

## Новые подходы в лечении неонатальных желтух

Белорусский государственный медицинский университет,  
УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г.Минска

Изучено влияние хофитола на течение неонатальных желтух. Препарат изменяет течение гипербилирубинемии, воздействуя на неонатальный холестаза путем улучшения клеточного метаболизма в гепатоците.

**Ключевые слова:** неонатальная гипербилирубинемия, холестаза, хофитол.

Желтухи периода новорожденности по-прежнему остаются актуальной проблемой неонатологии в связи с наблюдающимся патоморфозом перинатальной патологии. Длительность гипербилирубинемии нередко переходит границы первого месяца жизни, что трактуется клиницистами как затяжное течение неонатальной желтухи. Лабораторным критерием как гемолитических, так и печеночных желтух, является повышенный уровень непрямого билирубина, что иногда может сочетаться с умеренным увеличением содержания прямого билирубина и пороговыми значениями печеночных ферментов[1].

Практически все этапы билирубинового обмена у новорожденных характеризуются рядом особенностей: относительно большее количество гемоглобина на единицу массы тела, умеренный гемолиз эритроцитов даже в нормальных условиях; даже у здорового доношенного новорожденного ребенка содержание Y-и Z-протеинов, выполняющих транспортную функцию, а также активность ферментных систем печени, резко снижены в течение раннего неонатального периода (в первые сутки жизни они составляют 5% от активности взрослого человека). Повышение концентрации билирубина приводит к повышению активности ферментных систем в течение первых 3-4 дней жизни. Полное становление ферментных систем печени происходит к 1,5-3,5 мес. жизни. Морфофункциональная незрелость, эндокринные расстройства (гипотиреоз, повышение в женском молоке прегнандиола), нарушения углеводного обмена (гипогликемия), наличие сопутствующей инфекционной патологии существенно удлиняют сроки становления ферментных систем печени. Процессы выведения билирубина из организма также несовершенны, с чем связана повышенная кишечная реабсорбция билирубина. Кроме того, у новорожденного ребенка имеется нерезко выраженный холестаза. Согласно современным представлениям, холестаза – это не только следствие затруднения оттока желчи из-за механических причин, но и свидетельство нарушения секреции отдельных ее компонентов гепатоцитом (внутрипеченочный холестаза). Наиболее частой причиной неонатального холестаза является несоответствие между повышенной продукцией компонентов желчи и ограниченной способностью их выведения. В норме у новорожденных на 4 – 7-е сутки жизни образуется в десятки раз больше желчных кислот, чем у взрослых. Кроме того, именно в неонатальном периоде образуются «атипичные» желчные кислоты, имеющие на своей поверхности дополнительные гидроксильные группы, уменьшающие их токсичность, но снижающие холекинетическую активность. Уже упомянутые относительная незрелость ферментных систем печени, обеспечивающая гепатоинтестинальную циркуляцию желчных кислот, низкая активность транспортных систем гепатоцита, замедленный пассаж желчи по желчевыводительной системе и узость желчных протоков, повышенная реабсорбция компонентов желчи в кишечнике способствуют медленному выведению ее из организма и повышению содержания желчных кислот в крови. Эти факторы и лежат в основе физиологического холестаза новорожденных. Известно, что острая и хроническая гипоксия плода, асфиксия при рождении, тяжелая перинатальная патология (инфекции, гемодинамические нарушения, катетеризация центральных вен, полное парентеральное питание), использование гепатотоксичных препаратов и препаратов крови могут привести к формированию патологического неонатального холестаза. В его основе лежат деструктивные изменения желчевыводящих путей, нарушение проницаемости мембран гепатоцитов. При своевременном проведении антихолестатической терапии указанные нарушения обратимы [2,3,5].

Учитывая вышеизложенное, актуальной задачей неонатологии является поиск средств желчегонного действия для новорожденных и грудных детей, что позволит ускорить процессы элиминации непрямого билирубина на фоне сопутствующего умеренного холестаза, снизит риск нейротоксического эффекта билирубина. Одним из таких препаратов является хофитол [4].

Хофитол – препарат растительного происхождения (экстракт из зеленых листьев артишока полевого) с желчегонным, гепатопротекторным, диуретическим действием. Препарат увеличивает выработку ферментов гепатоцитами и оказывает влияние на метаболизм липидов, холестерина и кетоновых тел, обладает детоксицирующим действием. Его основными действующими веществами являются циннарин, кофеоловая, хинная кислоты, флавоноиды, секвитерпилактон, витамины группы В. Циннарин с кофеоловой и хинной кислотами оказывают желчегонное и гепатопротекторное действие; секвитерпилактон улучшает фильтрационную способность почек; инулин, аскорбиновая кислота и витамины группы В способствуют нормализации обменных процессов.

Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности лекарственного препарата хофитол в комплексном лечении новорожденных детей и детей второго месяца жизни с затяжным течением неонатальных желтух.

Характеристика детей и методы исследования

Предметом нашего наблюдения явились 24 новорожденных ребенка, поступивших в Инфекционное отделение новорожденных и недоношенных детей №2 УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г.Минска с диагнозом «неонатальная желтуха, затяжное течение». Дети направлялись в стационар участковыми врачами-педиатрами с общими жалобами на иктеричность кожи и видимых слизистых в возрасте от 25 дней до 1 месяца 10 дней. Уровень непрямого билирубина при поступлении составил от 110 до 190 мкмоль/л.

Все наблюдаемые нами дети были разделены на 2 группы: 1-я, основная, насчитывавшая 14 детей, в программу лечения которых был включен хофитол; и 2-я, сравнения, представленная 10-ю новорожденными, не получавшими этот препарат.

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по всем основным характеристикам. Все обследованные дети были доношенными, от 1-ой – 6-ой одноплодной беременности. Течение настоящей беременности было отягощено: угрозами прерывания – у 4-х женщин (16,6%), гестозами второй половины беременности – у 4-х женщин (16,6%); гинекологическими заболеваниями страдали 6 женщин (40,0%), 5 женщин (20,8%) во время настоящей беременности получали гормональное лечение (дюфастон); острые респираторные инфекции в течение данной беременности перенесли 12 женщин (50,0%), обострение хронических заболеваний (хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит) отмечалось у 6 (40,0%) женщин, гипотиреоз зафиксирован у 3 женщин (12,4%). Профвредности (работа на химическом производстве, частый контакт с респираторными инфекциями) были зафиксированы у 3-х женщин (12,4%); аборт в анамнезе имели 8 (33,3%) женщин. Течение родов у обследованных было следующим: роды путем операции кесарева сечения отмечались у 8 женщин (33,3%), роды через естественные родовые пути – у 16 женщин (66,6%), факт родостимуляции зафиксирован в 8 случаях, что могло служить предпосылкой для развития гипербилирубинемии у детей.

Течение раннего неонатального периода не было отягощено ни у одного ребенка: дети были выписаны домой из родильных учреждений в положенные сроки. При анализе характера вскармливания новорожденных на амбулаторном этапе были выявлены следующие детали: 13 (71,0%) из обследованных детей вскармливались только грудным молоком (грудь матери «по требованию»), 8 (16,6%) – придерживались смешанного типа вскармливания и 3 (12,4%) – находились на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями.

Согласно наблюдениям участковых педиатров и самих матерей, желтушность кожи и слизистых после выписки из родильного дома: не меняла своей интенсивности – у 12 детей (50,0%); несколько уменьшилась – у 5 детей (20,8%); уменьшилась и вновь проявилась более интенсивно у 7 детей (29,2%).

Признаки морфофункциональной незрелости отмечались у 5 детей (20,8%). Факт внутриматочной гипоксии плода, документально подтвержденный, имел место в 7 случаях (29,2%), при этом у 4-х детей имелись клинические признаки нарушения функции ЦНС. Случаев изоиммунизации по АВО-системе и Rh-фактору среди наблюдаемых не было; фактов внутриутробного инфицирования также не зафиксировано.

Как возможные причины затяжного течения неонатальной желтухи нами предполагались: морфофункциональная незрелость – у 5 детей (20,8%); желтуха от материнского молока (прегнановая желтуха) – у 7 младенцев (29,2%); желтуха, обусловленная лекарственным гемолизом

(на фоне назначения матери в родах окситоцина) – у 8 детей (33,3%); неуточненный характер желтухи – у 4-х детей (16,6%).

Все дети получали традиционное лечение гипербилирубинемии, которое было представлено следующими составляющими.

Инфузионная терапия, цель которой – дезинтоксикация и предотвращение нарушений водного баланса. Основой инфузионной терапии являлась 5% глюкоза, к которой добавлялись мембраностабилизаторы (эссенциале), кардиотрофики и препараты, улучшающие микроциркуляцию (рибоксин, милдронат).

Энтеросорбенты (смекта, карболен) включались в терапию с целью прервать печеночно-кишечную циркуляцию билирубина, как вспомогательный, но не основной метод лечения.

При предполагаемой прегнановой желтухе проводилась пастеризация грудного молока. Следует отметить, что новорожденные не получали лекарственных препаратов, способных вызвать гепатотоксический эффект.

Помимо основной терапии, дети первой группы получали хофитол по 1/4 таблетки трижды в день за 15 – 20 минут до кормления в течение 10 – 14 дней.

На протяжении всего курса лечения эффективность его оценивалась по следующим критериям: степень желтушного прокрашивания кожи, склер и видимых слизистых; степень переносимости препарата (наличие или отсутствие срыгиваний, метеоризма, характер стула). Кроме клинических критериев, учитывалась динамика снижения уровня билирубина, показатели печеночных ферментов, проводилось ультразвуковое исследование печени.

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенного нами комплексного лечения у всех детей произошла нормализация билирубинового обмена. Максимальные значения уровней общего билирубина отмечались при поступлении детей в отделение и составили 154,07+-23,95мкмоль/л в исследуемой группе и 146,17+-19,74 мкмоль/л в группе сравнения. При этом соотношение не прямой и прямой фракций во всех лабораторных тестах были в пределах нормы, т.е. уровень прямого билирубина составил в среднем 10 – 14% от уровня общего. На фоне проведенной терапии в основной группе детей, получавших дополнительно хофитол, клиническое разрешение желтухи произошло на 8-10 сутки от начала лечения, что имело лабораторное подтверждение – уровень общего билирубина снизился до 82,32+-8,71мкмоль/л. Снижение же билирубина в группе сравнения шло медленнее, потребовало продолжения комплексной терапии, а нормализация этого показателя (88,79+-7,45мкмоль/л) наступила на 13 – 15 день от начала лечения.

#### Выводы

1. Растительный препарат хофитол целесообразно включать в комплексную программу лечения новорожденных детей с затяжным течением неонатальных желтух с целью купирования неонатального холестаза, что способствует быстрой регрессии гипербилирубинемии.

2. Побочных эффектов в виде метаболических, аллергических, желудочно-кишечных дисфункций на фоне приема препарата не было отмечено.

#### Литература

1. Анастасевич, Л. А., Симонова, Л. В. Желтухи у новорожденных // Лечащий врач. 2006. 10. С. 66 – 71.
2. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике: применение урсофалька / Ю. Т. Мухина [и др.]; под ред. Ю. Т. Мухиной. М.:РГМУ, 2004. 29 с.
3. Шерлок, Ш., Дули, Д. Заболевание печени и желчных путей: практическое руководство / под редакцией З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина: пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.
4. Яцык, Г. В., Беляева, И. А., Бомбардинова, Е. П. Эффективность препарата хофитол в терапии желтух у новорожденных // Рос.вест.перинатол. и педиатр. 2007. 52. 2. С. 20 – 22.
5. Bezerra, J. A., Balisteri, W. F. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. Semin Gastrointest Dis 2001; 12: 2: 54 – 65