



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108943** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 10/00
A61N 5/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 12985	(72) Винахідник(и): Тяжка Олександра Василівна (UA), Загородшя Яна Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 29.12.2015	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ З ПРОЛОНГОВАНИМ ПЕРЕБІГОМ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування кон'югаційної жовтяниці з пролонгованим перебігом у дітей раннього віку включає застосування фототерапії. У комплексі з основною терапією, додатково призначають левокарнітин в дозі по 100 мг 2 рази на день курсом 3 тижні.

UA 108943 U

Корисна модель належить до медицини, а саме педіатрії, і може бути використана для корекції лікування кон'югаційної жовтяниці у дітей раннього віку.

За останнє десятиліття простежується тенденція до зростання частоти пролонгованих кон'югаційних жовтяниць у структурі захворювань неонатального періоду. За існуючими даними неонатальна жовтяниця розвивається у 50-60 % доношених новонароджених і у 70-90 % недоношених дітей. Особливу увагу привертають пролонговані неонатальні жовтяниці, які визначаються після 14 дня життя у доношених новонароджених та після 21 дня життя у недоношених новонароджених. В структурі захворюваності та причин смертності в ранньому неонатальному періоді гіпербілірубінемія є найбільш частим патологічним станом.

За даними досліджень підвищене накопичення некон'югованого білірубину в крові внаслідок незрілої ферментативної системи печінки у новонароджених, зниженої альбумінзв'язуючої функції плазми та ентерогепатогенної циркуляції білірубину може стати причиною ураження центральної нервової системи, призвести до виникнення судом, затримки розумового розвитку та розвитку глухоти. Перенесена пролонгована неонатальна жовтяниця є фактором ризику розвитку дискінезії жовчовивідних шляхів та жовчокам'яної хвороби, у дітей спостерігається вищий ризик розвитку аутизму та психологічних порушень. Також доведено, що високий рівень білірубину чинить пригнічуючу дію на імунні реакції в організмі.

В патогенезі пролонгованої кон'югаційної жовтяниці виділяють три основні механізми розвитку непрямой гіпербілірубінемії: гіперпродукція білірубину, порушення кон'югації білірубину в печінці та ентерогепатогенна циркуляція білірубину. Найчастішим механізмом патогенезу є порушення кон'югації білірубину, що пов'язане з повільним дозріванням ферменту глюкуронілтрансферази печінки. Важливе значення відіграють і анатомо-фізіологічні особливості будови печінки новонародженої дитини, а саме вузькі жовчні капіляри, менша їх кількість, що є чинником розвитку холестазу. В основі ентерогепатогенної циркуляції білірубину лежить недостатньо інтенсивне відновлення глюкуронід-білірубину до стеркобілірубінотену в кишечнику внаслідок наявності більшої кількості бактерій молочнокислого бродіння. У новонароджених знижена альбумінзв'язуюча функція плазми, що створює додаткові умови для дифузії білірубину у внутрішньоклітинну рідину при контакті з ліпідами клітинних мембран. Саме з цим пов'язане токсичне ураження нервових клітин головного мозку при підвищеній концентрації білірубину в крові. Наявність вільного білірубину в крові у доношених новонароджених в межах 307,8-342,0 мкмоль/л, вище 220-270 мкмоль/л у недоношених та від 170-205 мкмоль/л у глибоко недоношених новонароджених є токсичним і порушує тканинний метаболізм шляхом виключення дихальних ферментів клітин. Токсична дія непрямой білірубину впливає на клітини головного мозку та інших внутрішніх органів. Внаслідок порушення екскреторної функції гепатоцитів розвивається синдром згущення жовчі з можливим розвитком цирозу печінки.

При ендотоксикозі в організмі спостерігається значна інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів та виснаження антиоксидантного захисту.

Основними принципами лікування неонатальної жовтяниці є фототерапія, гепатопротектори, ентеросорбенти, препарати, які стимулюють кон'югацію білірубину, оральна гідратація, інфузійна терапія.

Фототерапія є найбільш ефективним методом зниження рівня білірубину у новонароджених з неонатальною жовтяницею (Наказ № 255 МОЗ України від 27.04.2006 р.) Дія фототерапії полягає в фотоізомеризації непрямой білірубину, тобто його перетворення у водорозчинну форму. Своєчасно і правильно проведена фототерапія зменшує вірогідність розвитку ускладнень неонатальної жовтяниці. Проте фототерапія має ряд побічних ефектів, таких як опіки шкіри (еритема), сухість шкіри та її лущення, виникнення пустульозних висипань, фолікулітів, поява алергічних висипань, "бронзова" шкіра, опіки рогівки при недотриманні правил безпеки, часті випорожнення, сонливість, гемоліз, дегідратація, гіпертермія.

У дітей в неонатальному періоді застосовуються гепатопротектори гомеопатичні, які поєднують властивості гепатопротектора, холеретика та холекінетика, здійснюють спазмолітичну та протизапальну дію на гепатобіліарну систему та препарати урсодезоксихолевої кислоти, яка замінює ліпофільні, токсичні жовчні кислоти гідрофільною, цитопротекторною, нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращує секреторну здатність гепатоцитів, стимулює при холестазі екзоцитоз в гепатоцитах шляхом активації Ca^{2+} -залежної альфа-протеїнкінази, має антихолестатичну та літолітичну дію. Серед побічних ефектів цих препаратів такі, як діарея, алергічний висип, кропив'янка.

Ентеросорбенти (діоектачний смектит, гідрогель метилкремнієвої кислоти) мають сорбційно-детоксикаційну дію, зв'язують білірубін в кишечнику та виводять його з організму, завдяки чому зменшується ентерогепатогенна циркуляція білірубину. Ентеросорбенти не

впливають на сироватковий білірубін, тому застосовуються, як допоміжний метод лікування та мають такі побічні ефекти: запор, метеоризм, блювання, висип, ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

Для лікування жовтяниці застосовують препарати барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензонал), флумецинол - індуктори мікосомальних ферментів печінки, які використовуються при порушенні процесів кон'югації. Ці препарати підвищують вміст лігандина в клітинах печінки та активність глюкуронілтрансферази, індують оксидазну ферментативну активність мікосом печінки, посилюють утворення глюкуронідів, сприяють виведенню з організму ендогенних та екзогенних метаболітів, підвищують виділення жовчі.

На даний час ці препарати застосовуються обмежено через ряд побічних ефектів, таких як сонливість, в'ялість, ністагм, атаксія, діарея, запор та висипання на шкірі. Ці препарати мають сильну седативну дію, що може викликати порушення дихання та апное у новонароджених дітей.

Інфузійну терапію застосовують при порушенні водного балансу та при дегідратації під час проведення фототерапії (5) Застосовують розчини глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, електроліти, альбумін, реосорбілакт. Інфузійна терапія є інвазивним методом лікування, при проведенні якої можливий розвиток ускладнень у вигляді локальних гематом, флебітів, тромбозів, розвитку сепсису, алергічних та анафілактичних реакцій, набряку легень, набряку мозку, порушенні ниркових функцій, гіпертермії, ознобу.

Замінне переливання крові проводять при неефективності консервативних методів лікування, при прогресуючому наростанні білірубину та коли існує розвиток ядерної жовтяниці у новонародженого.

В основу корисної моделі поставлена задача попередження виникнення побічних ефектів від фототерапії та індукторів мікосомальних ферментів при лікуванні пролонгованої кон'югаційної жовтяниці, шляхом застосування препарату левокарнітину.

Технічний результат, що досягається, полягатиме в доповненні дії фототерапії шляхом гепатопротекторної дії левокарнітину.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає застосування фототерапії, згідно корисної моделі в комплексі з основною терапією, додатково призначають левокарнітин в дозі по 100 мг 2 рази на день курсом 3 тижні.

Відмінною особливістю способу, що заявляється є те, що левокарнітин має гепатопротекторні властивості та є головним фактором обміну жирних кислот в печінці. Левокарнітин є вітаміноподібною речовиною, яка синтезується в печінці, нирках та мозковій тканині з амінокислот лізину та метіоніну за участю заліза та аскорбінової кислоти, відіграє роль основного носія довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії, де відбувається їх бета-окислення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ.

Левокарнітин має гепатопротекторну дію, виводить з цитоплазми гепатоцитів метаболіти та токсичні речовини, покращує метаболічні процеси. Ці властивості дозволяють вплинути на обмін жирних кислот в печінці та прискорити виведення токсичних речовин з гепатоцитів, що сприятиме скороченню тривалості лікування у дітей з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею.

Спосіб здійснюють наступним чином: дітям з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею, у комплекс основного лікування додатково призначають препарат левокарнітин 200 мг по 100 мг 2 рази на день курсом 3 тижні.

Застосування препарату левокарнітин проявляється у більш швидкому зниженні рівня сироваткового білірубину, зниженні інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів, підвищенні антиоксидантної системи крові, скороченні тривалості фототерапії та зменшенні кількості днів перебування на стаціонарному лікуванні.

Приклад конкретного виконання способу:

Хлопчик І. 1 міс. (історія хвороби № 17365) був оглянутий в поліклініці дільничним педіатром, скарги матері на пожовтіння шкіри та склер, зниження апетиту, неспокій. При вивченні анамнезу було встановлено, що дитина народилась від І вагітності (загроза переривання на 25-26 тиж.), І пологів на 39-40 тиж., пологи фізіологічні. Дитина народилась з масою тіла 3370 г, зріст 52 см, окружність голови - 34 см, окружність грудної клітки - 35 см. Фізіологічна втрата маси тіла склала 180 г. По шкалі Апгар 8-8 балів. До грудей була прикладена одразу, смоктала активно. Частота прикладання до грудей за вимогою дитини. Дитина знаходиться на виключно грудному годуванні. Жовтяниця з'явилась на третю добу.

Об'єктивні дані: стан дитини відносно задовільний. Шкіра іктерична на обличчі, грудній клітці, животі, що відповідає 3 зоні по шкалі Крамера, склери іктеричні. Слизові оболонки ротової порожнини іктеричні, чисті, вологі. Дихання пuerильне, хрипів немає. Тони серця звучні,

ритмічні, вислуховується систолічний шум на верхівці серця. Живіт м'який, безболісний. Печінка виступає з-під краю правої реберної дуги на 2 см, край рівний, безболісний. Селезінка не пальпується. Сечовипускання вільне, безболісне. Випорожнення 2-3 рази на добу, жовті, кашкоподібні. За перший місяць дитина набрала 330 г. (при зборі анамнезу виявлено, що у

5 мами не вистачає молока).

Дитина направлена на стаціонарне лікування, де знаходилась 12 днів. Було визначено рівень білірубину при поступленні в стаціонар: загальний білірубін -190,2 ммоль/л, прямий білірубін - 12,2 ммоль/л, непрямий білірубін - 178 ммоль/л, АлАТ - 32 ОД, АсАТ - 21 ОД, загальний білок - 55 г/л, тимолова проба - 0,7 ОД. Загальний аналіз крові: гемоглобін - 166 г/л, еритроцити - $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити - $7,1 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні - 1, сегментоядерні - 40, лімфоцити - 51, моноцити - 8, ШОЕ - 7 мм/год. Визначений стан перекисного окислення ліпідів: малоновий діальдегід - 1,57 нмоль/хв*мл сироватки, стан антиоксидантної системи крові: церулоплазмін - 14,88 мг/л, каталаза - 6,81 ммоль/хв*мг білка, глутатіон - 52 нмоль/хв*мл сироватки. Дитині були проведені додаткові методи обстеження: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ехокардіографічне дослідження серця, нейросонографічне дослідження головного мозку. УЗД органів черевної порожнини: передньо-задній розмір правої долі печінки 58 мм (що відповідає віковій нормі), паренхіма однорідна, судини, протоки, холедох - в нормі. Жовчний міхур скорочений. Підшлункова залоза - паренхіма однорідна. Селезінка - 47 мм (норма), паренхіма однорідна. Нирки права - 49*23 мм, ліва - 51*23 мм. Чашково-мисковий сегмент не розширений з обох сторін.

Нейросонографія головного мозку: Відповідає віковій нормі. Патології не виявлено. Ехокардіографія: Відкрите овальне вікно. Додаткова хорда в лівому шлуночку.

Дитині призначено базове лікування (фототерапія, галстена, ентеросгель, 5 % розчин глюкози та 0,9 % натрію хлориду внутрішньовенно) та левокарнітин у дозі 100 мг (0,5 мл) 2 рази на день на 3 тижні. Після проведеної терапії повторно проводилося визначення показників біохімічного аналізу крові: білірубін загальний - 73,7 ммоль/л, прямий білірубін - 7,5 ммоль/л, непрямий білірубін - 66,2 ммоль/л. Повторно визначений стан перекисного окислення ліпідів: малоновий діальдегід - 0,333 нмоль/хв*мл сироватки; антиоксидантна система крові: церулоплазмін - 144,38 нмоль/хв*мл сироватки, каталаза - 2,96 ммоль/хв*мг білка, глутатіон - 83 нмоль/хв*мл сироватки.

Дитина протягом усього періоду застосування левокарнітину знаходилась під спостереженням. Встановлено, що при застосуванні препарату левокарнітину з основною терапією кон'югаційної жовтяниці у дітей раннього віку, спостерігається більш швидке зниження рівня сироваткового білірубину, зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів, підвищення антиоксидантної системи крові, скорочується тривалість фототерапії та скорочується тривалість перебування дитини на стаціонарному лікуванні.

На базі кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця запропонованим способом було обстежено 110 дітей віком від 3-х тижнів до 2-х місяців. Отриманий позитивний результат дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження в практичну медицину.

Таким чином, лікування кон'югаційної жовтяниці у дітей раннього віку способом, що заявляється, досягнуто суттєвого коригуючого впливу, що проявляється більш швидким зниженням рівня сироваткового білірубину, зниженням інтенсивності процесів пероксидації та підвищенням антиоксидантної системи крові, скорочується тривалість фототерапії та зменшується кількість днів перебування дитини на стаціонарному лікуванні.

Джерела інформації:

1. Бобровицкая А.И., Глазкова Л.Х. Гипербилирубинемия новорожденных - многофакторный процес. Здоровье ребенка - 2011-5(32) - с. 88-92.

2. Шадрін О.Г., Марушко Т.Д., Басараба Н.М., Шадрін В.О. Питання оптимізації терапії кон'югаційної жовтяниці новонароджених. Перинатологія, педіатрія. - 2009 - №4 (40) - С. 51-53.

3. Глуховська О.О. Чинники пролонгованого перебігу неонатальних жовтяниць. Педіатрія, акушерство та гінекологія - 2009 - №6 - С. 9-11.

4. Горленко О.М., Янковська А.О. Кон'югаційні жовтяниці новонароджених: клініко-анамнестичний аналіз. Современная педиатрия, 2009-3(25) - С. 70-72.

5. Наказ МОЗ України № 255 "Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям із жовтяницею новонароджених" від 27.14.2006-С.31-35.

6. Okwundu CL, Okoromah CA, Shah PS. Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. Evid Based Child Health. 2013 Jan 8(1).

7. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7.
8. Rikke Damkjaer Maimburg, Bodil Hammer Bech, Michael Vaeth. Neonatal jaundi ce, autism and other disorders of psychological development. -Pediatrics-2010.
- 5 9. Kiran Dahiya, A.D.Tiwari, Vijay Shankar, Simmi Kharb, Rakesh Dhankhar Antiox. idant status in neonatal jaundice before and after phototherapy. Indian Journal of Clinical Biochemistry-2006-21(1) 157-160.
- 10 10. Davutoglu M, Guler E, Olgar S, Kurutas EB, Karabiber H, Garipardic M, Ekerbicer HC. Oxidative stress and antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. Saudi Med J. 2008 Dec;29(12):1743-8.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 Спосіб лікування кон'югаційної жовтяниці з пролонгованим перебігом у дітей раннього віку, що включає застосування фототерапії, який **відрізняється** тим, що в комплексі з основною терапією, додатково призначають левокарнітин в дозі по 100 мг 2 рази на день курсом 3 тижні.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601