 \pm 4,84$) %, ураження ЦНС змішаного генезу – у 15 ($20,55 \pm 4,73$) %. У 12 ($16,44 \pm 4,34$) % немовлят було діагностовано синдром підвищеної нервово-

рефлекторної збудливості (СПНРЗ), у 11 ($15,07 \pm 4,19$) % – синдром рухових порушень (СРП), у 5 ($6,85 \pm 2,96$) % дітей виявлено гіпертензійний синдром. Порівняльний аналіз показав, що ГЕП, СПНРЗі СРП достовірно частіше траплялися у немовлят першої групи ($p < 0,05$). Тенденція до більш частого виявлення ураження ЦНС змішаного ґенезу також спостерігалась у дітей першої групи ($0,05 < p < 0,1$).

За даними ультразвукового дослідження головного мозку, що проводилося 55 ($75,34 \pm 5,04$) % немовлятам, ознаки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС виявлялись у 25 ($45,45 \pm 6,71$) % з них: у 13 ($28,26 \pm 6,64$) % немовлят першої групи та у 12 ($44,44 \pm 9,51$) % дітей другої групи; $p > 0,05$. Найчастіше спостерігалися такі ознаки: підвищення ехогенності паренхіми головного мозку – 5 ($9,10 \pm 3,88$) % випадків, неоднорідність таламусів та базальних гангліїв – 6 ($10,91 \pm 4,20$) %, постгеморагічні зміни судинних сплетінь у вигляді деформації, дилатації та неоднорідності – 6 ($10,91 \pm 4,2$) %, залишкові явища внутрішньо-шлуночкових крововиливів І ст. з утворенням судинно-епітеліальних кіст – 14 ($25,45 \pm 5,87$) %, ознаки незрілості структур головного мозку – 1 ($1,82 \pm 1,8$) %.

Загалом, гіпоксичне ураження ЦНС було діагностовано у 32 ($69,57 \pm 6,78$) % немовлят із першої групи й у 15 ($55,56 \pm 9,51$) % дітей із другої групи; $p > 0,05$ (рис. 3.3). ЗБС у немовлят першої групи з гіпоксичним ураженням ЦНС становив ($181,19 \pm 8,33$) мкмоль/л, без цієї патології – ($188,49 \pm 13,19$) мкмоль/л ($p > 0,05$), у дітей другої групи – ($375,47 \pm 21,71$) мкмоль/л і ($332,33 \pm 25,94$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$). Упродовж вивчення особливостей перебігу жовтяниці не було виявлено зв'язку між тривалістю гіпербілірубінемії та гіпоксичним ураженням ЦНС. Так, тривалість жовтяниці у дітей із гіпоксичним ураженням нервової системи в першій групі була ($1,92 \pm 0,24$) міс., у немовлят без цієї патології – ($1,79 \pm 0,22$) міс., у другій – ($1,59 \pm 0,09$) міс. і ($1,63 \pm 0,04$) міс. відповідно ($p > 0,05$).

Ультразвукове дослідження загрудинної залози проводилося 41 ($56,16 \pm 5,81$) % дитині з ПКЖ. Тимомегалія була виявлена у 3 ($6,52 \pm 3,64$) % дітей першої групи проти 7 ($25,93 \pm 8,37$) % ді-

тей другої групи ($p < 0,05$). ЗБС у дітей першої групи з тимомегалією становив $(163,00 \pm 41,58)$ мкмоль/л, без цієї патології – $(184,83 \pm 6,95)$ мкмоль/л ($p > 0,05$), у немовлят другої групи – $(340,29 \pm 22,41)$ мкмоль/л і $(361,90 \pm 22,13)$ мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$). Отже, тимомегалія достовірно частіше трапляється у немовлят другої групи ($p < 0,05$) і не впливає на рівень сироваткового білірубину в обстежуваних групах ($p > 0,05$).

Проведений аналіз фізичного розвитку дітей на момент народження засвідчив, що сформовані групи істотно не відрізнялись за масою, довжиною тіла, обводом голови та грудної клітки (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники фізичного розвитку дітей при народженні

Показники	Перша група (n=46)	Друга група (n=27)	p
Маса тіла, г	3182,58±88,58	3269,23±68,34	>0,05
Довжина тіла, см	51,32±0,42	51,53±0,43	>0,05
Обвід голови, см	33,06±0,3	33,74±0,18	>0,05
Обвід грудної клітки, см	33,06±0,23	33,35±0,13	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Аналізуючи розподіл дітей у групах за масою тіла при народженні було виявлено, що майже половина дітей у другій групі спостереження при народженні мала масу тіла 3001–3500 г ((13 (48,15±9,56) %), тоді як у першій обстежуваній групі кількість дітей народжених із масою 2501–3000 г і 3001–3500 г була однаковою і склала по 16 (34,78±7,02) % немовлят, однак порівняльний аналіз з урахуванням окремих вагових категорій не виявив достовірних відмінностей між групами спостереження (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл дітей за масою тіла при народженні

Маса тіла при народженні, г	Перша група (n=46)		Друга група (n=27)		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
менше 2500,0	3	6,52±3,64	-	-	
2501,0–3000,0	16	34,78±7,02	9	33,33±9,02	>0,05
3001,0–3500,0	16	34,78±7,02	13	48,15±9,56	>0,05
3501,0–4000,0	9	19,57±5,85	4	14,81±6,76	>0,05
більше 4001,0	2	4,35±3,01	1	3,7±3,49	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Клінічну адаптацію дітей при народженні оцінювали з використанням шкали Апгар. Встановлено, що в першій групі порівняно з другою відзначається тенденція до більшої кількості дітей з оцінкою 4–6 балів на першій хвилині життя – 10 (21,74±6,08) % проти 2 (7,41±4,94) % відповідно (0,05<p<0,1). Порівняно з контрольною групою кількість таких дітей у першій була достовірно більшою – 1 (3,33±3,12) % та 10 (21,74±6,08) % відповідно; p<0,01 (табл. 3.8).

Кількість дітей, стан яких при народженні оцінений як задовільний, у першій групі була достовірно меншою, ніж у контрольній – 36 (78,26±6,08) % проти 29 (96,67±3,12) % відповідно (p<0,01); порівняно з другою групою спостерігалася тенденція до їх меншої кількості – 36 (78,26±6,08) % проти 25 (92,59±4,94) %; 0,05<p<0,1. На 5 хвилині життя всі діти (100 %) з обстежуваних груп були оцінені в 7–10 балів за шкалою Апгар (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Розподіл дітей із врахуванням оцінки за шкалою Апгар

Сума балів	Хвилини	Перша група (n=46)	Друга група (n=27)	Група контролю (n=30)
		Абс. ч. (%)	Абс. ч. (%)	Абс. ч. (%)
7–10	1	36 (78,26±6,08)	25 (92,59±4,94)*	29 (96,67±3,12)
	5	46 (100)	27 (100)	30 (100)

Продовження табл. 3.8

4-6	1	10 (21,74±6,08)	2 (7,41±4,94)*	1 (3,33±3,12)
	5	-	-	-
0-3	1	-	-	-
	5	-	-	-

Примітки: 1) * – різниця між показниками першої та другої груп ($0,05 < p < 0,1$); 2) – різниця між показниками першої та контрольної груп ($p < 0,01$).

У пологовому залі 43 (93,48±3,64) % дитини з першої групи, всі немовлята другої і 29 (96,67±3,12) % контрольної мали перший контакт «шкіра до шкіри» та були прикладені до грудей матері впродовж 1–2 доби ($p > 0,05$).

19 (41,30±7,26) % новонароджених із першої групи та 13 (48,15±9,56) % немовлят із другої групи у ранньому неонатальному періоді потребували додаткового обстеження з приводу значної жовтяниці ($p > 0,05$), при цьому 4 (8,70±4,16) % дітей першої групи та 5 (18,52±7,41) % новонароджених другої групи отримали курс фототерапії; $p > 0,05$. У групі контролю 2 (6,67±4,44) % дитини отримували фототерапію ($p > 0,05$).

Профілактичні щеплення від гепатиту В проводились у пологовому будинку 15 (32,61±6,91) % немовлятам першої групи та 7 (25,93±8,37) % новонародженим другої групи; $p > 0,05$. На момент госпіталізації середній показник ЗБС у дітей першої групи, щеплених від гепатиту В, становив (170,13±12,96) мкмоль/л, у нещеплених – (189,84±8,03) мкмоль/л ($p > 0,05$), у другій групі – (327,86±16,54) мкмоль/л у вакцинованих новонароджених і (366,25±22,40) мкмоль/л у невакцинованих дітей ($p > 0,05$). Як видно з вищенаведених даних, і в першій, і в другій групі показники загального білірубіну сироватки крові у вакцинованих і невакцинованих дітей суттєво не відрізняються, тобто вакцинація проти гепатиту В не впливає на рівень ЗБС у немовлят із пролонгованою жовтяницею.

Аналізуючи вплив профілактичного щеплення проти гепатиту В на пролонгацію перебігу неонатальної жовтяниці, нами не було виявлено достовірних відмінностей у тривалості гіпербілірубінемії між вакцинованими та невакцинованими немовлятами в обох групах. Так, середня тривалість жовтяниці у першій групі була ($1,92 \pm 0,22$) міс. у щеплених дітей і ($1,75 \pm 0,19$) міс. – у нещеплених ($p > 0,05$), у другій групі – ($1,66 \pm 0,12$) міс. у вакцинованих дітей проти ($1,62 \pm 0,09$) міс. у невакцинованих ($p > 0,05$).

Вивчення материнського анамнезу за групами також дозволило встановити певні особливості. Середній вік матерів у першій групі становив ($26,91 \pm 0,94$) року, у другій – ($26,69 \pm 0,74$) року, у контрольній – ($24,22 \pm 1,27$) року; ($p > 0,05$). Аналіз вікової структури виявив, що у віці старше 25 років була переважна більшість жінок першої групи – 32 ($69,57 \pm 6,78$) %, майже половина другої групи – 13 ($48,15 \pm 9,56$) % ($0,05 < p < 0,1$) та 7 ($23,33 \pm 7,66$) % матерів контрольної групи ($p_{\text{контр.} - 1, 2} < 0,05$).

Аналіз стану здоров'я жінок, які народили дітей, залучених у дослідження, показав, що супутню соматичну патологію (анемія I ст., пієлонефрит, хронічний холецистит, пневмонія, міопія, НЦД за гіпертонічним типом, ендокринопатія, TORCH-інфекція, антифосфоліпідний синдром) під час вагітності діагностовано у 10 ($21,74 \pm 6,08$) % матерів із першої групи та у 2 ($7,41 \pm 4,94$) % жінок із другої групи; $0,05 < p < 0,1$. ЗБС у дітей першої групи, народжених матерями з екстрагенітальною патологією, становив ($175,89 \pm 16,93$) мкмоль/л, а у немовлят, народжених здоровими матерями, – ($180,17 \pm 8,68$) мкмоль/л ($p > 0,05$); у немовлят другої групи – ($336,00 \pm 72,00$) мкмоль/л проти ($348,14 \pm 23,46$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Аналіз перебігу вагітності виявив, що у 7 ($15,22 \pm 5,30$) % жінок із першої групи і в 6 ($22,22 \pm 7,94$) % жінок із другої групи вагітність була з ускладненнями ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз не виявив істотних відмінностей у спектрі та частоті ускладнень у перебігу вагітностей між першою та другою групами; $p > 0,05$. Встановлено, що в разі ускладненого перебігу вагітності у немовлят першої групи простежувалася тенденція до вищого рівня ЗБС – ($211,67 \pm 16,66$) мкмоль/л проти ($180,17 \pm 8,68$) мкмоль/л у випадку відсутнос-

ті екстрагенітальної та акушерської патології ($0,05 < p < 0,1$). У немовлят другої групи зв'язку між ускладненим перебігом вагітності й рівнем сироваткового білірубіну виявлено не було – рівень ЗБС склав ($348,67 \pm 22,77$) мкмоль/л при ускладненій вагітності та ($348,14 \pm 23,46$) мкмоль/л у випадку нормального перебігу вагітності; $p > 0,05$.

Поєднання екстрагенітальної та акушерської патології спостерігалось у 3 ($6,52 \pm 3,64$) % жінок першої групи та у 2 ($7,41 \pm 4,94$) % другої; $p > 0,05$. У дітей першої групи, народжених жінками з поєднанням екстрагенітальної та акушерської патології, ЗБС істотно не різнився від рівня ЗБС у дітей, народжених здоровими жінками, і склав ($204,33 \pm 38,70$) мкмоль/л та ($180,17 \pm 8,68$) відповідно ($p > 0,05$). У дітей другої групи, народжених матерями, в перебігу вагітності яких спостерігалась різноманітна екстрагенітальна та акушерська патологія, рівень ЗБС був достовірно вищим, ніж у дітей, народжених здоровими жінками, і становив ($517,50 \pm 67,49$) мкмоль/л проти ($348,14 \pm 23,46$) мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Під час вагітності на ГРВІ перехворіли 16 ($34,78 \pm 7,02$) % жінок першої групи та 14 ($51,85 \pm 9,56$) % жінок другої; $p > 0,05$. ЗБС у дітей першої групи, матері яких під час вагітності перехворіли на ГРВІ, склав ($193,78 \pm 11,33$) мкмоль/л, у дітей, матері яких не хворіли на ГРВІ, – ($178,88 \pm 9,21$) мкмоль/л ($p > 0,05$); у немовлят другої групи цей показник склав ($360,54 \pm 25,62$) мкмоль/л та ($358,54 \pm 25,06$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз виявив тенденцію до більшої кількості кесаревих розтинів у першій групі порівняно з другою групою – 18 ($39,13 \pm 7,20$) % проти 5 ($18,52 \pm 7,41$) % відповідно ($0,05 < p < 0,1$). ЗБС у дітей першої групи, матерям яких проводився кесарів розтин, становив ($197,77 \pm 13,53$) мкмоль/л проти ($201,88 \pm 9,02$) мкмоль/л за фізіологічного перебігу пологів ($p > 0,05$); у немовлят другої групи цей показник склав ($328,86 \pm 24,38$) мкмоль/л та ($364,81 \pm 21,29$) мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Аналіз перебігу фізіологічних пологів у матерів дітей груп спостереження виявив певні особливості (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Особливості перебігу пологів у матерів немовлят
із груп спостереження**

Перебіг пологів	Перша група (n=46)		Друга група (n=27)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Затяжні пологи	2	(4,35±3,01)	1	(3,70±3,49)
Тривалий безводний період	4	(8,70±4,16)	-	-
Родопідсилення	18	(39,13±7,2)	16	(59,26±9,40)*
Вакуумекстракція плода	-	-	1	(3,70±3,49)
Передчасний розрив плодових оболонок	-	-	2	(7,41±4,94)
Асиметричне вставлення голівки	1	(2,17±2,15)	-	-

*Примітка: * – відмінність між показниками першої та другої груп (0,05<p<0,1).*

Із наведених у таблиці 3.9 даних видно, що статистично значущим є родопідсилення. Родопідсилення проводилося 18 (39,13±7,20) % матерям першої групи та 16 (59,26±9,40) % жінкам другої групи (0,05<p<0,1).

ЗБС у немовлят першої групи, матерям яких проводилося родопідсилення, становив (198,33±13,47) мкмоль/л проти (201,83±11,69) мкмоль/л у разі самовільного перебігу пологів (p>0,05), у немовлят другої групи цей показник склав (377,27±26,46) мкмоль/л і (333,67±32,37) мкмоль/л відповідно (p>0,05). Тривалість жовтяниці у цих дітей практично не відрізнялася і склала у першій групі (1,93±0,22) міс. і (1,83±0,21) міс. відповідно та (1,67±0,12) міс. і (1,5±0,99) міс. – у другій (p>0,05).

У післяпологовому періоді ручна ревзія порожнини матки проводилася лише одній жінці з другої групи.

Таким чином, кількість немовлят, котрі перебували на грудному вигодовуванні, у групі дітей із ПКЖ була достовірно більшою

порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Загальний стан більшості дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею при надходженні до лікарні характеризувався як середньотяжкий ($p < 0,01$).

У немовлят із ПКЖ достовірно частіше, ніж у дітей групи контролю, діагностувалася супутня патологія ($p < 0,001$), яка за даними низки авторів сприяє підвищенню рівня білірубіну внаслідок надлишкового його утворення чи інгібування процесів кон'югації та екскреції, а також може бути фактором, що пролонгує перебіг фізіологічної кон'югаційної жовтяниці.

У структурі супутньої патології статистично значущими були гіпоксичні ураження ЦНС і функціональні порушення ШКТ. Гіпоксичні ураження ЦНС діагностовано у більшості немовлят із ПКЖ – $(64,39 \pm 5,60) \%$. В умовах гіпоксії затримується дозрівання глюкуронілтрансферазної системи, настає дисоціація комплексу білірубін-альбумін, а також виникає дисфункція вегетативної нервової системи, яка призводить до дисбалансу в роботі сфінктерів біліарного тракту та підвищення тону гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів, унаслідок чого виведення білірубіну в просвіт кишечника уповільнюється.

Кількість дітей із гіпоксичним ураженням ЦНС у першій і другій групах істотно не різнилась, однак гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та синдром рухових порушень достовірно частіше траплявся у немовлят першої групи ($p < 0,05$). Тенденція до більш частого виявлення ураження ЦНС змішаного генезу також спостерігалась у дітей першої групи ($0,05 < p < 0,1$). Зв'язку між гіпоксичним ураженням ЦНС і рівнем сироваткового білірубіну та тривалістю гіпербілірубінемії в обстежених групах виявлено не було ($p > 0,05$).

У дітей із ПКЖ порівняно зі здоровими немовлятами достовірно частіше траплялися клінічні ознаки функціональних порушень ШКТ (зригування, метеоризм, рідке випорожнення, закрепи чи збільшення частоти дефекації); $p < 0,001$. Порівняльний аналіз дозволив встановити, що у першій групі обстежених дітей спостерігалася тенденція до більшої кількості дітей зі зригуваннями, ніж у другій групі, а у дітей першої групи зі зригуваннями – тенден-

ція до вищого рівня білірубину порівняно з немовлятами без зригувань. У немовлят першої групи з рідкими випорожненнями та патологічними домішками (слиз, зелень) простежувалася тенденція до більш вищого рівня сироваткового білірубину, ніж у дітей із нормальними випорожненнями ($0,05 < p < 0,1$).

Мікробний пейзаж кишківника у дітей із ПКЖ характеризувався зниженням кількості кишкової палички ($p < 0,01$), наявністю кишкової палички зі зміненими властивостями ($> 10\%$), збільшенням кількості питомої ваги ентеробактеру ($p < 0,04$) та клебсієли, а також асоціаціями кількох видів УПМ; $p < 0,001$.

Порушення у мікробіоценозі кишківника у дітей із ПКЖ були більш глибокими порівняно з дітьми контрольної групи – кишковий дисбактеріоз III ст. у немовлят із ПКЖ траплявся достовірно частіше, ніж у дітей групи контролю; $p < 0,02$. Достовірних відмінностей між групами за глибиною дисбіотичних порушень кишечника виявлено не було; $p > 0,05$.

На момент поступлення майже у третини дітей із пролонгованою кон'югаційною гіпербілірубінемією було діагностовано недостатню масу тіла, зумовлену гіпогалактією матері і/або млявим смоктанням дитини. Неадекватне вигодовування та, як наслідок, недостатня маса тіла, достовірно частіше спостерігалися у немовлят другої групи ($p < 0,01$). Рівень сироваткового білірубину в дітей другої групи з неадекватним вигодовуванням був достовірно вищим, ніж у дітей із нормальним харчуванням ($p < 0,01$). У випадку недостатньої кількості молока знижується моторика травного тракту і, як наслідок, підсилюється кишково-печінкова циркуляція білірубину. З іншого боку, внаслідок дегідратації та гіпоглікемії знижується активність глюкуронілтрансферазної системи і стійкість альбуміно-білірубінового комплексу.

Збільшення вилочкової залози достовірно частіше діагностувалось у немовлят другої групи ($p < 0,05$), проте зв'язку з рівнем ЗБС в обстежених групах виявлено не було ($p > 0,05$).

У групі дітей із ПКЖ порівняно з групою контролю кількість дітей, оцінених при народженні в 4–6 балів, була достовірно більшою ($p < 0,05$). Погруповий аналіз встановив у першій групі тенденцію до збільшення кількості таких дітей порівняно з другою

групою ($0,05 < p < 0,1$) та достовірне збільшення – порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

Нами також не було виявлено впливу вакцинації проти вірусного гепатиту В на ймовірність виникнення затяжного перебігу кон'югаційної жовтяниці, а також на рівень сироваткового білірубину і тривалість пролонгованої кон'югаційної жовтяниці ($p > 0,05$).

Аналізуючи материнський анамнез, було виявлено, що серед жінок оптимального дітородного віку (до 30 років) у групі дітей із ПКЖ переважна більшість матерів ($(61,64 \pm 5,69) \%$) народили у віці старше 25 років, що достовірно більше відповідно до групи контролю; $p < 0,001$.

Матері дітей із ПКЖ під час вагітності достовірно частіше хворіли на ГРВІ порівняно з жінками групи контролю; $p < 0,001$.

Аналіз анамнестичних даних дозволив встановити, що переважна більшість дітей із ПКЖ ($63,01 \pm 5,65\%$) народжені жінками, в перебігу вагітності й пологів яких були ускладнення; $p < 0,001$. Однак залежності рівня ЗБС дитини від наявності екстрагенітальної патології у матері виявлено не було; $p > 0,05$. У разі ускладненого перебігу вагітності у немовлят першої групи встановлена тенденція до вищого рівня ЗБС ($0,05 < p < 0,1$); у дітей другої групи рівень ЗБС був суттєво вищим за умови поєднання екстрагенітальної та акушерської патології ($p < 0,05$). Супутня соматична патологія у поєднанні з ускладненим перебігом вагітності виявлялись у жінок обох груп без достовірної різниці ($p > 0,05$).

Ускладнений перебіг пологів достовірно частіше спостерігався у матерів дітей із ПКЖ, ніж у жінок групи контролю; $p < 0,001$. Встановлено, що тенденція до більшої кількості кесаревих розтинів була у матерів першої групи, а родостимуляції – у жінок другої групи ($0,05 < p < 0,1$). У матерів дітей із ПКЖ достовірно частіше порівняно з матерями здорових дітей спостерігалася слабкість пологової діяльності, з приводу якої проводилася родостимуляція окситоцином ($p < 0,001$). Згідно з літературними даними, окситоцин пригнічує дозрівання глюкуронілтрансферазної системи печінки, при введенні його матері безпосередньо діє на плід, а також виділяється з молоком, оскільки циркулює в організмі від декількох днів до декількох тижнів. Проте показник сироваткового білірубін-

ну та тривалість жовтяниці у дітей, матерям яких вводили окситоцин під час пологів, а також у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, суттєво не відрізнявся від рівня білірубіну в немовлят, котрі народилися фізіологічним шляхом ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що пролонгований перебіг кон'югаційної жовтяниці у більшості випадків виникає у дітей на грудному вигодовуванні, у дітей з обтяженим материнським анамнезом, народжених жінками старше 25 років та при наявності преморбідного фону. Факторами ризику розвитку тяжкої гіпербілірубінемії є тимомегалія і недостатня маса тіла, зумовлена неадекватним (неефективним) вигодовуванням. Отримані дані вказують на необхідність ретельного спостереження за немовлятами з фізіологічною жовтяницею після виписки з пологового будинку, особливо при наявності ante- та інтранатальних факторів ризику, а також корекції патологічних станів, які можуть сприяти розвитку тяжкої гіпербілірубінемії та тривалій персистенції білірубіну в організмі дитини. Постійне зростання кількості дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею, яке простежується в останні роки, наявність у літературі даних щодо токсичної дії підвищеної кількості білірубіну на різні органи й системи, а також відсутність ефективних методів лікування вимагає більш детального вивчення зазначеної патології.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ ПРОЛОНГОВАНОЮ КОН'ЮГАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

На сьогодні основним доведеним етіологічним чинником у виникненні пролонгованої жовтяниці немовлят вважається невідповідність між процесами утворення непрямого білірубіну та його виведенням з організму. Деякі дослідження, окрім анатомо-фізіологічних особливостей дітей перших місяців життя та патологічних станів, що пригнічують активність глюкуронілтрансферазної системи печінки, вказують на роль нормального функціонування гепатобіліарної системи немовляти – пасажу жовчі та регенерації (або обміну) печінкових клітин. Причинами порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи, за даними літератури, можуть бути стани, що супроводжуються розвитком гіпоксії або ішемії гепатобіліарної системи, гіпоперфузії шлунково-кишкового тракту, стійкої гіпоглікемії, метаболічного ацидозу і застійної серцево-судинної недостатності. Крім того, підвищений вміст білірубіну може викликати значні зміни колоїдних властивостей жовчі, підвищення її в'язкості, а також чинити токсичну дію на мембрани гепатоцитів і мітохондрії клітин.

Враховуючи вищеперераховане, дослідження функціонального стану гепатобіліарної системи в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці, на нашу думку, дозволить визначити роль гепатобіліарної системи у виникненні і перебігу ПКЖ та підвищити ефективність лікувальних заходів при зазначеній патології. Водночас відомостей про функціональний стан жовчовивідної системи та печінки у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею вкрай недостатньо.

Для оцінки функціонального стану гепатобіліарної системи обстежуваним немовлятам було проведено біохімічне дослідження крові. Результати біохімічного дослідження крові дітей на момент госпіталізації представлені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Біохімічні показники крові обстежених дітей

Показники	Діти з ПКЖ (n=73)	Група контролю (n=30)
Загальний білірубін сироватки, мкмоль/л	(266,35±12,41)	(26,89±4,35)*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	(251,27±13,20)	(25,10±4,40)*
Прямий білірубін, мкмоль/л	(15,08±1,21)	(1,79±0,44)*
Аланінамінотрансфераза, МО/л	(22,50±1,89)	(10,44±1,20)*
Аспартатамінотрансфераза, МО/л	(51,05±3,37)	(15,00±1,34)*
Тимолова проба, Од	0,09±0,006	0,07±0,008

Примітка: * – різниця достовірна між показниками в групі дітей із ПКЖ і контрольною групою ($p < 0,001$).

Як видно з таблиці 4.1, підвищення рівня загального білірубіну сироватки у дітей із ПКЖ відбувалося завдяки його непрямій фракції; середнє значення непрямого білірубіну склало (251,27±13,20) мкмоль/л. Рівень прямого білірубіну в переважній більшості немовлят (69 (94,52±2,66) %) не перевищував 15 % від рівня ЗБС і становив (15,08±1,21) мкмоль/л.

Показники сироваткових ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), які вважаються основними індикаторами активності патологічного процесу в печінці, мали певні особливості. Так, рівень ферменту АлАТ в обстежених дітей був у межах норми і становив (22,50±1,89) МО/л, однак коливався від 2 МО/л до 63 МО/л (при нормі 5–35 МО/л) і був суттєво вищим, ніж у немовлят групи контролю ((10,44±1,20) МО/л; $p < 0,001$). Підвищена активність АлАТ спостерігалася майже у кожної п'ятої дитини з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею

– у 17 (23,29±4,95) % немовлят. Показник ЗБС у немовлят із нормальним рівнем АЛАТ і підвищеним його вмістом достовірно не відрізнявся і становив (249,65±15,03) мкмоль/л та (219,47±31,38) мкмоль/л відповідно ($p>0,05$).

Рівень ферменту АсАТ у дітей із ПКЖ склав (51,05±3,37) МО/л (вікова норма 5–40 МО/л), що суттєво відрізняється від показника АсАТ у немовлят контрольної групи ((15,00±1,34) МО/л; $p<0,001$), і коливався від 29 МО/л до 98 МО/л. ЗБС у дітей із підвищеною активністю АсАТ становив (164,07±12,70) мкмоль/л, у немовлят із рівнем АсАТ, що відповідає віковим нормативам, – (160,61±20,64) мкмоль/л; ($p>0,05$).

Підвищення активності амінотрансфераз, за даними літератури, виникає внаслідок порушення структури клітин печінки, передусім гепатоцитів, що у дітей із ПКЖ, можливо, зумовлено токсичною дією білірубіну на гепатоцити немовляти чи впливом патологічних факторів перинатального періоду.

Порівняльний аналіз біохімічних показників крові в першій та другій групах виявив певні особливості (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Біохімічні показники крові дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею

Показники	Перша група (n=46)	Друга група (n=27)
Загальний білірубін сироватки, мкмоль/л	(183,41±6,61)	(349,30±17,21)*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	(174,06±7,12)	(328,48±22,47)*
Прямий білірубін, мкмоль/л	(9,37±1,47)	(20,82±1,95)*
Аланінамінотрансфераза, МО/л	(26,83±2,23)	(14,17±2,71)*
Тимолова проба, Од	0,08±0,01	0,10±0,05

Примітка: * – різниця достовірна між показниками першої і другої груп ($p<0,001$).

Як видно з таблиці 4.2, підвищення рівня загального білірубіну в обох групах дітей відбувалося завдяки його непрямій фракції;

середнє значення цього показника в першій групі спостереження склало $(174,06 \pm 7,12)$ мкмоль/л, у другій – $(328,48 \pm 22,47)$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Середній показник прямого білірубіну не перевищував 15 % від рівня ЗБС в обох групах і становив $(9,37 \pm 1,47)$ мкмоль/л у першій групі та $(20,82 \pm 1,95)$ мкмоль/л – у другій ($p < 0,001$); підвищення його рівня вище 15 % було лише у 4 $(8,70 \pm 4,16)$ % дітей першої групи, середнє значення ПБ у цих дітей склало $(31,75 \pm 4,09)$ мкмоль/л.

Активність ферменту АлАТ у першій і другій групах була у межах норми і становила $(26,83 \pm 2,23)$ МО/л і $(14,17 \pm 2,71)$ МО/л відповідно; $p < 0,001$. Однак коливалася від 4 МО/л до 63 МО/л у першій групі та від 2 МО/л до 44 МО/л – у другій групі спостереження. Підвищені його значення спостерігалися у 13 $(28,26 \pm 6,64)$ % немовлят першої групи та у 4 $(14,81 \pm 6,76)$ % – другої; $p > 0,05$.

Рівень загального білірубіну сироватки у дітей із нормальним рівнем АлАТ і підвищеним його вмістом у другій групі достовірно не відрізнявся і становив $(349,06 \pm 17,61)$ мкмоль/л та $(436 \pm 79,19)$ мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$); у першій групі – $(199,97 \pm 7,88)$ мкмоль/л проти $(161,61 \pm 10,62)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Загалом підвищені рівні сироваткових трансаміназ і прямого білірубіну виявлено майже у кожній третій дитини з пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці (29 $(39,73 \pm 5,73)$ %), що вказує на залучення в патологічний процес паренхіми печінки і вимагає поглибленого вивчення функціонального стану гепатобілярної системи у цих дітей.

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки та біліарного тракту було проведено всім хворим. Ехографічно визначено розміри печінки, стан паренхіми печінки, жовчного міхура та жовчних протоків, наявність або відсутність явищ судинних змін. Це дослідження є практично єдиним інструментальним методом обстеження ГБС, що можливо використовувати у новонароджених і немовлят раннього віку. Перевагами УЗД є неінвазивність, безпека, висока специфічність (99 %), відсутність спеціальної підготовки досліджуваного, швидкість отримання результатів, можливість оцінки структури та функції органів, отримання об'ємної уяви про них. Для оцінки моторної функції жовчно-

го мішура та жовчовивідних шляхів застосували динамічну ультразвукову холецистографію (УЗХГ) із харчовою стимуляцією жовчовиділення.

Результати УЗД гепатобіліарної системи засвідчили, що у більшості немовлят (39 (53,43±5,84) %) із пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці були виявлені відхилення у вигляді збільшення передньо-заднього розміру (ПЗР) печінки і підвищення ехогенності її паренхіми, що, на нашу думку, відображає підвищене навантаження на печінку внаслідок більшої кількості білірубіну, який підлягає виведенню, та його тривалої персистенції в організмі дитини.

Результати ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Результати ультразвукового дослідження печінки у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею

Ознака	Кількість дітей із ПКЖ (n=73)	
	Абс.	%
Збільшення ПЗР печінки	16	21,92±4,84
Гіперехогенність паренхіми печінки	11	15,07±4,19
Гіперехогенність і збільшення ПЗР	12	16,44±4,34
Вікова норма	34	46,58±5,84

Із таблиці 4.3 видно, що збільшення ПЗР печінки діагностовано у 16 (21,92±4,84) % немовлят із ПКЖ. Порівняльний аналіз не виявив різниці між показниками ЗБС у дітей зі збільшеними та з нормальними розмірами печінки – (264,81±26,71) мкмоль/л проти (241,15±15,09) мкмоль/л відповідно; $p > 0,05$. У дітей зі збільшенням передньо-заднього розміру печінки встановлено достовірно нижчий рівень АлАТ порівняно з немовлятами, розміри печінки яких відповідали віковим нормативам, – (15,70±2,96) МО/л та (25,40±2,56) МО/л відповідно; $p < 0,05$.

За даними літератури, ехогенність паренхіми печінки у здорової дитини середня. Підвищення ехогенності паренхіми печінки було виявлено у 11 ($15,07 \pm 4,19$) % немовлят із ПКЖ; рівень ЗБС у них склав ($197,23 \pm 32,57$) мкмоль/л, у дітей із середньою ехогенністю паренхіми печінки – ($258,73 \pm 13,95$) мкмоль/л ($0,05 < p < 0,1$). Активність ферменту АлАТ у немовлят із підвищеною ехогенністю паренхіми печінки була достовірно вищою, ніж у дітей із незміненою паренхімою печінки – ($33,60 \pm 2,33$) МО/л проти ($19,96 \pm 2,37$) МО/л відповідно; $p < 0,01$. Активність ферменту АсАТ у групі дітей із гіперехогенністю паренхіми печінки і в групі дітей із середньою її ехогенністю перевищувала вікові нормативи і становила ($47,14 \pm 1,53$) МО/л та ($55,60 \pm 6,42$) МО/л; $p > 0,05$. Підвищені рівні трансаміназ при підвищеній ехогенності печінкової паренхіми підтверджують залучення гепатобіліарної системи до патологічного процесу.

Поєднання підвищеної ехогенності паренхіми печінки та збільшення її передньо-заднього розміру спостерігалось у 12 ($16,44 \pm 4,34$) % дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. Порівняльний аналіз не виявив різниці у показниках ЗБС та активності сироваткових ферментів (АлАТ і АсАТ) у дітей зі збільшенням ПЗР печінки і гіперехогенністю її паренхіми порівняно з групою дітей із нормальними розмірами та середньою ехогенністю паренхіми печінки. Так, рівень сироваткового білірубіну становив ($251,79 \pm 38,83$) мкмоль/л і ($255,78 \pm 16,45$) відповідно ($p > 0,05$); активність АлАТ – ($21,18 \pm 4,84$) МО/л і ($22,6 \pm 3,23$) МО/л відповідно ($p > 0,05$); активність АсАТ – ($43,25 \pm 7,71$) МО/л і ($55,6 \pm 6,42$) МО/л відповідно ($p > 0,05$).

У 6 ($8,22 \pm 3,21$) % немовлят із жовтяницею діагностовано деформацію жовчного міхура, у 4 із них дана патологія супроводжувалася збільшенням передньо-заднього розміру печінки і/або гіперехогенністю паренхіми печінки.

Порівняльний аналіз не виявив різниці між першою та другою групою обстежених дітей за частотою виявлених змін при ультразвуковому дослідженні печінки; $p > 0,05$ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Результати ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи
у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею**

Ознака	Кількість дітей у групах (n=73)				p
	Перша (n=46)		Друга (n=27)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Збільшення ПЗР печінки	8	17,39±5,59	8	29,63±8,73	>0,05
Гіперехогенність паренхіми печінки	8	17,39±5,59	3	11,10±5,96	>0,05
Гіперехогенність і збільшення ПЗР	9	19,57±5,85	3	11,10±5,96	>0,05
Відповідає віковим нормативам	20	43,48±7,31	14	51,85±9,56	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як видно з таблиці 4.4, лише збільшення її передньо-заднього розміру виявлено у 8 (17,39±5,59) % дітей першої групи та у 8 (29,63±8,73) % немовлят другої групи; $p>0,05$. Рівень ЗБС у дітей зі збільшеними і нормальними розмірами печінки в обох групах суттєво не відрізнявся і становив відповідно (192,50±12,94) мкмоль/л проти (178,01±9,41) мкмоль/л у першій групі та (337,13±37,38) мкмоль/л проти (351,63±15,39) мкмоль/л у другій обстежуваній групі ($p>0,05$). Активність ферменту АлАТ у немовлят першої групи зі збільшеною печінкою становила (17,80±3,13) МО/л, у дітей із розмірами, що відповідають віковим нормативам, – (29,86±2,84) МО/л ($p<0,05$), у дітей другої групи – (14,08±4,73) МО/л та (15,27±3,97) МО/л відповідно ($p>0,05$).

Гіперехогенність паренхіми печінки діагностовано у 8 (17,39±5,59) % немовлят першої групи та у 3 (11,10±5,96) % дітей другої групи; $p>0,05$ (табл. 4.4). Рівень ЗБС у немовлят із підвищеною ехогенністю паренхіми печінки у дітей другої групи істотно не відрізнявся від показника ЗБС у дітей із незміненою паренхімою і склав (349,33±35,33) мкмоль/л проти (346,43±17,5) мкмоль/л

відповідно; $p > 0,05$. Рівень сироваткового білірубіну у немовлят першої групи з гіперехогенною печінкою був достовірно нижчим, ніж у дітей з середньою ехогенністю печінкової тканини, і становив $(140,19 \pm 15,66)$ мкмоль/л проти $(192,96 \pm 7,85)$ мкмоль/л відповідно; $p < 0,05$. Активність АлАТ у немовлят першої групи, у яких при ультразвуковому дослідженні печінки діагностовано підвищення ехогенності її паренхіми, була достовірно вища, ніж у дітей із середньою ехогенністю, і становила $(34,63 \pm 1,57)$ МО/л проти $(25,06 \pm 3,19)$ МО/л відповідно ($p < 0,05$). Рівень АлАТ у немовлят другої групи з гіперехогенною та незміненою паренхімою печінки склав $(29,50 \pm 5,43)$ МО/л та $(13,06 \pm 2,84)$ МО/л відповідно; $p > 0,05$.

Збільшення передньо-заднього розміру та гіперехогенність паренхіми печінки діагностовано у 9 $(19,57 \pm 5,85)$ % дітей першої групи та у 3 $(11,11 \pm 5,96)$ % немовлят другої групи; $p > 0,05$ (табл. 4.4). Рівень ЗБС у дітей обох груп із зазначеними ознаками та у дітей із незміненою печінкою істотно не відрізнявся і становив $(190,50 \pm 17,71)$ мкмоль/л та $(193,15 \pm 9,89)$ мкмоль/л відповідно у першій групі і $(435,67 \pm 82,85)$ мкмоль/л та $(352,15 \pm 17,78)$ мкмоль/л відповідно у другій групі; $p > 0,05$. Рівень АлАТ у немовлят першої та другої груп із підвищеною ехогенністю паренхіми і збільшеною печінкою та у дітей із показниками УЗД, що відповідають віковій нормі, не відрізнявся і становив у першій групі $(15,31 \pm 2,44)$ МО/л і $(17,22 \pm 3,20)$ МО/л відповідно ($p > 0,05$), у другій – $(10,8 \pm 0,54)$ МО/л та $(12,13 \pm 3,59)$ МО/л відповідно ($p > 0,05$).

Деформація жовчного міхура діагностована у 4 $(8,70 \pm 4,16)$ % дітей першої групи та у 2 $(7,41 \pm 4,94)$ % немовлят другої групи; $p > 0,05$. Рівень сироваткового білірубіну в немовлят із нормальним і деформованим жовчним міхуром суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$).

У літературі ми не знайшли відомостей про стан моторної функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у дітей перших місяців життя з пролонгованими кон'югаційними гіпербілірубеміями. Найбільш інформативним методом діагностики біліарних дисфункцій вважається динамічна ультразвукова холецистографія із харчовою або медикаментозною стимуляцією жовчовиділення.

Робота біліарного тракту у відповідь на харчовий подразник складається із декількох фаз. Перша фаза (іноді може бути відсут-

ньою) – скорочення шийки жовчного міхура (тривалість 1–3 хвилини). Друга фаза (також іноді може бути відсутньою) – зменшення м'язової активності жовчного міхура, розширення його тіла та шийки завдяки надходженню жовчі з печінки, сфінктер Одді (СФО) закритий (тривалість 3–6 хвилини). Третя фаза (латентна): СФО відкривається, і в дванадцятипалу кишку потрапляє жовч із загальної жовчної протоки (тривалість – від декількох секунд до 10 хвилини). Четверта фаза – евакуація жовчі з жовчного міхура, під час якої відбувається декілька фаз скорочення та розслаблення (тривалість від 20 до 50 хвилини). П'ята фаза – згасання скорочувальної моторики жовчного міхура, вихід у дванадцятипалу кишку печінкової жовчі з одночасним заповненням жовчного міхура та збільшенням його розмірів.

У ході роботи початкове УЗД проводили натщесерце (через 3–4 години після останнього годування). Потім вимірювали розміри жовчного міхура (його довжину та ширину). Об'єм жовчного міхура розраховували за такою формулою:

$$V=0,523 \times L \times D^2,$$

де V – об'єм жовчного міхура, L – довжина, а D – ширина в найширшій частині.

За даними А. В. Мазурина, А. М. Запрудного, об'єм жовчного міхура у дітей 1–5 місяців становить 3,2 см³. У результаті обстеження здорових дітей віком від 1 до 3 місяців нами виявлено, що об'єм жовчного міхура в них становив у середньому (1,70±0,14) см³, що, на нашу думку, можна пояснити особливостями режиму харчування дітей протягом перших місяців життя: часті годування з невеликими інтервалами між прийомами їжі сприяють частому скороченню жовчного міхура й регулярному виділенню жовчі.

Згідно зі стандартною методикою проведення цього дослідження, на другому етапі проводиться харчова чи медикаментозна стимуляція жовчовиділення з наступним вимірюванням об'єму жовчного міхура в динаміці: спочатку – кожну хвилину до моменту максимального збільшення жовчного міхура, а з моменту зменшення його об'єму – кожні 8–10 хв. до максимального його скорочення.

Динамічна УЗХГ із харчовою стимуляцією жовчовиділення дозволила виявити деякі особливості моторики біліарного тракту у здорових дітей перших місяців життя:

1) відсутність латентної фази (на відміну від дітей старшого віку, у яких після прийому жовчогінного подразника в перші хвилини відбувається збільшення розміру жовчного міхура, у немовлят із перших хвилин дослідження починається його скорочення);

2) тривалість фази скорочення жовчного міхура у немовлят менша, ніж у старших дітей (максимальне його скорочення відбувається на 15–25-й хвилині після стимуляції жовчовиділення);

3) ступінь скорочення жовчного міхура у здорових немовлят дещо більший, ніж у дітей старшого віку (об'єм його зменшується в середньому на $(62,3 \pm 3,5) \%$);

4) у них також швидше починається 5-а фаза (збільшення розмірів жовчного міхура починається на 30-й хвилині, а на 40–50-й хвилині він досягає початкового розміру).

Відмінності в моториці біліарного тракту в немовлят можна пояснити як фізіологічними віковими особливостями жовчовиділення і стану вегетативної нервової системи (симпатикотонія), так і особливостями реагування гепатобіліарної системи у дітей раннього віку на жовчогінний подразник. Тому процедура проведення динамічної УЗХГ у немовлят була дещо спрощена: після харчової стимуляції жовчовиділення не проводилось вимірювання об'єму жовчного міхура кожную хвилину до початку скорочення, а починали з 10-ї хвилини (через відсутність латентної фази) і повторювали кожні 5 хвилин, враховуючи більш швидку зміну фаз, ніж у старших дітей.

Нормальним для немовлят вважається зменшення об'єму жовчного міхура у відповідь на харчовий подразник у діапазоні від 50 % до 70 %. Ознакою гіпомоторної дискінезії є скорочення жовчного міхура менше ніж на 50 %, гіпермоторної дискінезії – більше ніж на 70 %.

Ультразвукова динамічна холецистографія з харчовою стимуляцією жовчовиділення дозволила виявити функціональні розлади жовчного міхура у 27 $(67,50 \pm 7,41) \%$ дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею, переважно за гіпотонічним типом

(16 (59,26±9,40) %). Результати УЗХГ в обстежених дітей представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Результати динамічної ультразвукової холецистографії

Показник		Діти з ПКЖ (n=40)	Здорові діти (n=15)	p
Об'єм жовчного міхура натще, см ³		0,94±0,05	1,70±0,14	<0,01
Скорочення жовчного міхура	тривалість, хв.	10–20	30	
	об'єм скорочення, %	38,6±4,8	62,3±3,5	<0,01
Відновлення початкового розміру жовчного міхура на 40 хв., %		35,00±7,54	86,67±8,72	<0,001

Примітка: p – критерій достовірності.

Як видно з таблиці 4.5, об'єм жовчного міхура натщесерце у дітей із пролонгованою кон'югаційною гіпербілірубінемією становив (0,94±0,05) см³, у здорових дітей – (1,70±0,14) см³; (p<0,01), що вказує на перебування жовчного міхура у дітей із жовтяницею в частково скороченому стані. При цьому в 25 (62,50±7,65) % немовлят із ПКЖ об'єм жовчного міхура натщесерце становив ≤1,0 см³, а у 7 (17,50±6,01) % – ≤0,5 см³.

Після харчової стимуляції жовчовиділення як у дітей із жовтяницею, так і у здорових немовлят відбувалося скорочення жовчного міхура. Зокрема, у здорових дітей скорочення відбувалося протягом 30 хвилин (у середньому на (62,3±3,5) %), а у немовлят із пролонгованою жовтяницею – протягом 10–20 хвилин (у середньому на (38,6±4,8) %); p<0,01 (табл. 4.5). Скорочення жовчного міхура менше ніж на 50 % на 10–20 хвилині дослідження, за даними літератури, вказує на гіпомоторну дисфункцію жовчного міхура і/або спазм жовчних протоків.

Відновлення початкового розміру жовчного міхура на 40-й хвилині дослідження було встановлено у 13 (86,67±8,72) % здорових дітей і у 14 (35,00±7,54) % немовлят із жовтяницею (p<0,001). У 6 (15,00±5,65) % дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею на 30–40 хв. після харчової стимуляції жовчовиділення зафік-

совано надмірне збільшення розмірів міхура (у 1,4–2 рази проти початкового показника). Отже, результати проведеного динамічного УЗД у дітей із пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці свідчать про порушення моторної функції жовчного міхура у 27 ($67,50 \pm 7,41$) % немовлят, переважно за гіпотонічним типом (16 ($59,26 \pm 9,40$) %).

Таким чином, дослідження функціонального стану гепатобілярної системи у немовлят із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею виявило, що в усіх дітей при біохімічному дослідженні крові встановлено підвищення рівня загального білірубіну за рахунок його непрямой фракції. Майже у кожній третій дитині з пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці ($39,73 \pm 5,73$) % виявлено підвищені рівні сироваткових трансамінз і прямого білірубіну, що вказує на залучення в патологічний процес паренхіми печінки і вимагає поглибленого вивчення функціонального стану гепатобілярної системи у цих дітей.

За даними ультразвукового дослідження гепатобілярної системи органічної патології не було виявлено. У більшості немовлят із пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці ($53,43 \pm 5,84$) % при УЗД печінки були виявлені відхилення у вигляді збільшення передньо-заднього розміру печінки та підвищення ехогенності паренхіми печінки. Активність ферменту АлАТ у немовлят із підвищеною ехогенністю паренхіми печінки була достовірно вищою, ніж у дітей із незміненою паренхімою печінки; $p < 0,01$. Виявлені відхилення, на нашу думку, відображають підвищене навантаження на печінку внаслідок більшої кількості білірубіну, який підлягає виведенню, та його тривалої персистенції в організмі дитини. Не виключена і токсична дія білірубіну на гепатоцити з наступним їх некрозом чи активацією фібротичних процесів шляхом стимулювання зірчастих клітин печінки.

Динамічне ультразвукове дослідження жовчного міхура з харчовою стимуляцією жовчовиділення виявило у ($67,50 \pm 7,41$) % дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею функціональні розлади жовчного міхура, переважно за гіпотонічним типом ($59,26 \pm 9,40$) %. У дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею встановлено достовірне зменшення об'єму жовчного міху-

ра порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,01$), що вказує на перебування жовчного міхура в частково скороченому стані. Скорочення жовчного міхура після харчової стимуляції жовчовиділення у немовлят із затяжною жовтяницею було менш інтенсивним та менш тривалим, ніж у здорових дітей; відновлення початкових розмірів жовчного міхура у дітей із гіпербілірубінемією відбувалося із затримкою, до того ж у $(15,00 \pm 5,65)$ % дітей із пролонгованою жовтяницею через 30–40 хвилин після харчової стимуляції жовчовиділення, навпаки, спостерігалось надмірне збільшення розмірів міхура порівняно з початковими даними. Виявлені зміни вказують на гіпомоторну дисфункцію жовчного міхура і/або спазм жовчних протоків у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею та підтверджують роль дисфункції жовчовивідних шляхів у перебігу цієї патології, що обґрунтовує застосування в комплексній терапії жовчогінних засобів.

Діагностовані порушення в роботі гепатобіліарної системи у дітей із пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці, на наш погляд, впливають на перебіг і тривалість захворювання та можуть бути передумовою для виникнення патології гепатобіліарної системи у більш старшому віці, що і визначає необхідність диспансеризації дітей із перенесеною тривалою непрямою гіпербілірубінемією і поглибленого вивчення патогенетичних механізмів зазначеної патології з метою підвищення ефективності терапевтичних заходів.

ЦИТОКІНОВІ МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ІЗ ПРОЛОНГОВАНОЮ КОН'ЮГАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Здатність печінки після її пошкодження будь-якої етіології підтримувати сталість структури і функції, а також регулювати свій ріст і масу пов'язана з притаманними для гепатоцитів самовідновними властивостями. Функціональний дефіцит, зумовлений загибеллю клітин печінки або зменшенням кількості її тканини, стимулює проліферативні процеси, що, врешті-решт, приводять до відновлення функцій і архітекτονіки печінки. Цей компенсаторний механізм відбувається лише в умовах тонкої координації між гепатоцитами, різними типами непаренхіматозних клітин і компонентами позаклітинного матриксу та регулюється різноманітними факторами, зокрема, цитокінами, які продукуються як самою печінкою, так і позапечінковими тканинами.

Переважає більшість робіт із вивчення цитокінового статусу при патології гепатобіліарної системи стосується їх ролі у фібротичних і регенераторних процесах після резекції фрагмента печінки, при хронічних і гострих дифузних захворюваннях печінки у дорослих, обструкції жовчовивідних шляхів. Встановлено, що після резекції 60–70 % тканини печінки, відбувається її компенсаторна регенерація шляхом мітостатичного поділу клітин, що залишилися, і у дітей цей процес має більш інтенсивний перебіг незалежно від об'єму резекції. Експериментальними й клінічними дослідженнями доведена значимість у регенерації печінкової тканини таких цитокінів, як фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та фактор росту гепатоцита (HGF).

У той же час дослідження з вивчення регенераторних цитокінів при транзиторних холестазах є небагаточисельними. Так, встановлено, що зниження секреції жовчі при транзиторних холеста-

зах, зумовлених септичними станами, бактеріальними, вірусними і токсичними гепатитами, корелює зі зміною концентрації у системі прозапальних цитокінів. Холестатичний ефект цитокінів вважається результатом інгібування генів, які в нормальному стані регулюють печінкове поглинання, метаболізм і біліарну екскрецію жовчних солей і різноманітних органічних аніонів (наприклад, білірубину). Деякими дослідженнями виявлено, що прозапальний цитокін TNF- α залежно від його рівня відіграє важливу роль у депресії цитохрома P450 і зниженні активності глюкуронізації. У літературі є повідомлення про прямий вплив HGF на покращення кон'югації білірубину і транспорту жовчі.

Однак робіт, які б проводилися на етапі транзиторного порушення процесів кон'югації та екскреції саме в періоді новонародженості й визначали рівень і вплив цитокінів у цей період, немає.

Враховуючи дані літератури щодо токсичного впливу білірубину на гепатобіліарну систему при підвищеному його рівні й тривалій персистенції в організмі дитини, а також виявлені нами відхилення у функціональному стані гепатобіліарної системи дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею, обґрунтованим є дослідження цитокінового статусу для визначення стану паренхіми печінки. Згідно з останніми дослідженнями, одними з найбільш перспективних для вивчення цитокінів, що пов'язані з ушкодженням печінки будь-якої етіології, є фактор некрозу пухлини- α і фактор росту гепатоцитів.

Рівень показників TNF- α і HGF визначали у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. Порівняння проводили зі здоровими дітьми грудного віку. Встановлено, що рівень TNF- α у здорових дітей склав $(38,40 \pm 3,48)$ пг/мл, рівень HGF – $(421,00 \pm 21,60)$ пг/мл. Порівняльний аналіз показників цитокінів між групою дітей із ПКЖ і контрольною групою виявив достовірне зниження TNF- α у немовлят із жовтяницею: $(24,21 \pm 4,48)$ пг/мл проти $(38,40 \pm 3,48)$ пг/мл відповідно; $p < 0,05$. Показник HGF у дітей із кон'югаційною жовтяницею відповідав його концентрації у здорових дітей і становив $(456,65 \pm 42,42)$ пг/мл і $(421,00 \pm 21,60)$ пг/мл відповідно; $p > 0,05$ (табл. 5.1)

Таблиця 5.1

Показники TNF- α і HGF у сироватці крові обстежених дітей

Показник	Діти з ПКЖ (n=30)	Група контролю (n=30)	p
TNF- α , пг/мл	24,21 $\pm$ 4,48	38,40 $\pm$ 3,48	<0,05
HGF, пг/мл	456,65 $\pm$ 42,42	421,00 $\pm$ 21,60	>0,05
TNF- α /HGF	0,061 $\pm$ 0,015	0,091 $\pm$ 0,005	0,05<p<0,1

Примітка: p – критерій достовірності.

Відомо, що фактор некрозу пухлини- α , здійснюючи конкуруючу і стимулюючу дію на протилежні ефекти матриці, зумовлені впливом фактора росту гепатоцита, зберігає гепатоцити нормальної печінки в стані «спокою». Будь-яке пошкодження печінки різко змінює баланс реконструкції матриці, і якщо умови сприяють активації, то TNF- α може одночасно посилювати процеси росту. Враховуючи отримані дані, на наш погляд, процес порушення екскреції білірубину при підвищеному внутрішньоклітинному вмісті жовчних кислот може контролюватися зниженням прозапального і проапоптичного цитокіну TNF- α , який є медіатором первинної відповіді на ушкодження клітини, тим самим попереджуючи активацію її мітогенних факторів. Компенсаторне утримання стану «спокою» гепатоциту вірогідно зумовлює захист клітин печінки при функціональних порушеннях її екскреторної функції, викликаних сукупністю патологічних і ятрогенних факторів перинатального періоду, а також морфо-функціональною незрілістю печінки.

Спрямованість патологічного процесу визначається не лише зміною рівня окремих цитокінів, а саме – ступенем розбалансування цитокінової системи. З огляду на це, було доцільним вивчення співвідношення TNF- α /HGF. Виявлено, що у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею цей показник мав тенденцію до зниження порівняно зі здоровими і склав (0,061 $\pm$ 0,015) та (0,091 $\pm$ 0,005) відповідно; 0,05<p<0,1 (табл. 5.1). Виявлена тенденція до зниження показника співвідношення цитокінів TNF- α і HGF

в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці, на наш погляд, підтверджує думку про активацію компенсаторних механізмів функціонування гепатобіліарної системи при цій патології і вказує на необхідність вчасного її лікування.

Проведений аналіз засвідчив, що у дітей із пролонгованою жовтяницею, у біохімічному аналізі яких простежувалася підвищена активність ферменту аланінамінотрансферази, значення TNF- α практично не відрізнялося від його значення у дітей із нормальною активністю трансаміназ – $(22,19 \pm 3,85)$ пг/мл проти $(30,22 \pm 11,42)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$). За даними літератури, рівень TNF- α в сироватці крові при запальних захворюваннях печінки має позитивну кореляцію з концентрацією аланінамінотрансферази, тому ідентичні показники туморнекротизуючого фактора-альфа у дітей із підвищеною та нормальною активністю ферменту АлАТ вказують передусім на відсутність в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці активного запального процесу в печінці.

Рівень фактора росту гепатоцитів у дітей із підвищеними значеннями АлАТ не відрізнявся від його значення у немовлят із нормальною активністю трансаміназ і становив $(490,93 \pm 57,67)$ пг/мл проти $(388,10 \pm 46,52)$ пг/мл відповідно; $p > 0,05$. Показник співвідношення TNF- α і HGF у немовлят із підвищеною активністю трансаміназ практично не відрізнявся від його значення у дітей із рівнем сироваткових ферментів, що відповідають віковим нормативам – $(0,049 \pm 0,013)$ проти $(0,087 \pm 0,019)$ відповідно; $p > 0,05$.

Порівняльний аналіз не виявив особливостей цитокінового статусу залежно від картини ультразвукового дослідження печінки. Так, концентрація TNF- α і HGF у дітей зі збільшеною печінкою відповідала їх значенню у дітей із не збільшеними розмірами печінки (табл. 5.2): рівень TNF- α становив $(23,87 \pm 3,15)$ пг/мл проти $(21,35 \pm 2,47)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$), а HGF – $(426,40 \pm 25,04)$ пг/мл та $(418,69 \pm 19,47)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$). Показник співвідношення цитокінів також не відрізнявся і становив $(0,056 \pm 0,004)$ у дітей зі збільшеним передньо-заднім розміром печінки і $(0,051 \pm 0,003)$ у немовлят із не збільшеною печінкою; $p > 0,05$.

Таблиця 5.2

Показники TNF-α і HGF залежно від розмірів печінки

Цитокіни	Показник у дітей із ПКЖ		Р
	Збільшення ПЗР печінки	Печінка не збільшена	
TNF-α, пг/мл	23,87±3,15	21,35±2,47	>0,05
HGF, пг/мл	426,40±25,04	418,69±19,47	>0,05
TNF-α/HGF	0,056±0,004	0,051±0,003	>0,05

Примітка: р – достовірність відмінностей між групами.

У дітей із підвищеною ехогенністю паренхіми печінки за результатами УЗД показники цитокінів TNF-α і HGF та їх співвідношення дорівнювали їх значенню у дітей із середньою ехогенністю печінкової тканини і становили: TNF-α – (31,00±7,32) пг/ мл та (17,53±3,53) пг/мл відповідно (р>0,05); HGF – (450,19±73,02) пг/ мл проти (479,72±47,67) пг/мл відповідно (р>0,05); TNF-α/HGF – (0,069±0,022) і (0,037±0,008) відповідно (р>0,05) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники TNF-α і HGF залежно від ехогенності паренхіми печінки, пг/мл

Цитокіни	Показник у дітей із ПКЖ		Р
	Гіперехогенність паренхіми	Ізоехогенність паренхіми	
TNF-α	31,00±7,32	17,53±3,53	>0,05
HGF	450,19±73,02	479,72±47,67	>0,05
TNF-α/HGF	0,069±0,022	0,037±0,008	>0,05

Примітка: р – достовірність відмінностей між групами.

Рівень TNF-α у дітей із ПКЖ, у яких при ультразвуковому дослідженні діагностовано збільшення передньо-заднього розміру печінки та підвищення її ехогенності, мав тенденцію до зниження порівняно з немовлятами з незміненою печінкою – (17,30±2,65) пг/ мл проти (23,67±2,35) відповідно; 0,05<р<0,1 (табл. 5.4). Показник HGF у немовлят із гіперехогенністю печінкової паренхіми та збільше-

ною печінкою становив $(427,16 \pm 25,61)$ пг/мл, у дітей без відхилень за результатами УЗД – $(418,95 \pm 18,52)$ пг/мл ($p > 0,05$); показник співвідношення цитокінів теж був ідентичним у цих дітей і склав $(0,041 \pm 0,003)$ та $(0,056 \pm 0,014)$ відповідно ($p > 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники TNF- α і HGF залежно від картини ультразвукового дослідження печінки

Цитокіни	Показник у дітей із ПКЖ		Р
	Збільшення ПЗР і гіперехогенність паренхіми	Вікова норма	
TNF- α , пг/мл	$17,30 \pm 2,65$	$23,67 \pm 2,35$	$0,05 < p < 0,1$
HGF, пг/мл	$427,16 \pm 25,61$	$418,95 \pm 18,52$	$> 0,05$
TNF- α /HGF	$0,041 \pm 0,003$	$0,056 \pm 0,014$	$> 0,05$

Примітка: р – достовірність відмінностей між групами.

Тенденція до зниження показника TNF- α у групі дітей із комбінацією патологічних ознак при ультразвуковому дослідженні, що вказують на підвищене навантаження на гепатобіліарну систему, додатково підтверджує індикаторний характер зниження туморнекротизуючого фактора-альфа як медіатора гепатотоксичності при різних типах пошкодження печінкової тканини, а ідентичні показники співвідношення цитокінів, що володіють різною біологічною дією, при зміні їх окремих показників – напруження компенсаторних можливостей функціонування гепатобіліарної системи в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці. Виявлені особливості цитокінового статусу, залежно від даних УЗД, свідчать про напруженість функціонального стану печінки у дітей із пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці, що відображається змінами її архітекτονіки.

Порівняльний аналіз показників цитокінового статусу в дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею виявив певні особливості залежно від рівня гіпербілірубінемії. Так, у немовлят із рівнем загального білірубіну сироватки до 255 мкмоль/л (легкий і середній ступені гіпербілірубінемії) показник TNF- α становив $(27,80 \pm 2,66)$ пг/мл, що більше, ніж у дітей із тяжкою гіпербілірубі-

немією (рівень ЗБС 255 мкмоль/л і вище), рівень туморнекротизуючого фактора у яких склав $(20,70 \pm 2,49)$ пг/мл; $0,05 < p < 0,1$. Тенденція до зниження показника туморнекротизуючого фактора-альфа у дітей із тяжкою гіпербілірубінемією свідчить про компенсаторне зниження TNF- α при високих показниках сироваткового білірубіну, що утримує гепатоцити в стані «спокою» і попереджує активацію фібротичних процесів (рис. 5.1).

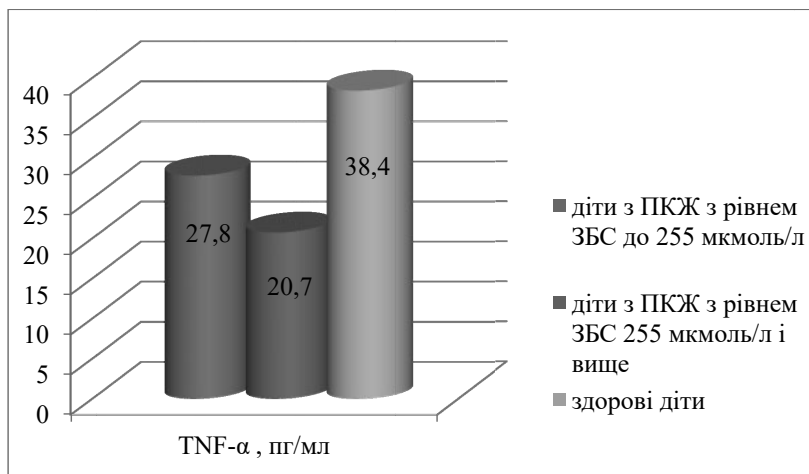


Рис. 5.1. Показник TNF- α у дітей із ПКЖ залежно від тяжкості гіпербілірубінемії порівняно зі здоровими немовлятами.

Порівняно зі здоровими немовлятами рівень TNF- α був достовірно нижчий і в дітей із рівнем білірубіну до 255 мкмоль/л ($p < 0,05$), і в дітей із рівнем білірубіну 255 мкмоль/л і вище ($p < 0,01$) і становив $(38,40 \pm 3,48)$ пг/мл, $(27,80 \pm 2,66)$ пг/мл та $(20,70 \pm 2,49)$ пг/мл відповідно (рис. 5.1).

Рівень TNF- α у дітей із підвищеною активністю трансаміназ дорівнював його значенню у немовлят, активність ферментів яких відповідала віковим нормативам, і становив: у дітей із показником загального білірубіну сироватки до 255 мкмоль/л – $(25,3 \pm 2,6)$ пг/мл і $(33,2 \pm 4,9)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$); у немовлят із рівнем сироваткового білірубіну 255 мкмоль/л і вище – $(20,1 \pm 2,3)$ пг/мл і $(28,2 \pm 3,4)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз показника TNF- α залежно від картини ультразвукового дослідження печінки виявив певні особливості (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показник TNF- α залежно від картини ультразвукового дослідження печінки, пг/мл

Ознака		Діти з ПКЖ із рівнем ЗБС	
		до 255 мкмоль/л (n=17)	255 мкмоль/л і вище (n=13)
Розміри печінки	збільшення ПЗР	26,37 $\pm$ 5,04	21,37 $\pm$ 4,22
	печінка не збільшена	25,27 $\pm$ 3,38	17,43 $\pm$ 3,16
Ехогенність паренхіми	підвищена	(30,28 $\pm$ 1,89)*	27,80 $\pm$ 7,33
	середня	(23,79 $\pm$ 2,92)*	15,31 $\pm$ 2,07
Збільшення ПЗР+гіперехогенність паренхіми печінки		19,97 $\pm$ 3,80	(13,30 $\pm$ 0,07)**
Вікова норма		28,01 $\pm$ 3,13	(19,88 $\pm$ 2,98)**

Примітки: 1) * – відмінність між показниками у групі дітей із рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л ($0,05 < p < 0,1$); 2) ** – відмінність між показниками у групі дітей із рівнем ЗБС 255 мкмоль/л і вище ($0,05 < p < 0,1$).

Із таблиці 5.5 видно, що у дітей із пролонгованою гіпербілірубінемією легкого та середнього ступенів тяжкості, у яких при ультразвуковому дослідженні гепатобіліарної системи діагностовано збільшення передньо-заднього розміру печінки, показник TNF- α склав (26,37 $\pm$ 5,04) пг/мл, у дітей із нормальними розмірами печінки – (25,27 $\pm$ 3,38) пг/мл ($p > 0,05$); у немовлят із тяжкою гіпербілірубінемією – (21,37 $\pm$ 4,22) пг/мл та (17,43 $\pm$ 3,16) пг/мл відповідно ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз показника фактора некрозу пухлини-альфа у дітей із різною ехогенністю печінкової паренхіми за результатами ультразвукового дослідження у немовлят із рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л виявив тенденцію до підвищення TNF- α у дітей із гіперехогенною паренхімою печінки порівняно з дітьми з ізоехогенною печінковою паренхімою – (30,28 $\pm$ 1,89) пг/мл проти

(23,79±2,92) пг/мл відповідно; $0,05 < p < 0,1$ (табл. 5.5). У ході роботи встановлено, що у дітей із рівнем сироваткового білірубину до 255 мкмоль/л і підвищеною ехогенністю паренхіми печінки активність ферменту АлАТ була достовірно вища, ніж у дітей із середньою її ехогенністю ((34,63±1,57) МО/л проти (25,06±3,19) МО/л відповідно ($p < 0,05$)), що свідчить про наявність цитолітичного синдрому в цих дітей і пояснює підвищення рівня цитокіна TNF- α (як медіатора первинної відповіді на ушкодження клітини) в умовах підвищеного рівня білірубину та його тривалої персистенції в організмі дитини чи внаслідок несприятливих факторів перинатального періоду.

При рівні загального білірубину 255 мкмоль/л і вище рівень TNF- α у дітей із підвищеною ехогенністю печінкової тканини і в дітей із середньою її ехогенністю суттєво не відрізнявся і становив (27,80±7,33) пг/мл і (15,31±2,07) пг/мл відповідно; $p > 0,05$ (табл. 5.5).

У випадку поєднання збільшення передньо-заднього розміру та гіперехогенності паренхіми печінки у дітей із рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л показник TNF- α відповідав його концентрації у дітей із незміненою печінкою і становив (19,97±3,80) пг/мл проти (28,01±3,13) пг/мл; ($p > 0,05$); а у немовлят із рівнем сироваткового білірубину вище 255 мкмоль/л виявлена тенденція до зниження рівня TNF- α у дітей зі збільшеним розміром печінки і підвищеною ехогенністю її паренхіми порівняно з дітьми, при ультразвуковому дослідженні яких відхилень не виявлено, – (13,30±0,07) пг/мл проти (19,88±2,98) пг/мл відповідно; $0,05 < p < 0,1$ (табл. 5.5). Поєднання гіперехогенності паренхіми печінки та збільшення її розмірів в умовах тяжкої пролонгованої гіпербілірубінемії відображає підвищене навантаження на гепатобіліарну систему немовляти, а зниження у цих дітей рівня туморнекротизуючого фактора-альфа як медіатора первинної відповіді на пошкодження клітин будь-якої етіології є, на нашу думку, компенсаторною захисною реакцією щодо клітин печінки.

Концентрація сироваткового HGF у немовлят із рівнем сироваткового білірубину до 255 мкмоль/л не відрізнялась від його значення у дітей із рівнем ЗБС 255 мкмоль/л і вище й становила (441,30±22,76) пг/мл і (471,64±31,26) пг/мл відповідно; $p > 0,05$. Зна-

чення фактора росту гепатоцитів у цих дітей відповідало значенню його у здорових дітей; $p > 0,05$ (рис. 5.2).

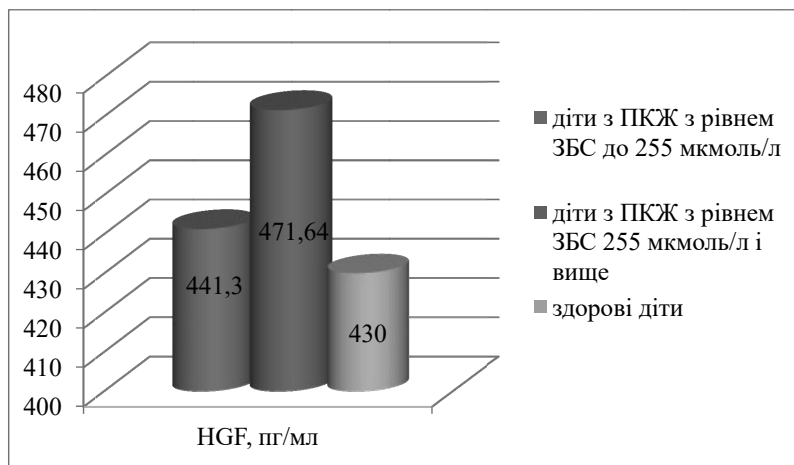


Рис. 5.2. Показник HGF у немовлят із ПКЖ залежно від тяжкості гіпербілірубінемії та у здорових дітей.

Порівняльний аналіз серед дітей із легкою, середньотяжкою та тяжкою гіпербілірубінемією не виявив різниці у значенні показника HGF між дітьми з підвищеною активністю сироваткових трансаміназ і дітьми, біохімічні показники яких відповідають віковим нормативам. Так, показник HGF у немовлят із підвищеною активністю АлАТ і рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л становив $(484,2 \pm 49,3)$ пг/мл, у дітей із нормальним значенням АлАТ – $(380,1 \pm 35,1)$ пг/мл ($p > 0,05$); у немовлят із рівнем сироваткового білірубіну 255 мкмоль/л і вище, у яких спостерігалось підвищене значення АлАТ, – $(496,6 \pm 45,8)$ пг/мл, із нормальною активністю – $(396,4 \pm 40,2)$ пг/мл ($p > 0,05$).

У дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею не було виявлено зв'язку між станом печінки за даними ультразвукового дослідження та концентрацією сироваткового фактора росту гепатоцитів. Концентрація HGF у дітей із рівнем загального білірубіну до 255 мкмоль/л та збільшеною печінкою склала $(429,33 \pm 22,10)$ пг/мл проти $(422,71 \pm 27,86)$ пг/мл у дітей із незбільшеною печінкою ($p > 0,05$); у немовлят із рівнем ЗБС 255 мкмоль/л

і вище – $(420,23 \pm 21,60)$ пг/мл проти $(416,61 \pm 25,14)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$).

Незалежно від тяжкості гіпербілірубінемії показник HGF у дітей із гіперехогенністю печінкової паренхіми відповідав його концентрації у дітей із ізоехогенною паренхімою печінки – $(439,05 \pm 38,59)$ пг/мл проти $(461,86 \pm 26,04)$ пг/мл відповідно у немовлят із легкою та середньотяжкою гіпербілірубінемією ($p > 0,05$) і $(459,70 \pm 21,48)$ пг/мл проти $(498,32 \pm 25,00)$ пг/мл відповідно у дітей із тяжкою гіпербілірубінемією ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз виявив, що показник HGF у дітей із збільшеним ПЗР печінки та підвищеною ехогенністю її паренхіми не відрізнявся від значення HGF у немовлят із незміненою печінкою за результатами УЗД і становив у дітей із рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л $(429,64 \pm 44,36)$ пг/мл і $(410,59 \pm 7,04)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$), а у дітей із рівнем ЗБС 255 мкмоль/л і вище – $(423,45 \pm 25,10)$ пг/мл проти $(426,26 \pm 14,83)$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$).

Отже, проведений аналіз показника фактора росту гепатоцитів у дітей із різним ступенем гіпербілірубінемії засвідчив, що регенераторні процеси в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці відбуваються незалежно від рівня білірубіну.

Таким чином, встановлене у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею суттєве зниження показника TNF- α порівняно зі здоровими дітьми, на нашу думку, може бути проявом компенсаторної захисної реакції щодо клітин печінки при підвищеному рівні білірубіну та його тривалій персистенції в організмі дитини і свідчить про регулювання екскреції білірубіну в умовах транзитного холестазу шляхом зниження метаболічної активності гепатоцитів. Тенденція до зниження рівня туморнекротизуючого фактора-альфа у дітей із високим рівнем білірубіну, а також у дітей із поєднанням патологічних ознак за результатами УЗД печінки підтверджує компенсаторне зниження TNF- α як медіатора первинної відповіді на пошкодження клітин будь-якої етіології, що утримує гепатоцити в стані «спокою» і попереджує активацію фібротичних процесів.

Зниження рівня TNF- α і встановлена тенденція до зниження співвідношення TNF- α /HGF у сукупності з виявленими відхилен-

нями функціональних проб печінки свідчать про напруженість її функціонального стану та вказують на необхідність застосування гепатопротекторної терапії у комплексному лікуванні патології.

Незмінене значення вмісту HGF у сироватці дітей із ПКЖ порівняно зі здоровими дітьми ($p > 0,05$) вказує на відсутність в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці того ступеня ураження печінки, яке призводить до змін її регенераторної активності й прогресування фібротичних процесів, тобто свідчить про сприятливий перебіг патології й обґрунтовує рекомендації ведення дітей із легкою і середньотяжкою формою пролонгованої кон'югаційної жовтяниці, що мають очікувальний характер і виключають застосування інфузійної терапії або відміну грудного вигодовування.

Зміни цитокінового статусу в дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею можуть свідчити про підвищену вразливість паренхіми печінки до високого рівня білірубіну і обґрунтовують необхідність вчасного лікування патології.

МІКРОРНК ЯК БІОМАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕПАТОЦИТІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ПРОЛОНГОВАНОЮ КОН'ЮГАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Проблема пролонгованого перебігу кон'югаційної жовтяниці новонароджених сьогодні потребує поглибленого дослідження патогенетичних механізмів її розвитку, що дозволить визначити нові потенційні патогенетично обґрунтовані методи лікування та підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Досягнення у галузі дослідження циркулюючих мікроРНК обґрунтували концепцію, згідно з якою тканинно- або органоспецифічні інтрацелюлярні мікроРНК можуть вивільнятися у кровообіг під час процесів, що супроводжуються загибеллю клітин і/або апоптозом внаслідок оновлення клітин, клітинної деструкції чи патологічного пошкодження. МікроРНК є малими не кодуючими білок РНК довжиною 19–24 нуклеотидів, основною функцією яких є пригнічення трансляції матричної РНК (мРНК), що призводить до зупинки синтезу білка. МікроРНК здійснюють регуляторну функцію у процесах розвитку, клітинної проліферації і диференціації, апоптозі, у такий спосіб контролюючи численні біологічні й метаболічні процеси.

Комплексні дослідження можливого зв'язку між циркулюючими мікроРНК і різноманітними патофізіологічними станами в клінічних умовах можуть надавати нові можливості для використання сироваткових/плазмових мікроРНК як індикаторів патологічних процесів.

Аналіз літературних даних засвідчив, що потенційним маркером для виявлення патології печінки може бути сироваткова мікроРНК-885-5р. При визначенні експресії miRNA-885-5р у різноманітних тканинах людини в фізіологічних умовах встановле-

но значну її вираженість у паренхімі печінки. Доведено, що у сироватці хворих із гепатоцелюлярною карциномою, цирозом печінки та хронічним гепатитом В рівень miRNA-885-5p був достовірно вищим порівняно з хворими на рак шлунка та зі здоровими. Іншими дослідниками підтверджена підвищена експресія miRNA-885-5p у дітей та дорослих із хронічним гепатитом В порівняно зі здоровими. Підвищення miRNA-885-5p у сироватці крові пацієнтів із печінковою патологією відображає метаболічний дисбаланс в органі, хоча механізм її дії остаточно не вивчений.

У регенераторних і фібротичних процесах у печінці доведена регуляторна роль miRNA-21. Встановлено, що підвищена експресія мікроРНК-21 сприяє фіброзу, стимулюючи SMAD-сигнальний каскад трансформуючого фактора росту- β (TGF- β ключового медіатора фіброгенезу і експресії молекули матриксної металопротеїнази-2 (MMP 2), що провокує деградацію молекул міжклітинного матриксу й інфільтрацію фібробластів. Низка авторів виявили посилення експресії мікроРНК-21 у проліферативній фазі печінкової регенерації після часткової гепатектомії у мишей, а також довели, що ця мікроРНК, діючи на гени-мішені Btg₂ та Peli₁, сприяє клітинній проліферації гепатоцитів. Інші дослідження на щурах доводять, що функціональна модуляція miRNA-21 стимулює клітинну проліферацію і життєздатність гепатоцитів, а також зменшує загибель клітин. Використавши специфічні інгібітори miRNA-21, дослідники виявили зниження інтенсивності клітинної проліферації та життєздатності печінкових клітин, що і визначає функціональний ефект цієї мікроРНК.

Результати проведених нами досліджень у дітей із ПКЖ, що висвітлені в розділах 4 і 5, засвідчили залучення до патологічного процесу гепатобіліарної системи та напруженість її функціонального стану. Потужним засобом для характеристики патогенетичних механізмів розвитку ПКЖ, на нашу думку, може бути дослідження профілю експресії мікроРНК. Однак у літературі дані про визначення експресії мікроРНК, зокрема miRNA-885-5p та miRNA-21-3p, у дітей раннього віку з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею відсутні.

Рівень експресії мікроРНК-21-3р і мікроРНК-885-5р визначали у сироватці немовлят із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею та в практично здорових дітей грудного віку (група контролю). Виявлено, що профіль мікроРНК у немовлят із ПКЖ і в здорових дітей мав певні особливості (рис. 6.1 та рис. 6.2).

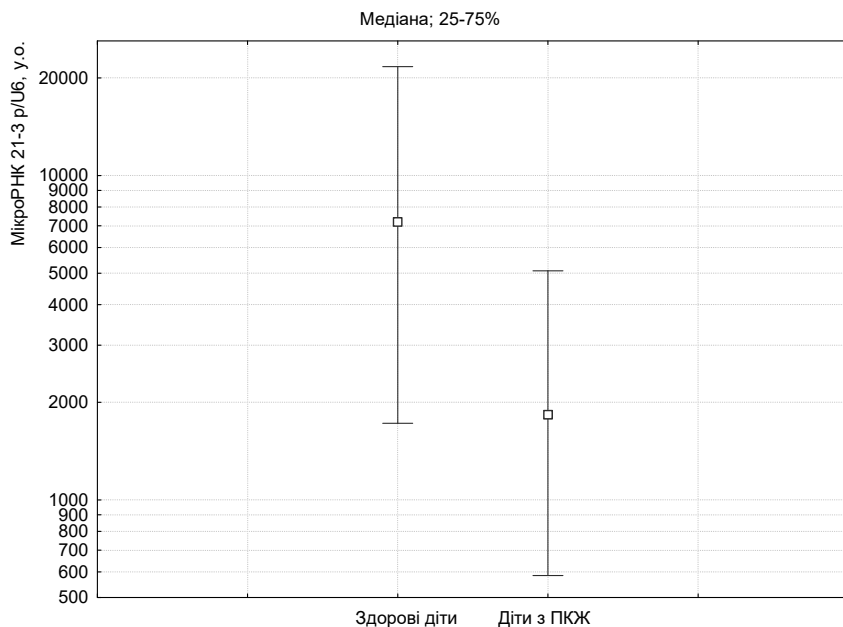


Рис. 6.1. Медіана та дисперсія експресії miRNA-21-3р у сироватці дітей із ПКЖ та в контрольній групі. Рівень експресії miRNA нормалізовано до U6 snRNA і представлено в умовних одиницях ($2^{\Delta Ct \times 100}$). Статистичну різницю оцінювали за тестом Манна-Уїтні; $p < 0,05$.

Статистичний аналіз виявив, що експресія miRNA-21-3р і miRNA-885-5р у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею достовірно менша порівняно з групою здорових дітей і становить: miRNA-21-3р – 1833,0 (584,59; 5085) УО проти 7205,3 (1723,26; 21667) УО відповідно; $p < 0,05$ (рис. 6.1); miRNA-885- 5р – 4888,2 (1819,56; 39493) УО у немовлят із ПКЖ та 198444,0 (9464,56; 1158686) УО у дітей контрольної групи; $p = 0,005$ (рис. 6.2).

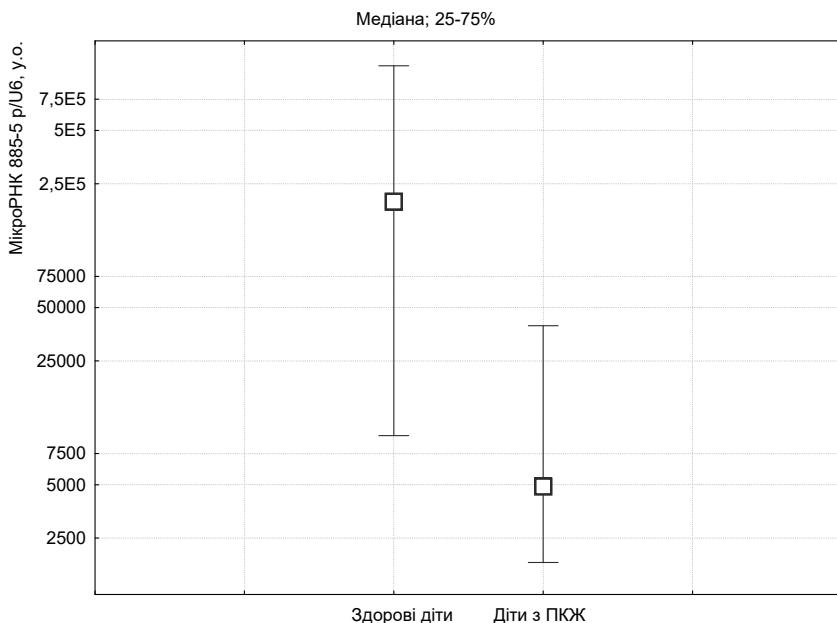


Рис. 6.2. Медіана та дисперсія експресії miRNA-885-5p у сироватці дітей із ПКЖ і в контрольній групі. Рівень експресії miRNA нормалізовано до U6 snRNA і представлено в умовних одиницях ($2^{\Delta Ct \cdot 100}$). Статистичну різницю оцінювали за тестом Манна-Уїтні; $p < 0,05$.

Загальновизнаним є факт, що утримання печінки в стані спокою досягається при балансі проліферативно/антипроліферативних і апоптично/антиапоптичних сигналів. У дослідженнях на щурах було виявлено, що miRNA-21-3p стимулює клітинну проліферацію і життєздатність гепатоцитів та інгібує клітинну загибель. Тому зниження при пролонгованій непрямій гіпербілірубінемії експресії miRNA-21-3p із пропроліферативною та антиапоптичною дією, ймовірно, призводить до пригнічення процесів самовідновлення гепатоцитів, сприяє їх швидшому апоптозу (особливо за умови дії несприятливих факторів у перинатальному періоді) і свідчить про зниження функціональної активності гепатоцитів, що зумовлює порушення процесів введення вільного білірубину в гепатоцит, його кон'югації всередині гепатоциту та виходу кон'югованого білірубину через біліарні мембрани гепатоциту.

Статистичний аналіз не виявив у немовлят із пролонгованою жовтяницею кореляційного зв'язку між рівнем експресії досліджуваних мікроРНК і показниками загального і непрямого білірубину, а також активністю ферменту АлАТ; $p > 0,1$ (табл. 6.1). Взаємозв'язок оцінювався за ранговим коефіцієнтом кореляції (Спірмена).

Таблиця 6.1

Кореляційний зв'язок між рівнем експресії досліджуваних мікроРНК і показником загального білірубину сироватки, непрямого білірубину та аланінамінотрансферази

Корелююча ознака	miRNA-21-3p		miRNA-885-5p	
	ρ	p	ρ	p
Загальний білірубін сироватки	-0,08	0,79	0,37	0,23
Непрямий білірубін	-0,31	0,28	0,43	0,17
АлАТ	0,03	0,93	0,05	0,87

Примітки: 1) ρ – ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена; 2) p – достовірність кореляційного зв'язку.

Особливості експресії досліджуваних мікроРНК у дітей із різним ступенем гіпербілірубінемії представлені на рисунках 6.3 і 6.4.

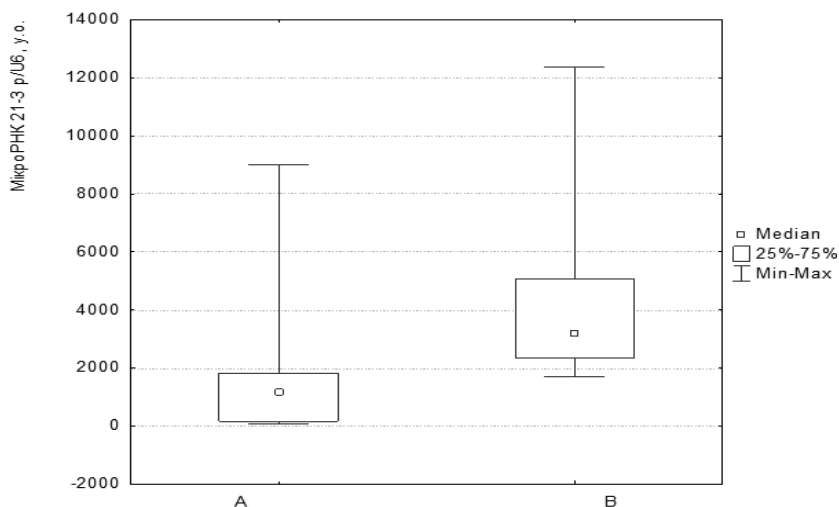


Рис. 6.3. Рівень експресії miRNA-21-3p у немовлят із легкою та середньо тяжкою гіпербілірубінемією (А) і в дітей із тяжкою гіпербілірубінемією (В).

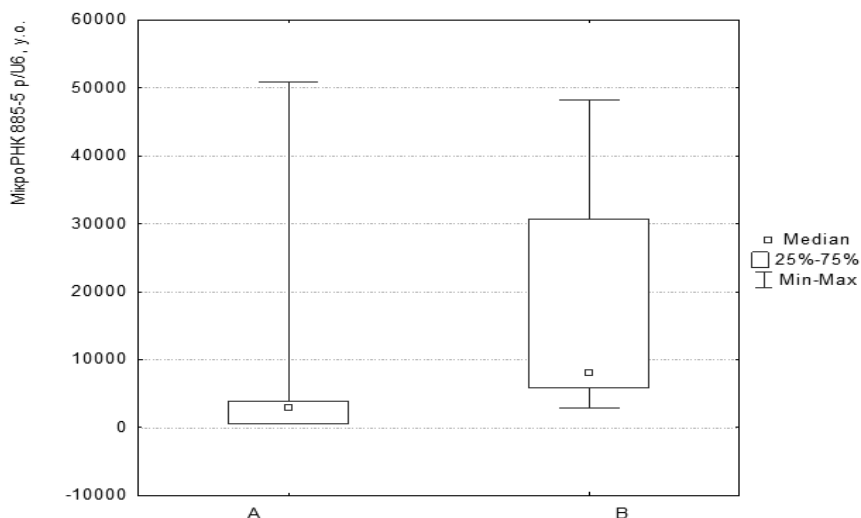


Рис. 6.4. Рівень експресії miRNA-885-5p у немовлят із легкою та середньотяжкою гіпербілірубінемією (А) і в дітей із тяжкою гіпербілірубінемією (В).

Як показано на рисунках 6.3 і 6.4, рівень експресії miRNA-21-3p у дітей із показником ЗБС до 255 мкмоль/л становив 1188,14 (272,49; 1822,68) УО, а у дітей із рівнем білірубину 255 мкмоль/л і вище – 3163,33 (2337,12; 5085,16) УО ($p>0,05$), miRNA-885-5p – 3065,58 (590,86; 3902,65) УО та 7966,01 (5873,69; 30669,20) УО відповідно ($p>0,05$). Отриманий результат вказує на те, що ступінь інгібування експресії мікроРНК в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці не залежить від рівня білірубину.

Порівняльний аналіз експресії мікроРНК у дітей із підвищеною та нормальною активністю ферменту АлАТ також не виявив між ними достовірної різниці. Так, рівень експресії miRNA-21-3p у дітей, активність АлАТ у яких відповідала віковим нормативам, становив 1833,01 (1694,74; 2377,12) УО проти 3438,42 (584,59; 8999,06) УО в немовлят зі збільшеним значенням АлАТ; $p>0,05$ (рис. 6.5).

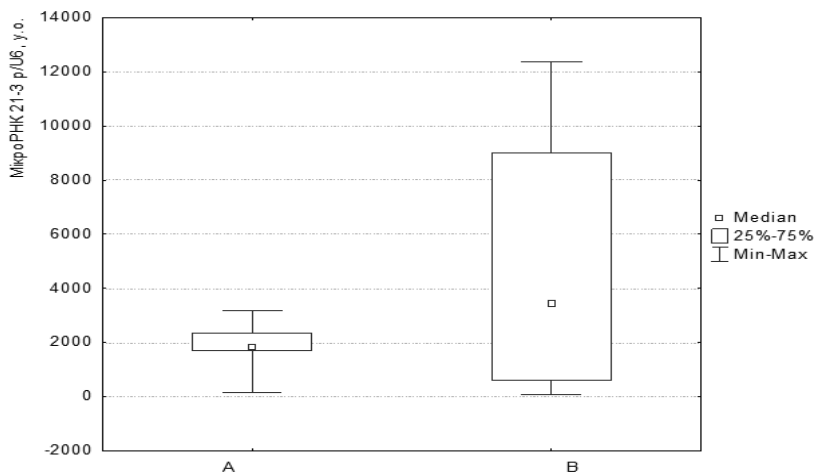


Рис. 6.5. Рівень експресії miRNA-21-3p у дітей із ПКЖ із нормальною (А) та підвищеною (В) активністю АлАТ. На графіку зображено медіану, 25 і 75 перцентилі, мінімальне та максимальне значення.

Показник експресії miRNA-885-5p у дітей із нормальною активністю АлАТ становив 17285,93 (3428,68; 39493,49) УО, у немовлят із підвищеними значеннями АлАТ – 4469,63 (590,86; 7966,01) УО відповідно; $p > 0,05$ (рис. 6.6).

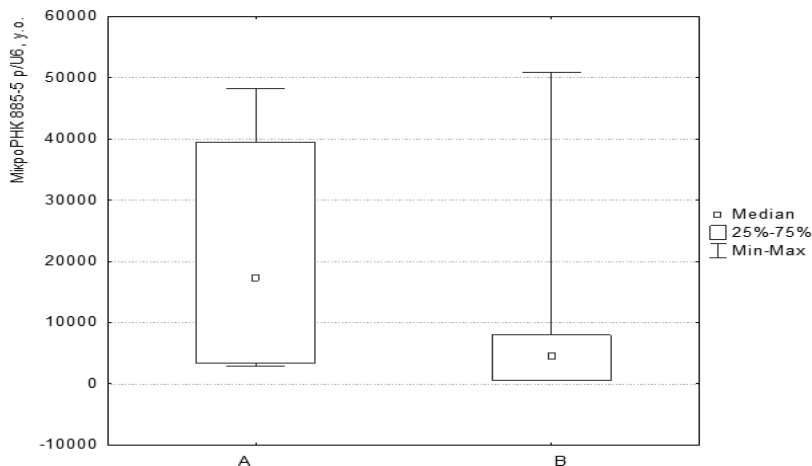


Рис. 6.6. Рівень експресії miRNA-885-5p у дітей із ПКЖ із нормальною (А) та підвищеною (В) активністю АлАТ. На графіку зображено медіану, 25 і 75 перцентилі, мінімальне та максимальне значення.

Отже, дослідження профілю експресії сироваткових мікроРНК виявило у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею достовірно менший рівень експресії miRNA-21-3p ($p < 0,05$) та miRNA-885-5p ($p < 0,01$) порівняно зі здоровими немовлятами. Зниження у немовлят із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею експресії miRNA-21-3p із пропроліферативною та антиапоптичною дією, ймовірно, призводить до пригнічення процесів самовідновлення й життєздатності гепатоцитів, сприяє їх швидшому апоптозу (особливо при дії несприятливих факторів у перинатальному періоді) і свідчить про зниження функціональної активності гепатоцитів, що зумовлює порушення процесів введення вільного білірубину в гепатоцит, його кон'югації всередині гепатоциту та виходу кон'югованого білірубину через біліарні мембрани гепатоциту, та вказує на доцільність використання в комплексному лікуванні пролонгованої кон'югаційної жовтяниці гепатопротекторів і засобів, здатних підвищити рівень експресії miRNA-21-3p.

Відсутність статистично достовірної різниці у рівнях експресії miRNA-21-3p та miRNA-885-5p залежно від тяжкості гіпербілірубінемії ($p > 0,05$) свідчить про те, що в умовах пролонгованої кон'югаційної жовтяниці ступінь інгібування експресії цих мікроРНК не залежить від рівня сироваткового білірубину.

Таким чином, виявлені у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею зміни профілю експресії мікроРНК підтверджують напруженість функціонального стану гепатобіліарної системи при зазначеній патології і вказують на зниження метаболічної активності гепатоцитів, що сприяє пролонгованому перебігу кон'югаційної жовтяниці у дітей перших місяців життя та може свідчити про підвищену вразливість гепатоцитів до дії різноманітних негативних чинників у цей період. Отримані результати обґрунтовують призначення в комплексному лікуванні ПКЖ гепатопротекторних препаратів, а також застосування лікувальних заходів, спрямованих на підвищення функціональної активності гепатоцитів і прискорення елімінації непрямого білірубину, що дозволить утримувати паренхіму печінки в стані «спокою» і знизити ризик виникнення ускладнень внаслідок тривалої персистенції білірубину в організмі дитини.

РОЗРОБКА ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ ТЕРАПІЇ ПРОЛОНГОВАНОЇ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ У ДІТЕЙ РАНЬНОГО ВІКУ

Значна частка пролонгованої кон'югаційної жовтяниці в структурі захворювань дітей перших місяців життя, постійне зростання її питомої ваги, а також можливі наслідки й ускладнення внаслідок тривалої персистенції білірубину в організмі дитини визначають необхідність розробки та удосконалення лікувальних заходів при цій патології.

На сьогодні немає чітких рекомендацій щодо лікування дітей із пролонгованим перебігом кон'югаційної жовтяниці. Існує декілька підходів стосовно ведення дітей із ПКЖ – від повної відмови від лікування до етапної комбінованої терапії з включенням фармакотерапевтичних препаратів і методів фізіотерапії. Стандартним методом лікування вираженої фізіологічної жовтяниці або патологічної гіпербілірубінемії у новонароджених є фототерапія, у результаті якої під дією світлової енергії проходить конфігураційна і структурна ізомеризація природного ізомеру білірубину з утворенням фотобілірубину і люмірубину, які погано розчиняються в ліпідах і, відповідно, менш токсичні для клітин.

Терапевтичне втручання полягає в основному в корекції патологічних станів дитини, що, ймовірно, призвели до тривалої гіпербілірубінемії (гіпоксично-ішемічні ураження, дисбактеріоз кишківника, гіпотиреоз та інші) і/або в посиленні процесів кон'югації шляхом призначення індукторів мікросомальних ферментів (фенобарбітал). Фенобарбітал для індукції ферментів призначається в дозі 5–10 мг/кг на добу, курс лікування не повинен перевищувати 4–6 днів. Але на сьогоднішній день доцільність використання фенобарбіталу з метою підвищення кон'югації білірубину викли-

кає сумніви: у літературі трапляються дані про порушення під дією фенобарбіталу диференціювання нейронів головного мозку, окрім того, уже в дозі 2–5 мг/кг на добу виникає снодійний ефект цього препарату.

На сучасному етапі застосування в лікуванні широковживаної у попередні роки інфузійної терапії вважається неприйнятним, оскільки рівень непрямого білірубину, який і має токсичний ефект, не може бути знижений шляхом введення розчинів (глюкози та ін.). Згідно з рекомендаціями щодо ведення дітей із жовтяницею, опублікованих Американською Академією Педіатрії, парентеральне введення рідини та вipoювання дитини не є необхідним для лікування жовтяниці у немовлят, у яких відсутні прояви зневоднення.

З метою переривання ентерогепатичної циркуляції білірубину в немовлят із ПКЖ важливою є корекція закрепів і кишкового дисбактеріозу, що сприяє прискоренню пасажу харчової грудки та становленню нормальної мікрофлори кишечника дитини.

За твердженням деяких авторів, отримані дані проведених ними досліджень свідчать на користь очікувальної тактики при пролонгованій неонатальній жовтяниці, а лікувальні заходи повинні обмежитись корекцією догляду та раціональним вигодовуванням.

Підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АлАТ і АсАТ) і прямого білірубину в біохімічному аналізі крові немовлят із ПКЖ, збільшення передньо-заднього розміру печінки, гіперехогенність паренхіми печінки й ознаки дисфункції жовчовивідних шляхів за результатами УЗД, а також зміни цитокинового статусу (зниження показника TNF- α порівняно зі здоровими дітьми) та профілю експресії мікроРНК (зниження пропроліферативної та антиапоптичної miRNA-21-3p і miRNA-885-5p) вказують на порушення функціонального стану гепатобіліарної системи і необхідність його корекції.

Найбільш обґрунтованим із позиції виявлених змін є застосування урсодезоксихолієвої кислоти, яка має цитопротекторну щодо клітин печінки дію, покращує фізико-хімічні властивості та відтік жовчі. УДХК є нетоксичною третинною жовчною кис-

лотою, що в нормі міститься в жовчі людини у невеликій кількості (не більше 5 % від загального пулу жовчних кислот). Вона є більш полярною і гідрофільною порівняно з іншими жовчними кислотами, що зумовлює її нетоксичність і високу холекінетичну активність. Механізм дії УДХК пов'язаний з витісненням токсичних жовчних кислот з ентерогепатичної циркуляції шляхом конкурентного інгібування всмоктування в повздожній кишці. УДХК володіє цитопротекторним ефектом, вбудовуючись у базолатеральну мембрану гепатоцита, і зумовлює її підвищену стійкість до пошкоджуючої дії токсичних жовчних кислот. Нещодавно проведені дослідження виявили у щурів, які отримували УДХК, вдвічі збільшену експресію мікроРНК-21, що, за твердженням авторів, вказує на здатність УДХК стимулювати клітинну проліферацію й життєздатність гепатоцитів та інгібувати їх апоптоз.

За даними різних дослідників, існують деякі розбіжності щодо дозування препарату УДХК у дітей раннього віку – від 5 мг/кг/добу при повному парентеральному харчуванні недоношених дітей до 35 мг/кг/добу після оперативного втручання з приводу біліарної атрезії. Російською асоціацією педіатрів до проекту протоколу лікування неонатального холестазу включено препарат УДХК (Урсофальк) у дозі 15–20 мг/кг/добу.

Зважаючи на це, 33 немовлятам із ПКЖ у комплексну терапію було включено препарат УДХК (основна група) у добовій дозі 15–20 мг/кг маси тіла в один прийом (перед годуванням у вечірні години) упродовж 3–4 тижнів. Групу порівняння складало 40 дітей з аналогічною патологією, які отримували традиційне лікування (фототерапія, за показаннями – фенобарбітал, дезінтоксикаційна терапія, пробіотики).

Клінічне спостереження показало, що у переважної більшості (25 (75,76±7,46) %) немовлят із ПКЖ, котрі отримували в комплексному лікуванні препарат УДХК, спостерігалось зменшення інтенсивності жовтяниці (помітне зменшення іктеричного забарвлення шкіри та склер) уже на 3–4-й день прийому препарату – жовтушність шкірних покривів у них визначалася в зонах 1–3 за модифікованою шкалою Крамера, що відповідає орієнтовному значенню

ЗБС 200 мкмоль/л (при поступленні – зона 1–5), а на 7-й день – в зонах 1–2 (орієнтовний рівень ЗБС 150 мкмоль/л) і вже через 10–14 днів візуальні прояви жовтяниці не визначались у 27 (81,82±6,71) % дітей основної групи.

Водночас у групі порівняння зменшення інтенсивності жовтяниці було менш виражене. Так, після 7-ї доби традиційного лікування візуальні прояви жовтяниці у більшості немовлят (24 (60,00±7,75) %) утримувалися в зонах 1–4 за шкалою Крамера (орієнтовний рівень ЗБС у межах 250 мкмоль/л). Після 2-х тижнів лікування візуальних проявів жовтяниці не було лише у 13 (32,50±7,41) % немовлят із групи порівняння; іктеричність шкірних покривів утримувалась у переважної більшості дітей, котрі отримали традиційне лікування (27 (67,50±7,41) %), і визначалася в зонах 1–2 (орієнтовний рівень ЗБС 150 мкмоль/л). Отже, порівняльний аналіз засвідчив, що кількість дітей без візуальних проявів жовтяниці на 10–14 добу лікування була істотно більшою у групі немовлят, котрі отримували препарат УДХК, порівняно з дітьми, яким було проведено традиційне лікування; $p < 0,001$.

Лабораторне обстеження дітей у динаміці виявило певні відмінності залежно від лікування. Так, вихідний показник непрямого білірубіну в основній групі склав (284,5±6,8) мкмоль/л, у групі порівняння – (276,3±5,6) мкмоль/л; $p > 0,05$ (рис. 7.1). Через тиждень проведеного лікування зниження рівня непрямого білірубіну спостерігалось в обох групах. Однак у групі, що отримувала в комплексній терапії препарат УДХК, значення непрямого білірубіну зменшилося на (143,9±6,1) мкмоль/л і становило (140,6±4,8) мкмоль/л, а у групі порівняння – на (47,8±3,9) мкмоль/л і рівень непрямого білірубіну становив (228,5±5,8) мкмоль/л; $p < 0,001$. Проведене лабораторне дослідження через 2 тижні засвідчило подальше зниження рівня білірубіну в обстежених групах – до (75,5±2,6) мкмоль/л в основній групі і до (165,4±6,5) мкмоль/л у групі порівняння; $p < 0,001$ (рис. 7.1).

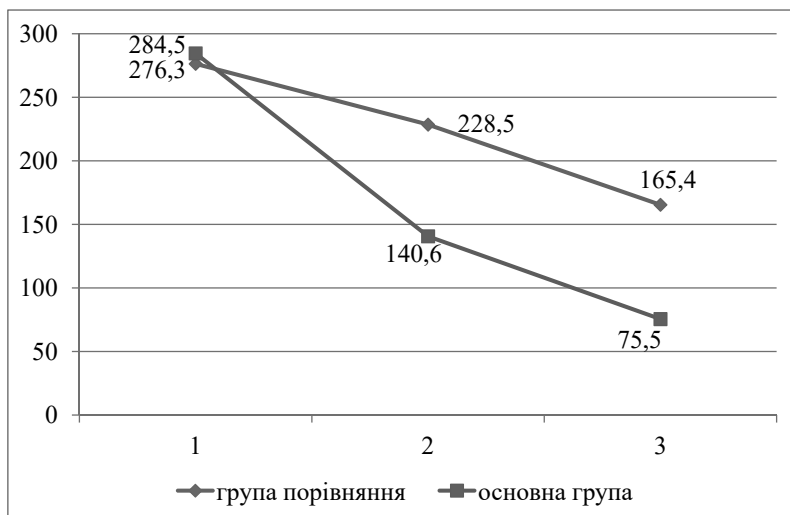


Рис. 7.1. Динаміка рівня непрямого білірубину на фоні проведеної терапії.

Інтенсивність зниження рівня непрямого білірубину в немовлят, котрі отримували препарат УДХК, не залежала від ступеня гіпербілірубінемії. Так, вихідне значення непрямого білірубину в дітей із легкою та середньотяжкою гіпербілірубінемією становило ($201,86 \pm 8,50$) мкмоль/л, із тяжкою гіпербілірубінемією – ($361,40 \pm 26,35$) мкмоль/л ($p < 0,001$). Через 7 днів після початку лікування рівень непрямого білірубину в дітей із рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л знизився на ($47,5 \pm 1,9$) %, у дітей із рівнем білірубину 255 мкмоль/л і вище – на ($49,6 \pm 2,1$) % ($p > 0,05$) і становив ($105,98 \pm 6,41$) мкмоль/л та ($182,15 \pm 8,90$) мкмоль/л відповідно. Проведене лабораторне дослідження через 10–14 днів засвідчило зменшення концентрації непрямого білірубину на ($47,3 \pm 2,2$) % у групі дітей із рівнем ЗБС до 255 мкмоль/л і на ($45,8 \pm 2,6$) % у групі немовлят із рівнем білірубину 255 мкмоль/л і вище ($p > 0,05$), значення його становило ($55,85 \pm 2,31$) мкмоль/л та ($98,73 \pm 4,62$) мкмоль/л відповідно ($p < 0,001$) (рис. 7.2).

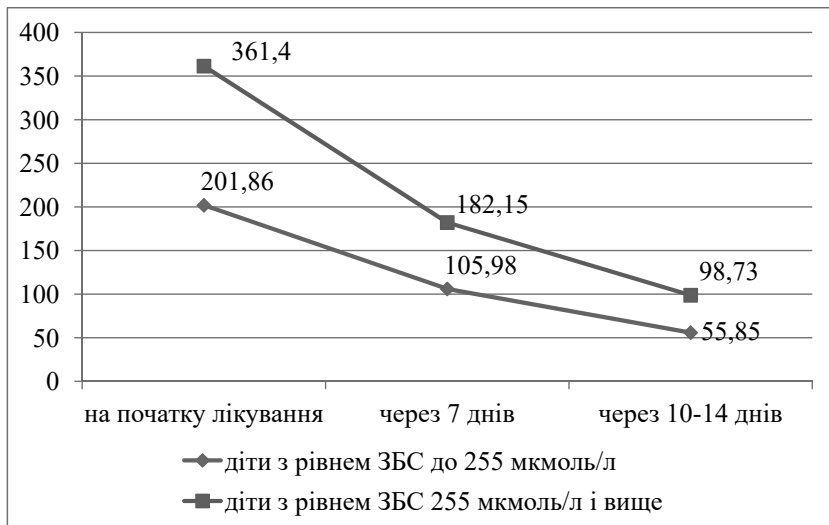


Рис. 7.2. Інтенсивність зниження рівня непрямого білірубіну (мкмоль/л) на фоні проведеного лікування у дітей основної групи з гіпербілірубінемією різного ступеня тяжкості.

Поряд із нормалізацією рівня непрямої фракції білірубіну в дітей основної групи, які отримували препарат УДХК, відзначалася позитивна динаміка активності сироваткових трансаміназ. Показник ферменту АлАТ зменшився у 17 (51,52±8,70) % немовлят; активність його до лікування становила (46,33±8,32) МО/л, після проведеної терапії – (38,33±5,77) МО/л; $p>0,05$. Зниження активності АсАТ (із (51,00±7,31) МО/л на початку лікування до (43,50±7,05) МО/л після лікування; $p>0,05$) спостерігалось у 21 (63,64±8,37) % дитини основної групи.

Результати проведеного через 2 тижні повторного ультразвукового дослідження у дітей основної групи з ознаками підвищеного навантаження на гепатобіліарну систему при УЗД (18 (54,55±8,67) %) засвідчили зменшення розмірів печінки та покращення структури паренхіми печінки в 10 з них (55,56±11,67) %.

Отже, результати проведених досліджень довели, що включення препарату УДХК у комплексну терапію дітей із пролонго-

ваною кон'югаційною жовтяницею позитивно впливає на клінічний перебіг жовтяниці: підвищує темпи регресії клінічних ознак жовтяниці в 2,5 разу, приводить до нормалізації показників цитолізу в 51,52 % дітей та ехоструктури печінки в 55,56 % немовлят.

Проведена через 2 тижні після початку лікування у дітей із функціональними розладами біліарного тракту повторна динамічна ультразвукова холецистографія засвідчила позитивні зміни функціонального стану жовчного міхура у 22 (81,48±7,41) % хворих. Зокрема, об'єм жовчного міхура натщесерце у дітей, які отримували препарат УДХК, суттєво збільшився і склав (1,55±0,12) см³ (початковий показник (0,94±0,05) см³; $p < 0,01$), що вірогідно не відрізнявся від цього показника у дітей контрольної групи – (1,70±0,14) см³; $p > 0,05$. У дітей групи порівняння, які отримували традиційне лікування, зберігалися зменшені розміри жовчного міхура – (1,08±0,08) см³, що достовірно менше, ніж у здорових дітей; $p < 0,01$ (рис. 7.3).

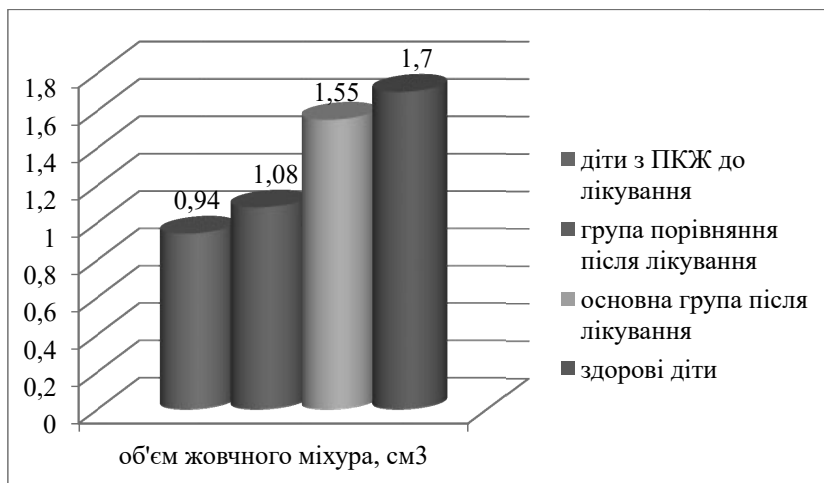


Рис. 7.3. Об'єм жовчного міхура натще (см³) у обстежених дітей.

Показники скорочення жовчного міхура у відповідь на жовчогінний подразник у обстежених групах також мали певні відмінності. Так, до початку лікування у більшості немовлят із

ПКЖ скорочення жовчного міхура було менш інтенсивним і менш тривалим, ніж у здорових дітей – скорочення його відбувалося впродовж 10–20 хвилин і в середньому на $(38,6 \pm 4,8) \%$, тоді як у здорових – протягом 30 хвилин і на $(62,3 \pm 3,5) \%$; $p < 0,01$ (рис. 7.4).

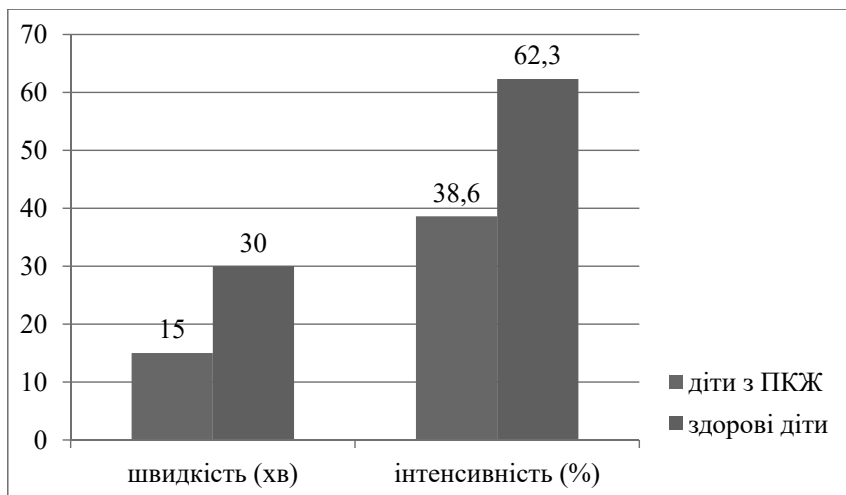


Рис. 7.4. Показники скорочення жовчного міхура до початку лікування.

У результаті застосування препарату УДХК спостерігалася нормалізація реакції жовчного міхура у відповідь на харчову стимуляцію жовчовиділення. Так, показники ступеня й швидкості скорочення у дітей основної групи після 2 тижнів терапії були аналогічні показникам контрольної групи – скорочення жовчного міхура у них відбувалося протягом 30 хвилин у середньому на $(70,2 \pm 4,8) \%$; $p > 0,05$. Водночас показники скорочення жовчного міхура у немовлят групи порівняння залишалися зменшеними і були достовірно менші порівняно з показниками основної та контрольної груп (об'єм скорочення $(42,8 \pm 3,4) \%$, тривалість – 20 хвилин); $p < 0,01$ (рис. 7.5).

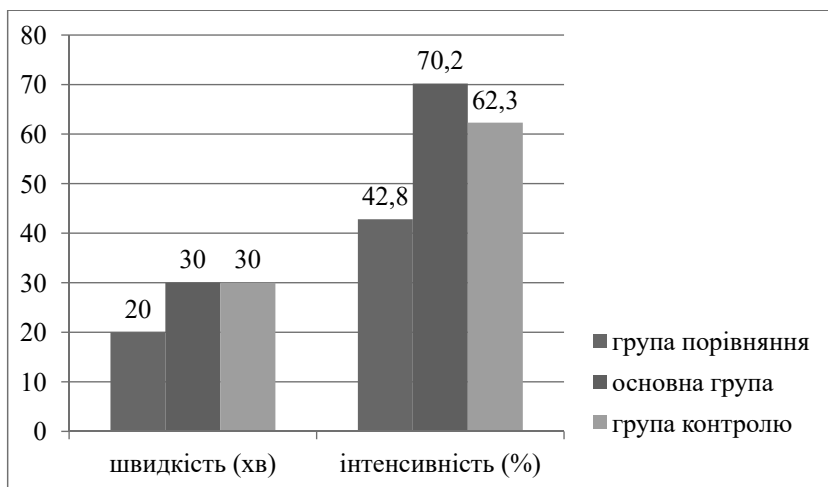


Рис. 7.5. Показники скорочення жовчного міхура через 2 тижні від початку лікування порівняно зі здоровими дітьми.

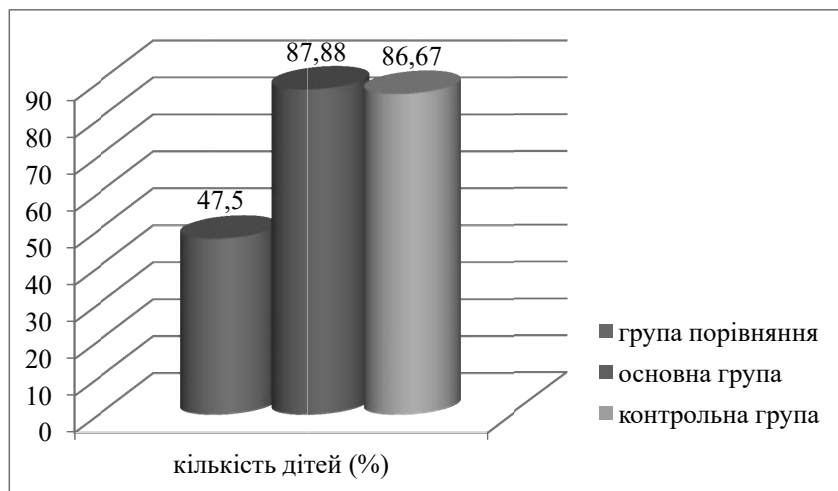


Рис. 7.6. Кількість дітей (%) із відновленими розмірами жовчного міхура на 40 хв. дослідження через 2 тижні після початку лікування.

Відновлення початкового розміру жовчного міхура на 40 хвилин дослідження (рис. 7.6) спостерігалось у переважної більшості дітей основної групи – у 29 ($87,88 \pm 5,68$) % немовлят, що вірогідно

більше, ніж у групі порівняння – 19 ($47,50 \pm 7,90$) % дітей ($p < 0,001$) і практично рівне значенню цього показника у групі здорових дітей – 13 ($86,67 \pm 8,72$) %; $p > 0,05$. У решти дітей відновлення відбувалося більш повільно.

Оскільки в ході роботи у дітей із пролонгованою кон'югаційною гіпербілірубінемією порівняно зі здоровими дітьми були виявлені відмінності в показниках таких маркерів ураження печінки, як фактор некрозу пухлини- α і фактор росту гепатоцитів, нами було проведено повторне визначення концентрації зазначених цитокінів після отриманого курсу лікування. Порівняльний аналіз засвідчив, що показники TNF- α і HGF, а також їх співвідношення після проведеного лікування достовірно не відрізнялися від їх значення до початку лікування (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Показники TNF- α і HGF у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею, пг/мл

Показник	Діти з ПКЖ (n=20)		p
	До лікування	Після лікування	
TNF- α , пг/мл	$22,43 \pm 3,47$	$21,01 \pm 4,83$	$>0,05$
HGF, пг/мл	$522,32 \pm 50,05$	$449,29 \pm 57,22$	$>0,05$
TNF- α /HGF	$0,041 \pm 0,005$	$0,044 \pm 0,003$	$>0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами.

Як видно з таблиці 7.1, рівень туморнекротизуючого фактора альфа до лікування становив ($22,43 \pm 3,47$) пг/мл, після лікування – ($21,01 \pm 4,83$) пг/мл ($p > 0,05$); фактора росту гепатоцитів – ($522,32 \pm 50,05$) пг/мл і ($449,29 \pm 57,22$) пг/мл відповідно ($p > 0,05$); співвідношення цих цитокінів – ($0,041 \pm 0,005$) на початку лікування та ($0,044 \pm 0,003$) після проведеного лікування ($p > 0,05$). Слід зазначити, що після закінчення лікування підвищення рівня TNF- α спостерігалось у 8 ($40,00 \pm 10,91$) % немовлят, причому збільшення його концентрації простежувалося і через 6–7 тижнів після початку лікування. Тривале утримання зниженого рівня TNF- α свідчить про поступове відновлення нормального функціонального стану

печінки після перенесеної тривалої непрямой гіпербілірубінемії, однак вказує на потенційно підвищену вразливість печінки у цей період до дії різноманітних патологічних факторів і обґрунтовує застосування гепатопротекторних препаратів протягом тривалого періоду після нормалізації рівня білірубину.

Таким чином, проведене дослідження засвідчило позитивний вплив препарату гепатопротекторної і холекінетичної дії (урсо-дезоксихолієвої кислоти) на перебіг пролонгованої кон'югаційної жовтяниці у немовлят. Клінічне спостереження показало, що у більшості ($75,76 \pm 7,46$ %) немовлят із ПЖЖ, що отримували в комплексному лікуванні препарат УДХК, виявлено швидке зменшення інтенсивності жовтяниці вже на 3–4-й день прийому препарату, а через 10–14 днів кількість дітей із візуальними проявами жовтяниці була достовірно меншою порівняно з групою дітей, котрі отримали традиційне лікування ($p < 0,001$). Лабораторне дослідження підтвердило вірогідно швидше зниження рівня непрямого білірубину в дітей, у лікуванні яких застосовувався препарат УДХК ($p < 0,001$), причому інтенсивність зниження не залежала від його вихідного рівня ($p > 0,05$). Поряд із нормалізацією рівня непрямої фракції білірубину простежувалася позитивна динаміка активності трансаміназ (АлАТ і АсАТ) та картини ультразвукового дослідження печінки (зменшення розмірів печінки й покращення ехоструктури паренхіми печінки).

Проведена повторна динамічна ультразвукова холецистографія з харчовою стимуляцією жовчовиділення засвідчила позитивні зміни біліарного тракту у ($81,48 \pm 7,41$ %) хворих. Об'єм жовчного міхура натщесерце у дітей, які отримували препарат УДХК, суттєво збільшився ($p < 0,01$) і відповідав показнику здорових дітей ($p > 0,05$); водночас у дітей групи порівняння об'єм жовчного міхура суттєво не змінився ($p > 0,05$) і був достовірно меншим, ніж у здорових дітей ($p < 0,01$).

У результаті застосування препарату УДХК спостерігалася нормалізація реакції жовчного міхура у відповідь на харчову стимуляцію жовчовиділення: через 2 тижні після початку терапії показники ступеня та швидкості скорочення у дітей основної групи відповідали показникам здорових дітей ($p > 0,05$) і були достовір-

но вищі, ніж у немовлят групи порівняння ($p < 0,01$). У групі дітей, котрі отримували препарат УДХК, кількість дітей із відновленим початковим розміром жовчного міхура на 40 хвилині дослідження була суттєво більшою порівняно з немовлятами, котрі отримали традиційне лікування ($p < 0,001$), і відповідала цьому показнику в здорових дітей ($p > 0,05$).

Тривале утримання зниженого рівня TNF- α свідчить про поступове відновлення нормального функціонального стану печінки після перенесеної тривалої непрямой гіпербілірубінемії, однак вказує на потенційно підвищену вразливість печінки у цей період до дії різноманітних патологічних факторів.

Таким чином, результати проведених досліджень довели, що призначення препарату гепатопротекторної та холекінетичної дії (урсодезоксихолевої кислоти) позитивно впливає на клінічний перебіг жовтяниці, сприяє швидшій регресії клініко-параклінічних ознак жовтяниці, прискорює темпи одужання дітей і нормалізує функціональний стан біліарного тракту. Отримані дані обґрунтовують включення препаратів холекінетичної та гепатопротекторної дії в комплексну терапію дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею.

ВИСНОВКИ

1. Пролонгована кон'югаційна жовтяниця займає значне місце у структурі захворюваності дітей перших місяців життя, діагностується практично в кожній четвертій дитини. Незважаючи на наявність чисельних методів лікування, що сприяють елімінації білірубіну, недостатня увага приділяється діагностиці порушень гепатобіліарної системи та їх корекції. Тому підвищення ефективності діагностичних і лікувальних заходів при пролонгованій кон'югаційній жовтяниці в дітей раннього віку є актуальною медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії.

2. Встановлено, що ризик виникнення пролонгованої кон'югаційної жовтяниці в немовлят вірогідно підвищують такі пренатальні чинники, як ускладнений перебіг вагітності й пологів, супутня соматична патологія матері, перенесені під час вагітності ГРВІ, кесарів розтин і родостимуляція.

3. Частота пролонгованої кон'югаційної жовтяниці в немовлят вірогідно збільшується за наявності таких постнатальних чинників, як оцінка за шкалою Апгар на 1 хв. <7 балів, грудне вигодовування, гіпоксичні ураження центральної нервової системи, функціональні порушення шлунково-кишкового тракту й кишковий дисбактеріоз III ст. Імовірність виникнення тяжкої гіпербілірубінемії (рівень ЗБС 255 мкмоль/л і більше) вірогідно пов'язана з недостатньою масою тіла і тимомегалією.

4. Перебіг пролонгованої кон'югаційної жовтяниці в дітей раннього віку характеризується наявністю у 39,73 % дітей мінімально вираженого синдрому цитолізу та порушенням нормального співвідношення непрямого і прямого білірубіну за рахунок збільшення кон'югованої фракції.

5. Стан гепатобіліарної системи в дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею, за даними ультразвукового дослідження, характеризується наявністю функціональних розладів жовчного міхура (67,50 %), переважно за гіпотонічним типом (59,26 %), та збільшенням розмірів і підвищенням ехогенності паренхіми печінки (53,43 %).

6. Виявлене зниження у крові концентрації TNF- α та незмінені значення вмісту HGF порівняно зі здоровими дітьми характеризують стан гепатоцитів як «компенсований» та свідчать про відсутність в умовах підвищеного рівня білірубіну і його тривалої персистенції того ступеня ураження печінки, яке призводить до змін її регенераторної активності й прогресування фібротичних процесів.

7. Встановлене зниження в дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею рівнів експресії сироваткових мікроРНК-21-3р і мікроРНК- 885-5р є показником порушення функціонального стану гепатоцитів, зокрема процесів проліферації та апоптозу.

8. Оптимізація лікувального комплексу завдяки включенню препарату гепатопротекторної й холекінетичної дії (урсодезоксихолевої кислоти) дозволяє підвищити темпи регресії клінічних ознак жовтяниці у 2,5 разу і приводить до нормалізації показників цитолізу в 51,52 % немовлят, ехоструктури печінки – у 55,56 % дітей і моторно-евакуаторної функції жовчного міхура – у 81,48 % хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белоусов Ю. В. Синдром холестаза у детей / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова // Здоров'я України. – 2011. – № 3. – С. 51–54.
2. Бобровицкая А. И. Гипербилирубинемия новорожденных – многофакторный процесс / А. И. Бобровицкая, Л. Х. Глазкова // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5. – С. 88–92.
3. Влияние фактора роста гепатоцитов на стресс-индуцированные изменения структуры печени / В. И. Корозин, Ю. Д. Ляшев, Н. И. Шевченко, И. Л. Бровкина // Человек и его здоровье. – 2011. – № 4. – С. 50–55.
4. Горленко О. М. Кон'югаційні жовтяниці новонароджених: клініко-анамнестичний аналіз / О. М. Горленко, А. О. Янковська // Соврем. педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 70–73.
5. Горленко О. М. Маніфестація кон'югаційної жовтяниці у новонароджених / О. М. Горленко, А. О. Янковська, Н. Г. Мальованик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. – № 12. – С. 62–65.
6. Еталони практичних навиків для лікарів загальної практики – сімейної медицини : (навч.-метод. посібник) / за ред. : Ю. В. Вороненка, Г. І. Лисенка. – Київ, 2012. – Т. 2. – 256 с.
7. Исабекова А. С. Структурно-функциональные свойства генов и микроРНК, ответственных за возникновение рака толстой кишки : дис... д-ра философии (PhD) : 6D060722 / Исабекова Асель Саниярбековна ; Каз. нац. ун-т имени аль-Фараби. – Алматы, 2012. – 116 с.
8. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК / Г. А. Коробов, М. А. Сазонова, И. А. Собенин, А. Ю. Постнов // Кардиол. вестник. – 2011. – № 2. – С. 5–9.
9. Ігнатко Л. В. Клініко-лабораторна характеристика затяжних кон'югаційних жовтяниць у новонароджених / Л. В. Ігнатко, М. Е. Кізяк-Бубряк // Проблеми клініч. педіатрії. – 2011. – № 1/2. – С. 43–47.
10. Каганова Т. И. Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе / Т. И. Каганова, А. А. Логинова // Вопросы соврем. педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 137–140.

11. Логинова А. А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе / А. А. Логинова // Педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 13–19.
12. Справочник детского гастроэнтеролога : справ. врача / под ред. : М. Ф. Денисовой, О. Г. Шадрина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Киев : Доктор-медиа, 2011. – 344 с.
13. Старец Е. А. Дифференциальная диагностика и ведение неонатальных желтух: современное состояние проблемы / Е. А. Старец, Н. А. Малиновская, Н. В. Мовлянова // Здоровье ребенка. – 2012. – № 3. – С. 98–102.
14. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорождённых и тактика их лечения / Э. М. Шакирова, Л. З. Сафина, Л. З. Шакирова [и др.] // Прак. медицина. – 2012. – № 7. – С. 97–100.
15. Фадеенко Г. Д. Патогенетические механизмы фиброза печени. Инновационные диагностические и прогностические критерии / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 19–26.
16. Чурилина А. В. Клиническая характеристика детей с пролонгированным течением «физиологической» желтухи новорожденных / А. В. Чурилина, С. В. Зяблицев, О. А. Глуховская // Питання експерим. та клініч. медицини : зб. ст. – Донецьк, 2011. – Вип. 15, т. 2. – С. 154–157.
17. Шадрін О. Г. Кишкова мікробіота у дітей: сучасні можливості профілактики та корекції порушень / О. Г. Шадрін, В. П. Місник // Укр. мед. часопис. – 2018. – № 5 (1). – С. 81–84.
18. Яблонь О. С. Сучасний погляд на жовтяницю від материнського молока / О. С. Яблонь, О. Рогожа // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – № 1. – С. 124–126.
19. AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108(3). – P. 763–765. doi: 10.1542/peds.108.3.763.
20. A genome-wide integrative study of microRNAs in human liver / E. R. Gamazon, F. Innocenti, R. Wei [et al.] // BMC Genomics. – 2013. – Vol. 14. – Art. No 395.
21. A genome-wide association study of total bilirubin and cholelithiasis risk in sickle cell anemia / P. Sebastiani, N. Solovieff,

- S.W. Hartley [et al.] // Public library of science. – 2012. – Vol. 7, issue 4. – P. e34741.
22. A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction / Y. Cheng, X. Wang, J. Yang [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 53, No 5. – P. 668–676.
 23. Analysis of therapeutic effect of intermittent and continuous phototherapy on neonatal hemolytic jaundice / S. Zhou, X. Wu, A. Ma [et al.] // Exp Ther Med. – Vol. 17. – P. 4007–4012. – 2019. PubMed/NCBI
 24. Andre M. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre / M. Andre, A. S. Day // New Zealand Medical Journal. – 2016. – Vol. 129(1429). – P. 14–21.
 25. Associations between circulating microRNAs (miR 21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver / H. Yamada, K. Suzuki, N. Ichino [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 424. – P. 99–103.
 26. Bartlett M. G. Assessment of UGT polymorphisms and neonatal jaundice / M. G. Bartlett, G. R. Gourley // Semin Perinatol. – 2011. – Vol. 35 (3). – P. 127–133.
 27. Bhutani V. K. The need for technologies to prevent bilirubin induced neurologic dysfunction syndrome / V. K. Bhutani, D. K. Stevenson // Seminars in perinatology. – 2011. – Vol. 35. – P. 97–100.
 28. Bilirubin induced encephalopathy / P. Karimzadeh, M. Fallahi, M. Kazemian [et al.] // Iran J Child Neurol. – 2020. – Vol. 14. – P. 7–19. PubMed/NCBI
 29. Blue LED phototherapy in preterm infants: Effects on an oxidative marker of DNA damage / Van der Schoor L. W. E., van Faassen M., Kema I. [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2020. – Vol. 105. – P. 628–633. PubMed/NCBI
 30. Combined effects of maternal age and parity on successful initiation of exclusive breastfeeding / N. Kitano, K. Nomura, M. Kido [et al.] // Preventive Medicine Reports. – 2015. – Vol. 3. – P. 121–126. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.12.010>
 31. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver / E. van de Steeg, Stránecký V., Hartmannová H.

- [et al.] // Journal of clinical investigation. – 2012. – Vol. 122. – P. 519–528.
32. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis / N. Tarrats, A. Moles, A. Morales [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, No 1. – P. 319–327.
 33. Cycled phototherapy dose-finding study for extremely low-birth-weight infants: A randomized clinical trial / C. Arnold, J. E. Tyson, C. Pedroza [et al.] // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174. – P. 649–656. PubMed/NCBI
 34. Deshmukh J. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: A systematic review of randomized controlled trials / J. Deshmukh, M. Deshmukh, S. Patole // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32. – P. 154–163. PubMed/NCBI
 35. Differential plasma microRNA profiles in HBeAg positive and HBeAg negative children with chronic hepatitis B / T. N. Winther, C. H. Bang-Berthelsen, I. L. Heiberg [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No 3. – Art. No e58236.
 36. Differentially expressed miRNAs in the plasma may provide a molecular signature for aggressive pancreatic cancer / S. Ali, K. Almhanna, W. Chen [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2011. – Vol. 3, No 1. – P. 28–47.
 37. Dimmeler S. MicroRNAs in age-related diseases / S. Dimmeler, P. Nicotera // EMBO Mol. Med. – 2013. – Vol. 5, No 2. – P. 180–190.
 38. Does Jaundice in Newborn Infants Affect Exclusivity and Duration of Breastfeeding in Taiwan? / CHU, Kuei-Hui; TENG, Sen-Wen; TAI, Chen-Jei [et al.] // Journal of Nursing Research. – April 2021. – Vol. 29, issue 2. – P. e145 doi: 10.1097/jnr.0000000000000420
 39. Dynamic recruitment of microRNAs to their mRNA targets in the regenerating liver / J. Schug, L. B. McKenna, G. Walton [et al.] // BMC Genomics. – 2013. – Vol. 14. – Art. No 264.
 40. Ebbesen F. Update on phototherapy in jaundiced neonates / F. Ebbesen, T.W.R. Hansen, M. J. Maisels // Curr Pediatr Rev. – 2017. – Vol. 13. – P. 176–180. PubMed/NCBI
 41. EGFR is dispensable for c-Met-mediated proliferation and survival activities in mouse adult liver oval cells / A. Martinez-Palacian, G.

- del Castillo, B. Herrera [et al.] // *Cell. Signal.* – 2012. – Vol. 24, No 2. – P. 505–513.
42. Erlichman J. Causes of cholestasis in neonates and young infants. 2017 / J. Erlichman, K. Loomes. URL: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants> – (updated 2018 Jul 24; cited 2017 May 29).
 43. Factors associated with cessation of exclusive breastfeeding at 1 and 2 months postpartum in Taiwan / P.-C. Chang, S.-F. Li, H.-Y. Yang [et al.] // *International Breastfeeding Journal.* – 2019. – Vol. 7(14). – Art. No 18. URL: <https://doi.org/10.1186/s13006-019-0213-1>
 44. Faulhaber F. R. S. Side effects of phototherapy on neonates / F. R. S. Faulhaber, R. S. Procianoy and R. C. Silveira // *Am J Perinatol.* – 2019. – Vol. 36. – P. 252–257. PubMed/NCBI
 45. Fluid supplementation in management of neonatal hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial / P. Goyal, A. Mehta, J. Kaur [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2018. – Vol. 31(20). P. 2678–2684. URL: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1351535>
 46. Frreira D. Applying data mining techniques to improve diagnosis in neonatal jaundice / D. Frreira, A. Oliveira, A. Freitas // *BMC Medical Informatics and Decision Making.* – 2012. – Vol. 12. – P. 143–154.
 47. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study / L. J. Horsfall, I. Nazareth, S. P. Pereira, I. Petersen // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 28(10). – P. 1643–1647.
 48. Gill K. L. Characterization of in vitro glucuronidation clearance of a range of drugs in human kidney microsomes: comparison with liver and intestinal glucuronidation and impact of albumin / K. L. Gill, J. B. Houston, A. Galetin // *Drug metabolism and disposition.* – 2012. – Vol. 4 (40). – P. 825–835.
 49. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan, ROC. Survey plan for breastfeeding rate in counties and cities in 2018. URL: <https://www.grb.gov.tw/search/planDetail?id=12691859>
 50. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan, ROC. Current status of breastfeeding in Taiwan. 2019. URL: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=506&pid=463>

51. High education and increased parity are associated with breast-feeding initiation and duration among Australian women / N. Holowko, M. Jones, I. Koupil [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2016. – Vol. 19(14). – P. 2551–2561. URL: <https://doi.org/10.1017/S1368980016000367>
52. Hospitalisation after birth of infants: cross sectional analysis of potentially avoidable admissions across England using hospital episode statistics / E. Jones, B. Taylor, G. Rudge [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2018. – Vol. 18(1). – Art. No 390. URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1360-z>
53. Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: role of miR-21 / A. Zarjou, S. Yang, E. Abraham [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, No 4. – P. F793–F801.
54. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice / M. Kaplan, M. Muraca, C. Hammerman [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110, No 4. – Art. No e47.
55. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia / A. Shibuya, T. Itoh, R. H. Tukey, R. Fujiwara // *Scientific reports*. – 2013. – Vol. 3. – P. 2903.
56. Inherited disorders of bilirubin clearance / N. Memon, B. I. Weinberger, T. Hegyi, L. M. Aleksunes // *Pediatr Res*. – 2016. – Vol. 79(3). – P. 378–386. doi: 10.1038/pr.2015.247.
57. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors / J. B. Goodnough, E. Ramos, E. Nemeth, T. Ganz // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, No 1. – P. 291–299.
58. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts / H. Jaeschke // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 173–179.
59. Jahanshahifard S. Effects of phototherapy on cytokines' levels and white blood cells in term neonate with hyperbilirubinemia / S. Jahanshahifard, M. Ahmadpour-Kacho, Y. Zahed Pasha // *J Clin Neonatol.* – 2012. – Vol. 1(3). – P. 139–142.
60. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats / L. Wang, X. Wang, G. Xie [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, No 4. – P. 1567–1573.

61. Lo T. F. MicroRNA-21-3p, a berberine-induced miRNA, directly down-regulates human methionine adenosyltransferases 2A and 2B and inhibits hepatoma cell growth / T. F. Lo, W. C. Tsai, S. T. Chen // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No 9. – Art. No e75628.
62. Manevski N. Albumin stimulates the activity of the human UDPGlucuronosyltransferases 1A7, 1A8, 1A10, 2A1 and 2B15, but the effects are enzyme and substrate dependent / N. Manevski, J. Troberg, P. Svaluto-Moreolo // Public library of science. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. e54767.
63. Melatonin and multiple sclerosis: From plausible neuropharmacological mechanisms of action to experimental and clinical evidence / M. Yeganeh Salehpour, A. Mollica, S. Momtaz [et al.] // Clin Drug Investig. – 2019. – Vol. 39. – P. 607–624. PubMed/NCBI
64. Met/HGF receptor activation is regulated by juxtamembrane Ser985 phosphorylation in hepatocytes / M. Nakayama, K. Sakai, A. Yamashita [et al.] // Cytokine. – 2013. – Vol. 62, No 3. – P. 446–452.
65. MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF-kappaB signaling / R. T. Marquez, E. Wendlandt, C. S. Galle [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2010. – Vol. 298, No 4. – P. G535–G541.
66. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration / Q. Yuan, K. Loya, B. Rani [et al.] // Hepatology. – 2013. – Vol. 57, No 1. – P. 299–310.
67. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis / T. Ogawa, M. Enomoto, H. Fujii [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, No 11. – P. 1600–1609.
68. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis / G. Liu, A. Friggeri, Y. Yang [et al.] // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, No 8. – P. 1589–1597.
69. Mitra S. Neonatal jaundice: Aetiology, diagnosis and treatment / Mitra S., J. Rennie // Br J Hosp Med (Lond). – 2017. – Vol. 78. – P. 699–704. PubMed/NCBI
70. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn / N. M. Gundur, P. Kumar,

- V. Sundaram [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2010. – Vol. 52, No 5. – P. 769–772.
71. Neonatal Jaundice / Betty Ansong-Assoku, Sanket D. Shah, Pratibha A. Ankola // StatPearls Publishing. – 2022 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/>
 72. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development / R. D. Maimburg, B. H. Bech, M. Vaeth [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, No 5. – P. 872–878.
 73. Neonatal jaundice. Clinical Guideline. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010. – 525 p.
 74. Neonatal jaundice in low- and middle-income countries: Lessons and future directions from the 2015 don ostrow trieste yellow retreat / C. Greco, G. Arnolda, N. Y. Boo [et al.] // *Neonatology.* – 2016.– Vol. 110. – P. 172–180. PubMed/NCBI
 75. Newman T. B. Efficacy of phototherapy for Newborns with Hyperbilirubinemia: a cautionary example of an instrumental variable analysis / T. B. Newman, E. Vittinghoff, C. E. McCulloch // *Medical decision making.* – 2012. – Vol. 32(1). – P. 83–92.
 76. Nishimura Y. Inhibitory effects of adenine nucleotides and related substances on UDP-glucuronosyltransferase: structure effect relationships and 130 evidence for an allosteric mechanism / Y. Nishimura, S. Maeda, S. Ikushiro // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2007. – Vol. 1770. – P. 1557–1566.
 77. Patient Blood Management Guidelines: Module 6-Neonatal and Paediatrics. 2016. URL: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6> – (cited 2017 May 5).
 78. Plasma microRNA, a potential biomarker for acute rejection after liver transplantation / J. Hu, Z. Wang, C. J. Tan [et al.] // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95, No 8. – P. 991–999.
 79. Polymorphic variants of SLCO1B1 in neonatal hyperbilirubinemia in China / J. Liu, J. Long, S. Zhang [et al.] // *Italian journal of pediatrics.* – 2013. – Vol. 39 (49). – P. 1–5.
 80. Prameela K. K. Breastfeeding during breast milk jaundice–A pathophysiological perspective / K. K. Prameela // *Medical Journal of Malaysia.* – 2019. – Vol. 74(6). – P. 527–533. URL: <http://www.e-mjm.org/2019/v74n6/breast-milk-jaundice.pdf>

81. Prediction of neonatal hyperbilirubinemia using 1st day serum bilirubin levels / S. M. Spoorthi, S. F. Dandinavar, V. H. Ratageri, P. K. Wari // *Indian J Pediatr.* – 2019. – Vol. 86. – P. 174–176. PubMed/NCBI
82. Preer G. L. Understanding and managing breast milk jaundice / G. L. Preer, B. L. Philipp // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96(6). – P. 461–466. doi: 10.1136/adc.2010.184416.
83. Protective effects of HGF-MSP chimera (metron factor-1) on liver ischemia-reperfusion injury in rat model / F. Xue, J. J. Zhang, L. M. Xu [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2010. – Vol. 11, No 5. – P. 299–305.
84. Queensland Clinical Guidelines. Routine newborn assessment (previously Examination of the newborn baby). Maternity and Neonatal Clinical Guideline MN14.4.V4.R19. [Internet]. State of Queensland (Queensland Health) [Internet], 2014. – 17 p. URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0029/141689/g-newexam.pdf – (cited 2017 July 04).
85. Recommendations for pregnancies in patients with Crigler-Najjar syndrome / J. H. P. Wilson, M. Sinaasappel, F. K. Lotgering, J. G. Langendonk // *JIMD reports.* – 2013. – Vol. 7. – P. 59–62.
86. Regulation of microRNA expression by hepatocyte growth factor in human head and neck squamous cell carcinoma / D. Susuki, S. Kimura, S. Naganuma [et al.] // *Cancer Sci.* – 2011. – Vol. 102, No 12. – P. 2164–2171.
87. Risk factors associated with neonatal jaundice: A cross-sectional study from Iran / S. Y. Mojtahedi, A. Izadi, G. Seirafi [et al.] // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2018. – Vol. 6. – P. 1387–1393. PubMed/NCBI
88. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety / A. Ido, A. Moriuchi, M. Numata [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 9. – P. 55.
89. Sarici S. U. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia / S. U. Sarici // *Journal Trop Pediatrics.* – 2010. – Vol. 56. – P. 128–129.
90. Serum microRNA characterization identifies miR-885-5p as a potential marker for detecting liver pathologies / J. Gui, Y. Tian, X. Wen [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2011. – Vol. 120, No 5. – P. 183–193.

91. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection / O. Waidmann, V. Bihrer, T. Pleli [et al.] // J. Viral Hepat. – 2012. – Vol. 19, No 2. – P. e58–e65.
92. Shanghai Birth Cohort Study. “Doing the month” and postpartum depression among Chinese women: A Shanghai prospective cohort study / G. Ding, L. Niu, A. Vinturache [et al.] // Women Birth. – 2020. – 33(2). – P. e151–e158. URL: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2019.04.004>
93. Shogo J. Miyagi. The development of UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6 in the pediatric liver / Shogo J. Miyagi, Abby C. Collier // Drug metabolism and disposition. – 2011. – Vol. 5(39). – P. 912–919.
94. Slusher T. M. A global need for affordable neonatal jaundice technologies / T. M. Slusher, M. Zipursky, M. Bhutani // Seminars in perinatology. – 2011. – Vol. 35. – P. 185–191.
95. Sticova E. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications / E. Sticova, M. Jirsa // World journal of gastroenterology. – 2013. – Vol. 19 (38). – P. 6398–6403.
96. Stower H. Small RNAs: piRNA surveillance in the C. elegans germline / H. Stower // Nat. Rev. Genet. – 2012. – Vol. 13, No 8. – P. 518–519.
97. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 / J. Sugatani // Drug Metab Pharmacokinet. – 2013. – Vol. 28(2). – P. 83–92.
98. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus / L. Harsha, J. Priya, K. K. Shah, B. Reshmi // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2015. – Vol. 8(8). – P. 1087–1092. doi: 10.5958/0974-360X.2015.00189.4.
99. The effect of phototherapy on sister chromatid exchange with different light density in newborn hyperbilirubinemia / H. G. Kanmaz, N. Okur, D. Dilli [et al.] // Turk Pediatri Ars. – 2017. – Vol. 52. – P. 202–207. PubMed/NCBI
100. Transport and metabolism at blood–brain interfaces and in neural cells: relevance to bilirubin-induced encephalopathy / S. Gazzin, N. Strazielle, C. Tiribelli, J-F. Ghersi-Egeas // Frontiers in pharmacology. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–13.

101. Ullah S. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article / S. Ullah, K. Rahman, M. Hedayati // *Iran J Public Health*. – 2016. – Vol. 45(5). – P. 558–568.
102. Unconjugated pathological jaundice in newborns / I. Mesić, V. Milas, M. Međimurec, Ž. Rimar // *Coll Antropol*. – 2014. – Vol. 38(1). – P. 173–178.
103. Vitek L. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects / L. Vitek, J. D. Ostrow // *Current pharmaceutical design*. – 2009. Vol. 15. – P. 2869–2883.
104. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases / L. Vitek // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – Vol. 3. – Art. No 55. – P. 1–7.
105. Waite W. M. Phototherapy for the treatment of neonatal jaundice and breastfeeding duration and exclusivity / W. M. Waite, J. A. Taylor // *Breastfeeding Medicine*. – 2016. – Vol. 11(4). – P. 180–185. URL: <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0170>
106. Waits A. Evaluation of factors contributing to the decline in exclusive breastfeeding at 6 months postpartum: The 2011–2016 National Surveys in Taiwan / A. Waits, C. Y. Guo, L. Y. Chien // *Birth*. – Vol. 45(2). – P. 184–192. URL: <https://doi.org/10.1111/birt.12340>
107. Wegiel B. Go-green: the anti-inflammatory effects of biliberdinreductase / B. Wegiel, L. E. Otterbein // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–9.
108. Wegiel B. Go-green: the anti-inflammatory effects of biliberdinreductase / B. Wegiel, L. E. Otterbein // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–9.
109. Wyllie R. Pediatric gastrointestinal and liver disease / R. Wyllie, J. Hyams, M. Kay. – Philadelphia. PA : Elsevier Saunders, 2011. – 1123 p.
110. Xia H. MicroRNA-216a/217-induced epithelial-mesenchymal transition targets PTEN and SMAD7 to promote drug resistance and recurrence of liver cancer / H. Xia, L. L. Ooi, K. M. Hui // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, No 2. – P. 629–641.

Наукове видання

Горленко О. М., Ленченко А. В., Янковська А. О.

**ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ ТА ДИТИНИ:
ПРОЛОНГОВАНІ КОН'ЮГАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ
МОНОГРАФІЯ**

Комп'ютерна верстка - Мирослава Токар
Дизайн обкладинки - Ольга Росоляник

Підписано до друку 10.08.2022. Формат 64х90/16.
Папір офсетний. Друк цифр. Гарнітура Minion Pro.
Умовн. друк ар. 14,84. Тираж 300 прим. Замов. № 2719.

Видано та віддруковано в ТОВ "Поліграфцентр "Ліра":
88000, м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
Серія ЗТ №24 від 7 листопада 2005 року.