

Возможности коррекции перинатальных нарушений гепато-билиарной системы с помощью терапии, включающей антигомтоксический препарат Гепар композитум

Резюме

Исследовали возможности повышения эффективности терапии нарушений гепато-билиарной системы у гипотрофичных новорожденных путем включения в комплекс терапевтических мероприятий антигомтоксического препарата Гепар композитум. В исследовании приняли участие 50 гипотрофичных новорожденных обоего пола, которые получали общепринятую терапию. Пациенты были распределены между двумя равными по численности группами - основной и контрольной. Пациентам основной группы дополнительно назначали препарат Гепар композитум, в/в или перорально, в дозе 0,15-0,20 мл/кг один раз в сутки ежедневно на протяжении 5-7 дней, затем один раз в 3 суток. Курс терапии длился около четырех недель. Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию. Показано, что включение препарата Гепар композитум в схему комплексного лечения новорожденных позволило достичь более скорого улучшения общего состояния и коррекции метаболизма пациентов, в сравнении с традиционной терапией. Применение препарата Гепар композитум позволило сократить количество применяемых фармакологических средств, уменьшить сроки выхаживания в кювезе и проведения оксигенотерапии у гипотрофичных новорожденных с перинатальной патологией. Делается вывод о том, что использование препарата Гепар композитум способствует увеличению адаптационных резервов организма новорожденных групп перинатального риска, а его включение в комплекс метаболической коррекции представляется обоснованным и перспективным.

Введение

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) - это острое или хроническое нарушение, характеризующееся дефицитом массы, а также изменением функции различных систем организма плода. Согласно данным многочисленных исследований существенную роль в патогенезе ЗВУР играет недостаточность плаценты [1, 2, 3], которая определяет пониженное снабжение плода кислородом и глюкозой (Рис.1). Ослабление обменно-трофической и дыхательной функций плаценты способствует изменению энергетического и пластического обмена, ведет к нарушениям нейро-гуморальных механизмов регуляции пластических процессов, что является ключевым звеном в патогенезе отставания развития, снижения массы и ухудшения функциональных показателей у новорожденного [7, 9]. ЗВУР относится к числу наиболее значимых осложнений перинатального периода,

которое влияет на заболеваемость и смертность плодов и новорожденных, а также определяет высокий уровень абдоминального родоразрешения.

У новорожденных данная патология проявляется отставанием в физическом развитии, снижением адаптационных свойств организма и нарушением гомеостаза. Для гипотрофичных новорожденных характерна высокая частота аномалий развития, внутриутробной гипоксии, аспирационного синдрома, холодового стресса, гипогликемии, гипокальциемии, полицитемии, респираторного дистресса и кровотечений. Наблюдения за динамикой развития детей этой группы показали, что данная патология также оказывает существенное влияние на дальнейший рост и развитие ребенка. Впоследствии такие дети требуют длительного диспансерного наблюдения и реабилитационной терапии.

В настоящее время в Украине по различным оценкам частота гипотрофичных новорожденных колеблется от 1 до 31,2%. Согласно нашим данным, за последние 5 лет этот показатель составил в среднем 29,5%. К примеру, в США частота гипотрофичных новорожденных ниже, она колеблется в диапазоне от 3 до 7%, а в странах Центральной и Западной Европы она составляет около 4% [9]. Частота ЗВУР у недоношенных детей, как правило, выше и колеблется в диапазоне от 15 до 42%. Это объясняется тем, что причины и патогенетические механизмы патологических состояний, приводящих к преждевременным родам и ЗВУР плода, часто совпадают.

Целью настоящего исследования было изучение функционального состояния гепато-билиарной системы у гипотрофичных новорожденных, имеющих перинатальную патологию, а также анализ возможности повышения эффективности терапевтической коррекции метаболизма таких пациентов с помощью антигомтоксического препарата Гепар композитум.

Материал и методы исследования

В исследовании эффективности антигомтоксического препарата Гепар композитум в рамках терапевтической коррекции метаболизма приняли участие гипотрофичные новорожденные, имеющие клинические проявления перинатальной патологии. В состав основной терапевтической группы вошли 25 детей (20 мальчиков и 5 девочек), получавшие общепринятый комплекс терапии, к которому был добавлен препарат Гепар композитум. 25 пациентам контрольной группы (19 мальчиков и 6 девочек) назначали лишь общепринятую терапию. Для сравнения были ис-

пользованы показатели 25 здоровых доношенных новорождённых. Соответствие признаков морфофункциональной зрелости гестационному возрасту при рождении определялось по шкале Балларда и таблицам перцентилей [10]. Для определения уровня адаптации новорождённых на 1-й и 5-й минутах жизни использовалась бальная шкала Апгар. С целью корректного трактования клинических признаков нарушений гепато-билиарной системы дети были сгруппированы не по нозологическим формам, а по степени тяжести патологии. Для этого использовали стандартизованную оценку по шкале острой физиологии новорождённых [12] и бальную оценку тяжести состояния новорождённых [6]. Для оценки эффективности терапии использовали следующие критерии: общее состояние пациента, динамика клинических проявлений нарушений гепато-билиарной системы, длительность применения традиционных фармацевтических препаратов, оксигенотерапии и искусственной вентиляции лёгких, срок выхаживания детей в режиме кувеза и пребывания в палате интенсивной терапии. Дополнительные исследования включали развернутый биохимический анализ крови, в том числе, определение уровня общего белка и альбуминов, билирубина и его фракций, глюкозы, мочевины, холестерина, триглицеридов, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), концентрации кальция, железа и фосфора. Использовали биохимический анализатор ULTRA (Kone, Финляндия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statgraphics. Различия между выборками оценивали с помощью t критерия Стьюдента. $p < 0,05$ считали признаком статистически достоверных различий.

Результаты и их обсуждение

По параметрам физического развития при рождении, гестационному возрасту, а также нозологической патологии раннего неонатального периода, основная и контрольная группы пациен-

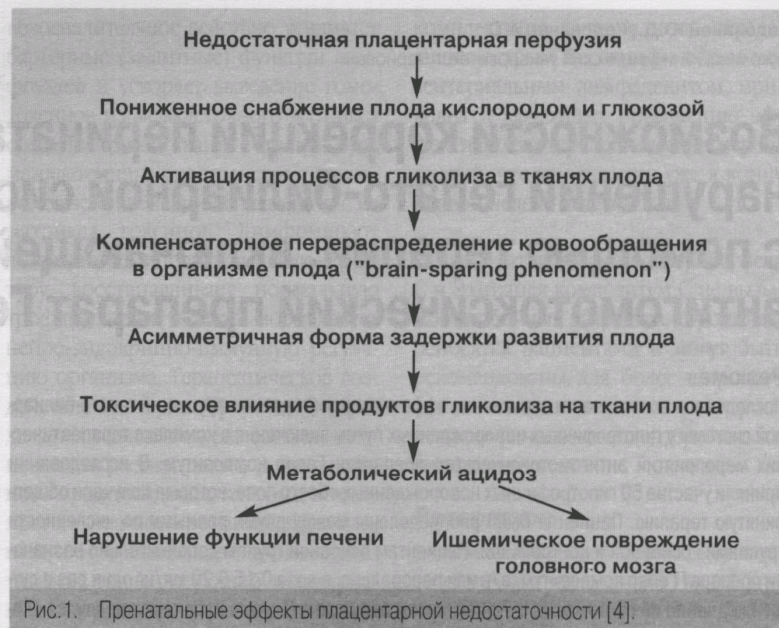


Рис. 1. Пренатальные эффекты плацентарной недостаточности [4].

тов были сравнимыми. Масса тела у новорождённых основной группы составила $3235,3 \pm 11,2$ г, а у детей контрольной группы - $3374,1 \pm 12,1$ г ($p > 0,05$), длина тела была равна, соответственно, $52,1 \pm 0,2$ см и $51,8 \pm 0,2$ см ($p > 0,05$).

Согласно нашим данным, клинически проявлениями нарушений функции печени у гипотрофичных новорождённых являются: увеличение размеров органа (до 64% случаев), гипогликемия (до 40%), желтуха (до 34%), анемия (до 42%), отёки (до 47%), вздутие кишечника (до 64%), ахолические испражнения (до 7%), кровоизлияния (до 5%) и синдром эндотоксикоза (до 27% случаев).

Для новорождённых с перинатальной патологией характерна высокая частота структурных и метаболических изменений печени в раннем неонатальном периоде, что оказывает существенное влияние на дальнейший рост и развитие ребёнка. У гипотрофичных новорождённых при нозологической патологии в раннем неонатальном периоде, в сравнении со здоровыми доношенными детьми, преобладают нарушения функций печени, связанных с синтезом белков, гликогена и метаболизмом липидов. По данным литературы, стресс-синдром, развивающийся на фоне гипоксии, оказывает существенное влияние на белковый обмен,

способствует возникновению отрицательного азотистого баланса и изменениям липидного обмена [8]. Это в свою очередь ведет к угнетению метаболизма, нарушениям синтеза и активности ферментов. Характерные особенности спектра биохимических показателей крови у гипотрофичных новорождённых представлены в Табл.1.

На основании полученных данных можно выделить основные группы симптомов нарушений гепато-билиарной системы у новорождённых с перинатальной патологией: синдром цитолиза (повышение активности АлАТ, АсАТ и ЛДГ), синдром холестаза (повышение активности ЩФ и ГГТ, уровня холестерина и билирубина), синдром воспалительной реакции в соединительной ткани, в тяжёлых случаях - печёночно-клеточная недостаточность (снижение содержания в сыворотке крови уровня общего белка и альбуминов, в тяжёлых случаях - холестерина).

Дисбаланс биохимических показателей, возникающий у гипотрофичных новорождённых, свидетельствует о существенном функциональном напряжении печени, нацеленном на сохранения гомеостаза при адаптации организма к новым условиям существования. Стойкость и длительность метаболических нарушений у детей этой

группы при патологии раннего неонатального периода можно объяснить незрелостью систем их организма.

Основными патологическими процессами, определяющими нарушения гепато-билиарной системы у новорожденных являются: повышение проницаемости мембран гепатоцитов, угнетение синтетических процессов, снижение интенсивности инактивации токсических метаболитов, активация соединительной ткани и нарушение экскреции желчи.

Негативным изменениям функции печени у гипотрофичных новорожденных способствует патологическое течение родового оксидативного стресса, в основе которого лежит дисбаланс каскада иммунных реакций и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) организма (Рис.2) [5].

Таким образом, течение патологических состояний у гипотрофичных новорожденных характеризуется длительно сохраняющимися, плохо поддающимися традиционной терапии, метаболическими нарушениями. Преобладание катаболических процессов в первые дни жизни у таких новорожденных требует глубокой диагностики и проведения метаболической терапии, поскольку, несмотря на кажущуюся адаптацию организма, риск снижения резервов гомеостатических механизмов чрезвычайно высок.

В литературе последних лет обращают на себя внимание рекомендации использовать у новорожденных препараты метаболической коррекции, что с нашей точки зрения, является обоснованным и перспективным. В связи с этим наше внимание привлекли препараты антигомноксической терапии, эффекты которых направлены на достижение состояния саморегуляции и самовосстановления организма, в том числе, нормализацию функции гепато-билиарной системы. Антигомноксический препарат Гепар композитум, выбранный нами для проведения данного исследования, включает в гомеопатических дозах суис-органные компоненты, витамин В₁₂, вытяжку из

Таблица 1. Биохимические параметры крови у гипотрофичных и нормальных новорожденных в первые сутки жизни.

Показатели	Контрольная группа	Нарушения гепато-билиарной системы	
		Средние	Тяжёлые
Общий белок (г/л)	58,4 ± 3,32	56,1 ± 1,59*	53,3 ± 1,29
Альбумины (г/л)	35,0 ± 1,22	25,8 ± 1,12*	24,8 ± 1,52*
Билирубин общий (мкмоль/л)	33,9 ± 2,16	122,4 ± 18,44*	78,1 ± 16,51*#
Билирубин непрямой (мкмоль/л)	23,9 ± 2,21	120,7 ± 17,05*	74,1 ± 12,77*
АлАТ (ед/л)	16,3 ± 1,89	28,6 ± 6,04*	16,2 ± 2,00 #
АсАТ (ед/л)	30,1 ± 1,89	40,3 ± 6,13	37,2 ± 2,52*
Глюкоза (ммоль/л)	3,8 ± 0,27	3,5 ± 0,20	3,3 ± 0,18
Мочевина (ммоль/л)	3,2 ± 0,16	4,8 ± 0,73*	4,2 ± 0,49*
ЛДГ (ед/л)	579,2 ± 26,47	891,8 ± 74,3*	719,4 ± 54,35*
Щелочная фосфатаза (ед/л)	277,0 ± 17,74	321,5 ± 17,01	262,9 ± 18,38#
ГГТ (ед/л)	90,8 ± 8,71	117,0 ± 19,56	67,7 ± 9,17#
Холестерин (ммоль/л)	1,7 ± 0,09	2,1 ± 0,16*	1,7 ± 0,14
Триглицериды (ммоль/л)	0,6 ± 0,03	0,9 ± 0,07*	0,9 ± 0,09*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	292,1 ± 25,10	267,6 ± 25,23	409,5 ± 69,10
Кальций (ммоль/л)	2,3 ± 0,05	2,2 ± 0,11	2,2 ± 0,09
Железо (мкмоль/л)	31,3 ± 3,29	37,5 ± 5,17	31,7 ± 4,99
Неорганический фосфор (ммоль/л)	1,3 ± 0,17	1,6 ± 0,07	1,5 ± 0,11

* p<0,05 в сравнении с контрольной группой;

p<0,05 в сравнении с подгруппой пациентов, имевших средние нарушения.

Carduus marianus, а также другие вещества, оказывающие синергичное действие на гепато-билиарную систему. Объединение в составе препарата компонентов разнонаправленного действия способствует специфическому комплексному влиянию на различные функции печени и желчевыводящих путей [11]. Эффекты препарата Гепар композитум включают гепатопротекторный (мембрано-стабилизирующий), метаболический, желчегонный, регенерирующий, вентонизирующий, седативный и антиоксидантный.

Препарат Гепар композитум применяется внутривенно (струйно) или перорально, с учётом общего состояния новорожденного, в дозе 0,15-0,20 мл/кг один раз в сутки ежедневно на протяжении 5-7 дней, затем один раз в 3 суток. Длительность курса индивидуальна, зависит от клинической ситуации и, как правило, длится около четырех недель. Для парентерального введения точная доза разводится в 1,0 мл физ. раствора. При использовании формы "питьевых ампул" необходимая доза добавляется к 2,0-5,0 мл физ. раствора и вводится per os.

Спектр соматической патологии у женщин основной и контрольной групп был сходен и включал нейроциркуляторную дистонию, диффузный зоб, анемию, хронический пиелонефрит и хронический холецистит. Течение беременности было осложнено хронической фетоплацентарной недостаточностью, угрозой прерывания беременности и гестозами. Значительная часть женщин имела контаминацию условно-патогенной микрофлорой. Роды, преимущественно, протекали физиологично, однако, у пяти женщин из основной группы и у четырех из контрольной группы была проведена операция кесарева сечения. В 12 случаях в основной группе (48,0%) и 13 случаях в контрольной группе (52,0%) были отмечены околоплодные воды с примесью мекония.

Средняя оценка по шкале Апгар у новорожденных основной группы на первой минуте жизни составляла 4,9±0,4 балла, на пятой - 5,8±0,5 балла. У детей контрольной группы значения соответствующих параметров были равны 4,8±0,4 (p>0,05) и 5,6±0,4 балла (p>0,05). Тяжелое состояние при рождении была отмечена у 14 детей из

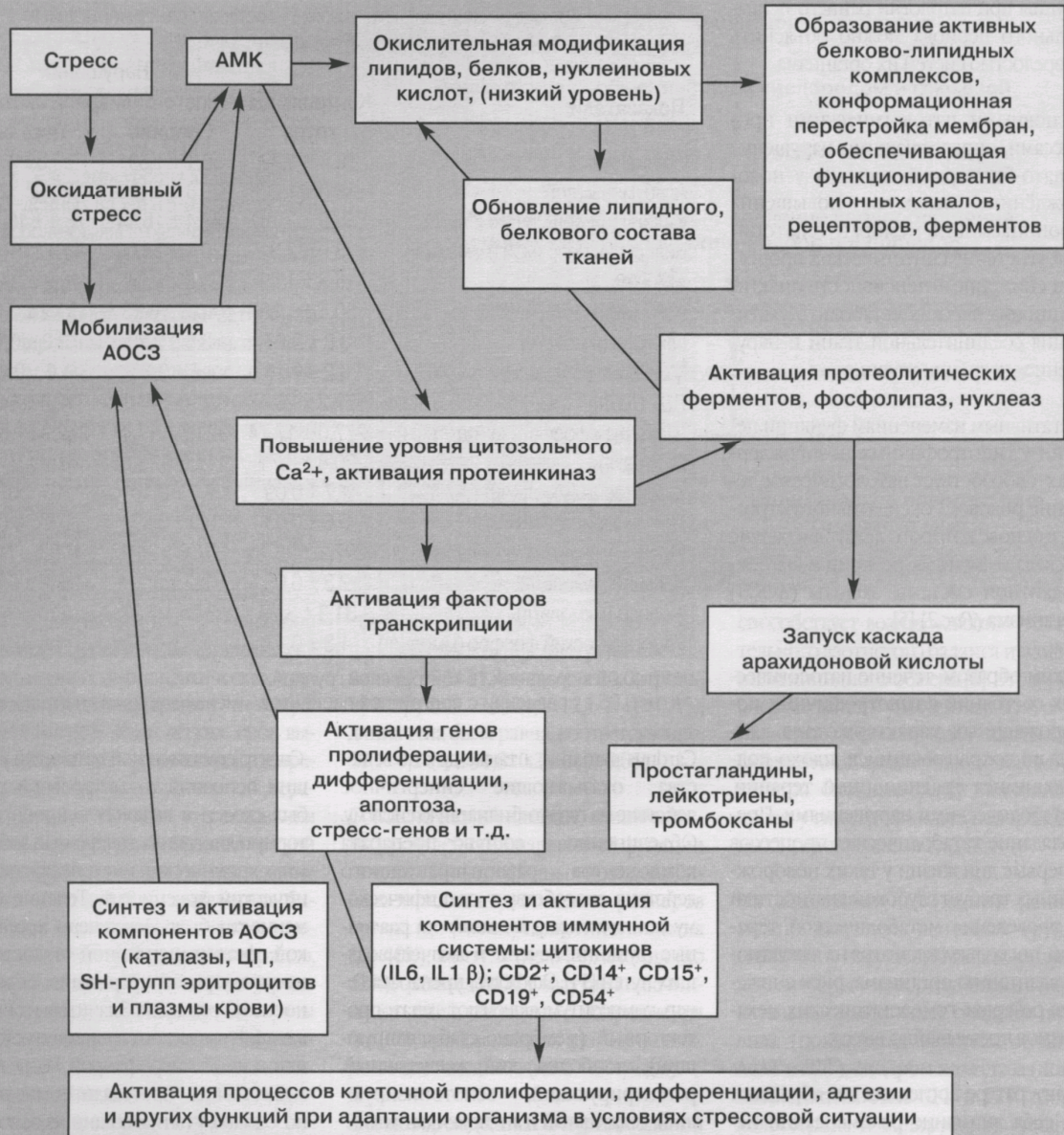


Рис. 2. Некоторые звенья патогенетических механизмов развития нарушений гепато-билиарной системы у детей при перинатальной патологии

основной группы (56,0%) и у 15 детей из контрольной группы (60,0%).

Нарушения общего состояния детей после рождения в основной и контрольной группах были обусловлены: асфиксией тяжелой степени (соответственно, у семи и пяти новорожденных), асфиксией средней степени (у пяти и восьми), аспирационным синдромом (у четырех и шести), гемолитической болезнью новорожден-

ных (у двух и трех), гипоксией ЦНС (у семи и четырех новорожденных, соответственно).

Клиническими проявлениями нарушений гепато-билиарной системы у детей основной и контрольной групп было увеличение размеров печени (соответственно, в 92,0% и 96,0% случаях), желтуха (64,0% и 60,0%), геморрагические проявления (14,3% и 80,0%), желудочно-кишечные кровоте-

чения (36,0% и 24,0%), отеки (68,0% и 14,3%) и вздутие кишечника (56,0% и 60,0% случаев, соответственно).

Новорожденные основной и контрольной групп получали общепринятый комплекс терапии соответствующий тяжести нарушений. Динамическое наблюдение за детьми, которые в ходе лечения получали препарат Ге-пар композитум, показало, что, по сравнению с пациентами контроль-

ной группы, клинические симптомы нарушений гепато-билиарной системы исчезали в более ранние сроки (Табл.3).

Учитывая комплексный состав антигемотоксических препаратов, представляется сложным изучение особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. Поэтому, с нашей точки зрения, дополнительным подтверждением положительного влияния препарата на характер метаболизма и, соответственно, клиническую динамику заболевания, могут служить результаты общих и специальных параклинических методов исследования, имеющих достаточно широкое применение в практике.

Обследование новорождённых, получавших в комплексе метаболической коррекции препарат Гепар композитум, показало более быстрое восстановление основных функций печени, о чем свидетельствовала нормализация уровней белка, альбуминов, глюкозы, мочевины и мочевой кислоты, снижение уровня билирубина. Показатели цитолитической активности, в том числе уровни АлАТ и АсАТ, к концу пребывания детей в отделении интенсивной терапии также достигли диапазона возрастной нормы. Однако, следует заметить, что уровни активности внутриклеточных ферментов, в том числе ЛДГ ($670,5 \pm 53,5$ ед/л), ЩФ ($272,0 \pm 20,5$ ед/л) и ГТТ ($102,4 \pm 9,7$ ед/л) оставались несколько повышенными, что на наш взгляд указывает на необходимость более длительного курса лечения препаратом.

Применение препарата Гепар композитум позволило изменить традиционную схему терапевтической коррекции метаболизма. Так, у новорождённых основной группы, в сравнении с детьми контрольной группы реже применялась плазма - соответственно, в 17,9% и 49,2% случаях, и сернокислая магнезия - в 42,9% и 78,6% случаях. Антиоксидантные препараты (витамин Е и цитохром С) использовались лишь у пациентов контрольной группы. При наличии судорожного синдрома у детей, получавших препарат Гепар композитум, было достаточным назначения пероральной формы фенобарбитала (32,1%), в то время как в контрольной группе применялось парентеральное введение таких седативных препаратов, как сибазон, седуксен и ГАМК (35,7%).

Режим выхаживания в кювете у детей основной группы был сокращен до 4 суток, что значительно меньше, чем для новорождённых контрольной группы. Длительность оксигенотерапии в основной группе также была меньшей. Дети, получавшие в комплексе лечения антигемотоксический препарат Гепар композитум, на двое суток раньше были переведены на режим совместного пребывания с матерью. У них наблюдалось более быстрое восстановление сосательного рефлекса и, соответственно, большая прибавка в весе.

Выводы

1. Включение антигемотоксического препарата Гепар композитум в схему комплексной терапии нарушений гепато-билиарной системы у гипотрофичных новорождённых позволило

достичь более быстрого улучшения общего состояния и коррекции метаболизма пациентов, в сравнении с традиционной терапией.

2. Применение препарата Гепар композитум позволило сократить количество применяемых фармакологических средств, уменьшить сроки выхаживания в кювете и проведения оксигенотерапии у гипотрофичных новорождённых с перинатальной патологией.

3. Использование антигемотоксического препарата Гепар композитум в комплексе мероприятий по терапевтической коррекции метаболизма способствует увеличению резервов адаптации организма новорождённых групп перинатального риска.

Литература

- Беседін ВМ, Томашова СА, Семеніна ГБ. Новий погляд на лікування фетоплацентарної недостатності при преєклампсії. Педіатр. акуш. гінекол., 2000, 2: 81-83.
- Бутова ЕА, Кадцына ТВ. Особенности течения гестационного периода и родов у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и инфекцией. Журн. акуш. женск. болезн., 2002, 21: 19-24.
- Василенко НВ. Стан здоров'я дітей першого року життя, які народилися доношеними із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Педіатр. акуш. гінекол., 2003, 2: 40-45.
- Громько ГЛ. Актювегин. Опыт применения в акушерской практике. СПб, Олбис, 2000.
- Мавропуло ТК. Доплерографічні показники церебральної гемодинаміки у немовлят із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Мед.перспект., 2003, 8:104-106.
- Мельникова НИ, Долецкий АС, Острейков ИФ. Оценка тяжести и интенсивная терапия новорождённых в отделении реанимации. Анестез.реанимат., 2004, 1: 8-12.
- Парашук ЮС, Грищенко ОВ, Лахно ИВ, Шевченко ОИ. Фетоплацентарная недостаточность. Харьков, изд-во ХГМУ, 1999.
- Соколова НА, Маслова МВ, Маклакова АС и др. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами. Усп.физиол.наук, 2002, 33: 56-67.
- Чуб ВВ, Чибисова ИВ, Сергиенко СН. Синдром задержки внутриутробного развития плода: патогенез и диагностика, профилактика и лечение. Луганск, 2003.
- Шабалов НП. Неонатология. СПб, Специальная литература, 1995.
- Шамугия БК. Перспективы применения антигемотоксических препаратов при лечении острых и хронических вирусных гепатитов. Биол.терап., 2003, 4: 3-10.
- Richardson DK, Tarnow-Mordi WO, Lee SK. Risk adjustment for quality improvement. Pediatrics, 1999, 103: 255-265.

Таблица 3. Динамика симптомов нарушений гепато-билиарной системы у новорождённых основной и контрольной групп.

Показатели	Количество новорождённых, у которых сохранялся симптом			
	Основная группа		Контрольная группа	
	п	(%)	п	(%)
Увеличение размеров печени	4	16,0	10	40,0*
Желтуха	8	32,0	14	56,0*
Геморрагические проявления	0	-	3	12,0
Кровотечения в желудочно-кишечном тракте	0	-	3	12,0
Отеки	6	24,0	15	60,0*
Вздутие живота	4	16,0	13	52,0*

* p<0,05.