

УДК 577.1

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ¹

© 2006 Е.В. Писарева, Е.А. Новичкова, С.А. Садчикова²

В связи с резким возрастанием заболеваемости желтухой среди новорожденных данная работа посвящена изучению влияния лекарственных препаратов, принимаемых женщинами во время беременности, в родах и в период лактации, на развитие конъюгационных желтух у новорожденных. Также в работе выясняется актуальность введения определения активности аминотрансфераз в сыворотке крови новорожденных в качестве диагностического теста, дифференцирующего физиологическую и патологическую (например, ГБН) желтухи.

Введение

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного. Соотношение степени риска с потенциальной пользой от назначения препаратов является основной проблемой фармакотерапии при беременности.

Несмотря на угрозу неблагоприятных последствий для плода, многие женщины в течение беременности принимают различные медикаментозные средства. Вследствие появления новых препаратов, побочное действие которых недостаточно выяснено, а также комплексного приема большого количества лекарств беременными женщинами, возникает серьезная опасность повышения вероятности развития отклонений у плода и новорожденного под влиянием этих средств.

В рамках этой проблемы остро встает вопрос о развитии конъюгационных желтух у новорожденных детей и их связи с медикаментозной терапией женщин во время беременности, родов и особенно в послеродовом периоде. По данным родильного отделения Самарского областного клинико-кардиологического диспансера (СОККД), в последние годы отмечается рост количества новорожденных с диагнозом – транзиторные нарушения ферментативной функции печени

¹ Представлена доктором биологических наук профессором С.А. Сачковым.

² Писарева Елена Владимировна (pella1@rambler.ru), Новичкова Елена Анатольевна, Садчикова Светлана Анатольевна, кафедра биохимии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

(конъюгационная желтуха). В связи с этим большой интерес представляет изучение влияния лекарственных препаратов на развитие физиологических желтух.

Цель работы – изучение влияния лекарственных препаратов, принимаемых женщиной в акушерском стационаре, на развитие транзиторной гипербилирубинемии у новорожденных.

Подобная работа проводилась в родильном отделении СОККД впервые и позволила выявить возможную взаимосвязь между медикаментозной терапией женщин и последующим развитием транзиторных нарушений ферментативной функции печени у новорожденных.

Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших научных исследованиях, связанных с изучением соотношения степени риска с потенциальной пользой от назначения препаратов, принимаемых во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Также результаты исследований могут быть применены для уменьшения риска развития гипербилирубинемии у новорожденных. Кроме того, в ходе работы установлено, что анализ активности АлАТ, АсАТ в сыворотке крови новорожденных можно рекомендовать для дифференциальной диагностики заболеваний печени в неонатологии в целях сокращения времени постановки диагноза и ускоренного назначения целесообразного лечения.

Методика исследования

В качестве объекта исследований использовали кровь новорожденных детей с диагнозом «конъюгационная желтуха» (86 новорожденных), матери которых находились в родильном отделении СОККД. В контрольную группу входили здоровые дети, родившиеся в те же сутки (76 новорожденных). В группу сравнения входили дети с диагнозом «гемолитическая болезнь новорожденных» (ГБН) из отделения патологии новорожденных Детской клинической больницы (16 новорожденных).

Забор крови осуществляли из пуповины в третьем (последовом) периоде родов в количестве 10 мл, а также с 3 по 7 сутки и на 12 день из пальца новорожденных перфоратором в количестве 200-300 мкл. В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия (1:9). Сыворотку получали путем центрифугирования образцов крови в режиме 1000 об/мин в течение 15 минут. Для последующих опытов брали сыворотку при условии, что ей не более 12 часов, а также при отсутствии гемолиза образца.

Билирубин в крови из пуповины определяли по унифицированному методу Йендрашика, в крови из пальца – по модифицированному методу Йендрашика для малых объемов сыворотки, при этом использовали специальный набор реагентов фирмы ООО «Ольвекс Диагностикум» БИЛИРУБИН. Определение гемоглобина проводили с помощью гематологического анализатора Abakus фирмы Diatron. Колориметрическое определение активности аминотрансфераз в сыво-

ротке проводили по унифицированному методу Райтмана-Френкеля с использованием стандартных наборов реактивов фирмы НПЦ «Эко-Сервис» КлиниТест-АЛТ и КлиниТест-АСТ. Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятой методике с использованием t-критерия Стьюдента. Кроме того, нами был произведен анализ историй болезни женщин и новорожденных из опытной и контрольной групп по ряду медикаментозных и немедикаментозных показателей.

Результаты исследования

В крови из пуповины уровень билирубина в опытной и контрольной группах новорожденных находился в пределах нормы (до 50 мкмоль/л) (отличие от контроля статистически не достоверно). Но уже на 3 сутки в опытной группе наблюдался резкий подъем уровня билирубина (максимум – 257 мкмоль/л), тогда как в контрольной группе подъем в 2 раза меньше (норма – не выше 150 мкмоль/л). На 4-7 сутки в опытной группе сохраняется высокий уровень билирубина, значительно превышающий норму, пик его приходится на 4 сутки. Отличие от контроля на 3-7 сутки статистически достоверно. На 12 день значение билирубина в крови новорожденных контрольной группы становится нормальным, а в опытной группе приближается к норме (не выше 50 мкмоль/л).

В течение первой недели после рождения уровень гемоглобина у новорожденных в норме не должен превышать 246 г/л и опускаться ниже 150 г/л. В результате работы установлено, что у обследованных нами новорожденных детей показатель гемоглобина соответствует указанной норме. Максимальные значения гемоглобина наблюдались на 3 сутки (206 г/л), после чего заметна тенденция к небольшому снижению уровня данного показателя.

В результате определения активности аминотрансфераз было установлено следующее. В сыворотке крови новорожденных с транзиторными нарушениями ферментативной функции печени (опытная группа) и детей из контрольной группы (отсутствие физиологической желтухи и патологий печени) активность аминотрансфераз не выходила за пределы нормы. Нормой считали активность ферментов в пределах 0,02-0,68 мкмоль/(ч·мл) для АсАТ и 0,02-0,49 мкмоль/(ч·мл) для АлАТ. При этом отличия от контроля статистически не достоверны. Активность аминотрансфераз печени в сыворотке крови новорожденных из группы сравнения, объединяющей детей с ГБН, резко превышала нормальные значения (в среднем активность АсАТ – 1,78, АлАТ – 1,19 мкмоль/(ч·мл)). Отличия показателей опытной группы от показателей группы сравнения статистически значимы с достоверностью $p < 0,05$.

На втором этапе исследований нами проведен анализ историй болезни пациенток родильного отделения СОККД. Выяснили, что ни у одной из обследованных женщин не было резус-конфликта матери и плода, патологий со стороны печени и признаков ВУГ плода. Мы систематизировали виды экстрагенитальной патологии (ЭГП) женщин по обеим группам. Установили, что в опытной группе

по ЭГП преобладали хронический пиелонефрит и хроническая урогенитальная инфекция: их частота в 2 раза превышала таковую у женщин из контрольной группы. Отличия от контроля статистически достоверны. Другие виды ЭГП представлены приблизительно одинаково в обеих выборках (бронхит, ОРВИ, ангина, грипп, пневмония). На третьем этапе исследований мы провели анализ медикаментозной терапии женщин. Установили, что в родильном отделении СОККД они принимали лекарственные препараты, которые можно разделить на 10 групп (см. рисунок). Такие группы лекарств, как антианемические средства, антигипертензивные препараты, витамины, препараты для профилактики ВУГ плода и десенсибилизаторы, назначались женщинам из обеих выборок примерно в равных количествах (отличие от контроля статистически не значимо). По остальным группам препаратов данные по опытной и контрольной группам пациенток достоверно отличаются. Так, утеротонические препараты принимали все женщины из опытной группы, но в контрольной – лишь 60%. Уросептики в опытной группе принимало в 3,5 раза больше женщин, чем в контрольной.

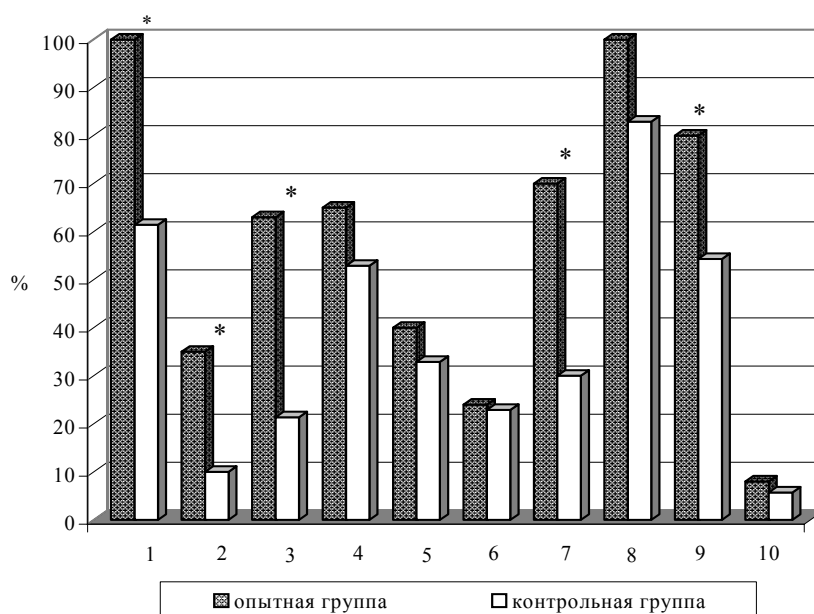


Рис. Группы препаратов, принимаемых обследуемыми женщинами: 1 – утеротонические средства, 2 – уросептики, 3 – антибактериальная терапия, 4 – антианемические средства, 5 – антигипертензивные препараты, 6 – витамины, 7 – обезболивающие средства, 8 – препараты для профилактики внутриутробной гипоксии плода, 9 – спазмолитики, 10 – десенсибилизаторы. Отличия от контроля статистически значимы с доверительной вероятностью $P < 0,05$ (отмечены звездочкой)

Антибактериальная терапия назначалась в опытной группе в 3 раза чаще, чем в контрольной. Обезболивающие средства в опытной группе принимали в 2

раза больше женщин по сравнению с контролем. Спазмолитики в контрольной выборке назначались на 25% меньше по сравнению с опытной группой женщин.

Также мы определили величину медикаментозной нагрузки по обеим группам женщин. Выяснили, что в опытной группе 41% женщин принимал 6-12 препаратов, 31% – 13-18 препаратов, 22% – 20 и более препаратов одновременно и лишь 6% – до 5 препаратов. В контрольной группе ситуация противоположная: большая часть женщин (70%) принимала всего 3-4 препарата, 17% женщин было назначено 5-7 препаратов, 10% – 8-9 препаратов и лишь 3% женщин принимали 10 и более лекарственных средств одновременно.

В результате нашей работы было выяснено, что с сентября 2003 г. по июнь 2004 г. диагноз «транзиторные нарушения ферментативной функции печени» ставился в среднем 10% новорожденных ежемесячно. Можно обратить внимание на волнообразную кривую распределения числа детей с желтухой. Причем максимальное количество новорожденных с конъюгационной желтухой отмечалось поздней весной и поздней осенью. Мы считаем, что это связано с приемом беременными женщинами большого количества лекарственных препаратов в период обострения весной-осенью их хронических заболеваний, число которых достоверно больше в опытной группе по сравнению с контрольной.

Обсуждение результатов исследования

Результаты, полученные на первом этапе наших исследований (максимальный подъем уровня билирубина в опытной группе на 4-5 сутки, превышающий норму, возвращение показателя в нормальные рамки на 12 сутки), исключают наличие патологической желтухи и соответствуют биохимическому подтверждению диагноза – «конъюгационная желтуха», так как согласуются с данными ряда авторов. Обнаруженная в результате наших исследований тенденция к небольшому снижению уровня гемоглобина в крови новорожденных проявляется параллельным повышением уровня билирубина у детей с гипербилирубинемией, начиная с третьего дня после рождения. Подобная тенденция изменения уровня гемоглобина также является биохимическим подтверждением вышеуказанного диагноза и упоминается в литературных источниках ряда авторов [1-3].

Нормальная трансаминазная активность у детей из опытной группы исключает наличие у них патологий печени и доказывает присутствие конъюгационной желтухи. Повышение трансаминазной активности при ГБН связано с высвобождением ферментов вследствие повреждения и некроза печеночных клеток [4]. Таким образом, подобный тест может быть рекомендован для исключения патологической желтухи у новорожденных, а также для дифференциальной диагностики заболеваний печени в неонатологии. Вследствие эффекта «фазового перемещения» повышение активности аминотрансфераз можно зафиксировать раньше увеличения концентрации билирубина в крови новорожденных. Следовательно, анализ активности АлАТ, АсАТ в сыворотке крови новорожден-

ных можно рекомендовать в целях сокращения времени постановки диагноза и ускорения назначения целесообразного лечения [5].

Полученные в результате анализа историй болезни пациенток родильного отделения данные свидетельствуют о том, что патологии женщин со стороны печени, резус-конфликт матери и плода, ВУГ плода не могли стать причиной развития конъюгационной желтухи у новорожденных.

Вследствие наличия у пациенток опытной группы хронических заболеваний они вынуждены были принимать ряд лекарственных препаратов в период своей беременности, в том числе уросептики, потенциально опасные в плане возникновения физиологической желтухи у новорожденных. Более того, мы считаем, что волнообразный характер распределения числа новорожденных с гипербилирубинемией также связан с приемом беременными женщинами из опытной группы большого количества лекарственных препаратов в период обострения их хронических заболеваний, приходящегося на весну-осень, что коррелирует с результатами наших исследований.

В результате наших исследований было установлено, что опытная группа женщин подвергалась значительно большей медикаментозной нагрузке, чем контрольная. Мы считаем, что этот факт может служить подтверждением решающей роли лекарственных веществ в развитии конъюгационной желтухи у новорожденных. Кроме того, в ряде источников упоминается, что наиболее опасными для плода являются следующие группы препаратов, принимаемых женщинами в Самарском областном клинико-кардиологическом диспансере: утеротонические средства, антибактериальная терапия, уросептики, обезболивающие вещества, спазмолитики и десенсибилизаторы. По нашим данным, именно к этим группам принадлежат лекарственные препараты, которые в больших количествах (отличие от контроля статистически достоверно) и в комплексе друг с другом назначались женщинам из опытной группы [2, 6]. К ним относятся промедол, анальгин + хинин, фурагин, ципролет, ампициллин, гентамицин, сульфаниламиды. Известно, что сульфаниламиды легко проникают через плаценту и конкурируют с билирубином за альбумины плазмы, тот же эффект оказывает при попадании в молоко; салицилаты, нитрофурановые, парацетомол, ампициллин тоже конкурируют с билирубином, нитрофурановые могут вызвать гемолиз эритроцитов, антибиотики разрушительно действуют непосредственно на гепатоциты.

На основании всего вышесказанного можно предположить, что значительная лекарственная нагрузка у женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде могла значительно усугубить проявление признаков конъюгационных желтух новорожденных или, возможно, стать их причиной.

Литература

- [1] Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. – СПб: Специальная литература, 1997. – Т.2. – 494 с.

- [2] Карпов, О.И. Риск применения лекарств при беременности и лактации: справочное руководство / О.И. Карпов, А.А. Зайцев. – СПб: Из-во БХВ, 1998. – 352 с.
- [3] Hansen, T.W. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications / T.W. Hansen // Clin. Perinatal. 2002. – V. 29. – No. 4. – P. 765-778.
- [4] Березов, Т.Т. Биохимия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1990. – 438 с.
- [5] Кочкина, В.М. Новая форма кристаллов аспартат-аминотрансферазы / В.М. Кочкина, Ю.В. Фонарев, А.П. Кузин // Биохимия. – 1994. – Т. 59. – Вып. 12. – С. 1860-1863.
- [6] Соколова, Т.С. Побочные явления лекарственной терапии у детей / Т.С. Соколова, И.В. Кошель, Г.В. Банченко. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-е, 1983. – 151 с.

Поступила в редакцию 25/IX/2006;
в окончательном варианте – 4/X/2006.

EFFECT OF WOMEN'S MEDICAL THERAPY IN PREGNANCY PERIOD AND BIRTH ON THE NEW- BORN'S GIPERBILIRUBINEMY DEVELOPMENT³

© 2006 E.V. Pisareva, E.A. Novichkova, S.A. Sadchikova⁴

With the intensity growth of newborn's jaundice number today the effect of medicine taken by pregnant women during medical therapy on the newborn's transitory jaundice development is studied. Also the usage of the transaminase activity as the diagnostic test that tells physiological jaundice from pathological ones is proposed.

Paper received 25/IX/2006.
Paper accepted 4/X/2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Biology) Prof. S.A. Satchkov.

⁴ Pisareva Elena Vladimirovna (pella1@rambler.ru), Novichkova Elena Anatolyevna, Sadchikova Svetlana Anatolyevna, Dept. of Biochemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.