

УДК 612.35:616.36-008.5]-053.31

*Ю.М. Волосівська, Ю.Д. Годованець*

## Функціональний стан гепатобіліарної системи в новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 13-20. doi 10.15574/SP.2021.114.13

**For citation:** Volosivska Y, Godovanets Y. (2021). Functional state of the hepatobiliary system in newborns with manifestations of hyperbilirubinemia in perinatal pathology. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 13-20. doi 10.15574/SP.2021.114.13

Неонатальна жовтяниця здебільшого є доброякісним станом новонародженої дитини і не потребує додаткових втручань, окрім спостереження. Проте прояви гіпербілірубінемії за певних умов можуть стати однією з перших клінічних ознак порушень функціонального стану гепатобіліарної системи (ГБС), у такому разі цей процес вважається нефізіологічним і потребує відповідного клінічного спостереження та додаткового обстеження. Факторами розвитку дисфункції ГБС у новонароджених можуть бути: супутня перинатальна патологія, ізоімунізація, вроджені дефекти метаболізму ферментів, що беруть участь у трансформації та виведенні білірубину тощо.

**Мета** — на основі комплексного аналізу специфічних клініко-лабораторних показників визначити найхарактерніші патогенетичні синдроми, які є основою формування порушень функціонального стану ГБС за наявності клінічних проявів жовтяниці в новонародженого.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 164 доношених немовлят. Основна I група дослідження (92 дитини з клінічними проявами жовтяниці на тлі перинатальної патології) розділена на 2 підгрупи залежно від тяжкості стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді: IA підгрупа — 46 дітей у стані середньої тяжкості; IB підгрупа — 46 дітей у тяжкому стані. До II групи (контрольної) залучено 72 здорових доношених новонароджених дітей. Біохімічні дослідження сироватки крові новонароджених виконано з використанням аналізатора «ULTRA» фірми «Копе» (Фінляндія, реактиви фірми) та апарату для електрофорезу «PARAGON» фірми «Векман» (Австрія, реактиви фірми) в умовах біохімічної лабораторії родопомічного закладу. Для достовірного аналізу статистичних даних здійснено оцінку з використанням програмного забезпечення Spss Statistica, 2010; Excel, 2016. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів аналізу базувалися на основних положеннях медичної та біологічної статистики. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати.** Аналіз функціонального стану ГБС у новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології показав, що клінічними ознаками дисфункції були: жовтяниця, гепатоспленомегалія, порушення функції кишечника, прояви гіпоглікемії, анемічного та геморагічного синдрому. Порушення обміну білірубину підтверджене підвищенням рівня загального білірубину сироватки (ЗБС) за рахунок непрямой фракції. Показники активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) мали тенденцію до зростання з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології. Значення лактатдегідрогенази (ЛДГ) також корелювало зі ступенем тяжкості стану і було найвищим у дітей IB підгрупи. Активність лужної фосфатази (ЛФ) мала тенденцію до підвищення в дітей IA підгрупи, тоді як у дітей IB підгрупи її активність була нижчою порівняно з контролем. Активність гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у новонароджених із підгруп спостереження показала тенденцію до зниження порівняно з контролем. Аналіз білового спектра крові виявив зниження рівня як загального білка, так і рівня альбумінів у дітей IA та IB підгруп порівняно з контролем, при цьому більш виражені зміни відзначалися в новонароджених при тяжкому перебігу перинатальної патології. Виявлено, що основними патогенетичними синдромами формування дисфункції ГБС за наявності клінічних ознак гіпербілірубінемії при перинатальній патології були: синдром цитолізу, холестази та білково-синтетичної недостатності, ступінь виразності та превалювання яких відповідає особливостям клінічної симптоматики та тяжкості перебігу захворювань.

**Висновки.** Основними клінічними проявами порушень функціонального стану ГБС за наявності клінічних ознак гіпербілірубінемії при перинатальній патології в новонароджених дітей є: жовтяниця, гепатоспленомегалія, порушення функції кишечника, у більш тяжких випадках — гіпоглікемія, анемія та геморагічні розлади.

Поглиблений аналіз біохімічних показників крові новонароджених показав, що основними синдромами патогенезу дисфункції ГБС є: синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АСТ, АЛТ і ЛДГ; синдром холестази, що проявляється підвищенням рівня ЗБС крові, холестерину, зростанням активності ферментів ЛФ, ГГТ, і синдром білково-синтетичної недостатності, який підтверджується зниженням рівня загального білка, альбуміну, холінестерази, сечовини та глюкози.

Виявлені значні порушення функціонального стану ГБС за наявності жовтяниці при тяжкій перинатальній патології в новонароджених свідчать про необхідність їх своєчасної діагностики для проведення відповідної терапевтичної корекції.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено ЛЕК БДМУ для всіх учасників. Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних методів дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджений, жовтяниця, гепатобіліарна система.

### Functional state of the hepatobiliary system in newborns with manifestations of hyperbilirubinemia in perinatal pathology

*Y. Volosivska, Y. Godovanets*

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Neonatal jaundice in most cases is a benign condition in the newborn that does not require additional interventions other than observation. However, the manifestations of hyperbilirubinemia under certain conditions may be one of the first clinical signs of disorders of the functional state of the hepatobiliary system (HBS), in which case this process is not considered physiological and requires appropriate clinical observation and additional examination. Contributing factors to the development of HBS dysfunction in newborns may be: concomitant perinatal pathology, isoimmunization, congenital defects in the metabolism of enzymes involved in the transformation and excretion of bilirubin, and so on.

**Purpose** — based on a comprehensive analysis of specific clinical and laboratory indicators to determine the most characteristic pathogenetic syndromes, which are the basis for the formation of disorders of the functional state of the hepatobiliary system in the presence of clinical manifestations of jaundice in newborns.

**Materials and methods.** 164 full-term infants were included in the study. The main study group I (92 children with clinical manifestations of jaundice on the background of perinatal pathology) was divided into 2 subgroups depending on the severity of the newborn in the early neonatal period: IA subgroup (46 pers.) — children with moderate severity and IB subgroup (46 people) — children whose condition was assessed as severe. Group II (comparison group) consisted of 72 healthy full-term newborns. Biochemical studies of serum in newborns were performed using an analyzer «ULTRA» company «Kone» (Finland, reagents of the company) and an apparatus for electrophoresis «PARAGON» company «Bekman» (Austria, reagents of the company) in the biochemical laboratory of the maternity hospital. For reliable analysis of statistical data, the assessment was performed using the software SpssStatistica, 2010; Excel, 2016. Procedures, logic and interpretation of the obtained analysis results were based on the main provisions of medical and biological statistics. The comparison of quantitative indicators with the normal distribution was performed using Student's t-test.

**Results.** Analysis of the functional status of HBS in newborns with hyperbilirubinemia with perinatal pathology showed the following clinical signs of dysfunction: jaundice, hepatosplenomegaly, intestinal dysfunction, manifestations of hypoglycemia, anemic and hemorrhagic syndrome. Disorders of bilirubin metabolism were confirmed by an increase in the blood serum level of bilirubin due to the indirect fraction. Indicators of ALT and AST activity tended to increase considering the severity of perinatal pathology. The value of LDH also correlated with the severity of the condition and was highest in children of the IB subgroup. The activity of ALP tended to increase in children of the IA subgroup, while children of the IB subgroup showed lower activity compared to control. GGT activity in neonates of the observation subgroups showed a tendency to decrease compared with the control. Analysis of the white blood spectrum revealed a decrease in the level of both total protein and albumin levels in children of IA and IB subgroups compared with the control, with more expressed changes observed in newborns with severe perinatal pathology. It was found that the main pathogenetic syndromes and formation of dysfunction of the hepatobiliary system in the presence of clinical signs of hyperbilirubinemia in perinatal pathology are: cytotoxicity syndrome, cholestasis and protein-synthetic insufficiency, the severity and prevalence of which corresponds to the clinical symptoms and severity of the disease.

**Conclusions.** The main clinical manifestations of disorders of the functional state of the hepatobiliary system in hyperbilirubinemia in perinatal pathology in newborns are: jaundice, hepatosplenomegaly, intestinal dysfunction, in more severe cases — hypoglycemia, anemia and hemorrhagic disorders.

In-depth analysis of biochemical parameters of blood in newborns showed that the main syndromes of the pathogenesis of HBS dysfunction are: cytotoxicity syndrome, which is characterized by increased activity of AST, ALT and LDH; cholestasis syndrome, which is manifested by an increase in blood levels of total bilirubin, cholesterol, increased activity of ALP enzymes, GGT and protein — synthetic deficiency syndrome, which is confirmed by a decrease in total protein, albumin, cholinesterase, urea and glucose.

Significant violations of the functional state of the hepatobiliary system in the presence of jaundice in severe perinatal pathology in newborns that were discovered indicate the need for timely diagnosis for appropriate therapeutic correction.

The research was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the BSMU LEK for all the participants. Examination of children was conducted with the consent of parents after a preliminary explanation of the purpose, methods and scope of laboratory research methods.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** newborn, jaundice, hepatobiliary system.

## Функциональное состояние гепатобилиарной системы у новорожденных детей с проявлениями гипербилирубинемии при перинатальной патологии

Ю.М. Волосивская, Ю.Д. Годованец

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Неонатальная желтуха в большинстве случаев является доброкачественным состоянием новорожденного ребенка и не требует дополнительных вмешательств, кроме наблюдения. Однако проявления гипербилирубинемии при определенных условиях могут быть одним из первых клинических признаков нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы (ГБС), в этом случае данный процесс считается патологическим и требует клинического наблюдения и дополнительного обследования. Способствующими факторами развития дисфункции ГБС у новорожденных могут быть: сопутствующая перинатальная патология, изоиммунизация, врожденные дефекты метаболизма ферментов, участвующих в трансформации и выведении билирубина и др.

**Цель** — на основе комплексного анализа специфических клинико-лабораторных показателей определить наиболее характерные патогенетические синдромы, которые являются основой формирования нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы при наличии клинических проявлений неонатальной желтухи.

**Материалы и методы.** В исследовании включены 164 доношенных новорожденных. Основная I группа исследования (92 ребенка с клиническими проявлениями желтухи на фоне перинатальной патологии) была разделена на 2 подгруппы в зависимости от тяжести состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде: IA подгруппа — 46 детей с состоянием средней тяжести; IB подгруппа — 46 детей с тяжелым состоянием. Во II группу (контрольную) включены 72 здоровых доношенных новорожденных. Биохимические исследования сыворотки крови у новорожденных выполнено с использованием анализатора «ULTRA» фирмы «Коле» (Финляндия, реактивы фирмы) и аппарата для электрофореза «PARAGON» фирмы «Вектап» (Австрия, реактивы фирмы) в условиях биохимической лаборатории родовспомогательного заведения. Для достоверного анализа статистических данных проведена оценка с использованием программного обеспечения SpssStatistica 2010; Excel, 2016. Процедуры, логика и интерпретация полученных результатов анализа базировались на основных положениях медицинской и биологической статистики. Сравнение количественных показателей с нормальным распределением проведено с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Анализ функционального состояния ГБС у новорожденных детей с проявлениями гипербилирубинемии при перинатальной патологии показал, что клиническими признаками дисфункции были: желтуха, гепатоспленомегалия, нарушение функции кишечника, проявления гипогликемии, анемического и геморрагического синдрома. Нарушение обмена билирубина подтверждено повышением уровня общего билирубина сыворотки (ОБС) за счет непрямой фракции. Показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) имели тенденцию к нарастанию с течением перинатальной патологии. Значение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также коррелировало со степенью тяжести состояния и было самым высоким у детей IB подгруппы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) имела тенденцию к повышению у детей IA подгруппы, в то время как у детей IB подгруппы ее активность была ниже по сравнению с контролем. Активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у новорожденных подгрупп наблюдения показала тенденцию к снижению по сравнению с контролем. Анализ белкового спектра крови показал снижение уровня, как общего белка, так и уровня альбумина у детей IA и IB подгрупп по сравнению с контролем, при этом более выраженные изменения отмечены у новорожденных при тяжелом течении перинатальной патологии. Выявлено, что основными патогенетическими синдромами формирования дисфункции пищеварительной системы при наличии клинических признаков гипербилирубинемии при перинатальной патологии являются: синдром цитолиза, холестаза и белково-синтетической недостаточности, степень выраженности и преобладание которых соответствует особенностям клинической симптоматики и тяжести течения заболеваний.

**Выводы.** Основными клиническими проявлениями нарушений функционального состояния ГБС при гипербилирубинемии на фоне перинатальной патологии у новорожденных детей являются: желтуха, гепатоспленомегалия, нарушение функции кишечника, в более тяжелых случаях — гипогликемия, анемия и геморрагические расстройства.

Углубленный анализ биохимических показателей крови у новорожденных показал, что основными синдромами патогенеза дисфункции ГБС являются: синдром цитолиза, характеризующийся повышением активности ААТ, ААТ и ЛДГ; синдром холестаза, проявляется повышением уровня ОБС крови, холестерина, ростом активности ферментов ЩФ, ГГТ и синдром белково-синтетической недостаточности, подтвержденный снижением уровня общего белка, альбумина, холинэстеразы, мочевины и глюкозы.

Выявленные существенные нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы при наличии желтухи на фоне тяжелой перинатальной патологии у новорожденных свидетельствуют в пользу необходимости их своевременной диагностики для проведения соответствующей терапевтической коррекции.

Исследования выполнены согласно принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен ЛЭК БГМУ для всех участников. Обследование детей проведено по информационному согласию родителей после предварительного объяснения цели, методов и объема лабораторных методов исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** новорожденный, желтуха, гепатобилиарная система.

## Вступ

Зниження рівня народжуваності та збільшення показників смертності й інвалідизації серед дитячого населення внаслідок перенесеної перинатальної патології спонукає до переоцінки стандартів якості надання медичної допомоги новонародженим. Підтримка функціонального стану систем органів є запорукою успішного формування процесів короткочасної та тривалої адаптації організму після народження [10]. Порушення білірубінового обміну, які розвиваються за умови гіпоксії при перинатальній патології, ускладнюють пристосування організму новонародженого до умов зовнішнього середовища, здатні спричинити патологію неонатального періоду та розвиток її віддалених наслідків у подальші роки життя [5].

Гепатобіліарна система (ГБС) є однією з основних, що забезпечує сталість обмінних процесів в організмі. Тяжка персистуюча гіпербілірубінемія може спричинити пошкодження структури і функції мембран гепатоцитів із вивільненням специфічних молекул у кров'яне русло [10], отже, її прояви зазвичай супроводжуються напруженням метаболічної активності ферментних систем печінки для забезпечення гомеостазу. Зміни функціонального стану ГБС у новонароджених, окрім дії несприятливих факторів перинатального періоду, обумовлені фізіологічною незрілістю та певними анатомо-фізіологічними особливостями цього вікового періоду (вужкість жовчних протоків, що ускладнює відтік жовчі; недостатня активність кишкової мікрофлори, що забезпечує умови ентерогепатичної циркуляції білірубину тощо) [10]. Отже, оцінка функціонального стану ГБС у новонароджених потребує комплексного підходу та врахування багатьох супутніх факторів ризику. Складність оцінки обумовлена відсутністю на сьогодні чітких клінічних рекомендацій щодо критеріїв дисфункції ГБС при неонатальній гіпербілірубінемії. Актуальним питанням неонатології є розробка чіткого алгоритму оцінки тяжкості уражень печінки та жовчовивідних шляхів на основі доступних біохімічних методів дослідження, з уточненням провідних патофізіологічних механізмів дисфункції, з метою проведення терапевтичної корекції в гострому періоді захворювань, а також профілактики розвитку віддалених наслідків патології, зокрема, з боку центральної нервової системи (ЦНС).

Під час оцінювання функціонального стану ГБС новонароджених при перинатальній патології важливим є врахування змін кислотно-лужного стану крові за умови пологового оксидативного стресу та гіпоксії, які спричиняють відхилення фізико-хімічних властивостей білірубину, унаслідок чого порушується його зв'язування з альбуміном та процеси подальшої трансформації в нетоксичні сполуки для виведення з організму. Негативна дія оксидативного стресу на організм у період ранньої неонатальної адаптації неодмінно позначається на функціональному стані всіх систем органів, у тому числі ГБС. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів за таких умов є ключовим моментом у патогенезі уражень гліцерофосфоліпідів біомембран гепатоцитів, що зумовлює дезінтеграцію біотрансформаційних процесів печінки. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно фіксується 4–9 млн випадків асфіксії серед новонароджених, із них 1,2 млн дітей помирають і приблизно стільки ж мають у подальшому тяжкі інвалідизуючі наслідки [4].

Дисфункція печінки може проявлятися ізольованим збільшенням активності гепатоцелюлярних ферментів, гіпоглікемією та змінами інших біохімічних показників [7,9]. До метаболічних ензимів, що каталізують процеси трансамінування в гепатоцитах і є показниками функціональної активності печінки у відповідь на ушкоджувальні фактори, належать: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратаміно-трансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), які в поєднанні з показниками загального білірубину сироватки (ЗБС) крові вважаються показниками функціональної активності ГБС [6]. Порушення екскреторної функції ГБС можуть поєднуватися з гіперперфузією шлунково-кишкового тракту, яка в більшості випадків є наслідком гіпоксії, супроводжується метаболічним ацидозом і гіпоглікемією [9].

**Мета** дослідження — на основі комплексного аналізу специфічних клініко-лабораторних показників визначити найхарактерніші патогенетичні синдроми, які є основою формування порушень функціонального стану ГБС за наявності клінічних проявів неонатальної жовтяниці.

## Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано клініко-параклінічні характеристики функціонального стану ГБС у 164 доношених дітей на основі даних медичної карти новонародженого (Ф № 097/о).

Основну I групу дослідження поділено на дві підгрупи залежно від тяжкості стану новонароджених у ранньому неонатальному періоді: IA підгрупа — 46 дітей у стані середньої тяжкості; IB підгрупа — 46 немовлят у важкому стані. До II групи (контрольної) залучено 72 здорових доношених новонароджених, показники яких використовували для порівняння результатів обстеження дітей основної групи дослідження.

Середній гестаційний вік дітей IA підгрупи склав  $38,9 \pm 0,66$  тижня. При народженні вагінальні пологи були в 35 (76,08%) випадках, операція кесаревого розтину — в 11 (23,91%) випадках, ургентний кесарів розтин проведений у 3 (6,5%) жінок, у тому числі у 2 (4,35%) — з приводу дистресу плода. Серед дітей IB підгрупи середнє значення гестаційного віку було  $38,5 \pm 0,96$  тижня, 38 (82,6%) малюків народилися шляхом вагінального розродження, 8 (17,39%) дітей — шляхом кесаревого розтину, який у 6 (13,04%) випадках був ургентним, пов'язаним із дистресом плода. У групі контролю середній гестаційний вік становив  $38,95 \pm 0,87$  тижня. У цій групі 58 (80,51%) дітей народилися через природні пологові шляхи, 14 (19,44%) дітей — шляхом кесаревого розтину, який у 7 (9,72%) випадках був ургентним.

**Критеріями вилучення** з дослідження були: передчасне народження (термін гестації <34 тижнів), неонатальна жовтяниця інфекційного генезу (P36), підтверджена вроджена органічна патологія ГБС, зокрема: аномалія розвитку жовчного міхура, атрезія жовчовідних протоків (Q44), вроджений вірусний гепатит (P53.3).

Комплекс біохімічних досліджень сироватки крові в новонароджених виконано з використанням аналізатора «ULTRA» фірми «Копе» (Фінляндія, реактиви фірми), в умовах біохімічної лабораторії родопомічного закладу та автоматичного біохімічного аналізатора ACCENT 200 (Cormau, Польща, всі реагенти для досліджень — виробництва «Cormau» є сертифікованими та уніфікованими) на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету (БДМУ).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом БДМУ для всіх учасників. Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних методів дослідження.

Для достовірного аналізу статистичних даних проведено оцінку з використанням програмного забезпечення Spss Statistica, 2010; Excel, 2016. Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів аналізу базувалися на основних положеннях медичної та біологічної статистики. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента.

Матеріали статті підготовлено в рамках виконання НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології в новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (№ державної реєстрації — 0115-U002768, термін виконання — 01.2015–12.2019).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз карт розвитку новонароджених показав, що за наявності клінічних ознак жовтяниці основним діагнозом були: гемолітична хвороба новонароджених — відповідно у 10 (21,74%) дітей IA підгрупи і 30 (65,22%) дітей IB підгрупи; неонатальна жовтяниця — у 19 (41,3%) дітей IA підгрупи і 16 (34,78%) дітей IB підгрупи; 2 (4,35%) дитини IB підгрупи мали синдром поліорганної недостатності на тлі тяжкої перинатальної патології. Тяжку асфіксію при народженні з ознаками гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС мали 2 (4,35%) дитини, помірну асфіксію при народженні — 3 (6,52%) дитини IB підгрупи. Діагноз неонатальної енцефалопатії встановили у 17 (36,95%) дітей IA підгрупи.

Спектр супутньої патології був ширшим серед дітей IB підгрупи, що обумовлювало тяжчий стан новонароджених порівняно з IA підгрупою. Перелік включав такі стани, як неонатальна енцефалопатія, — 14 (30,43%) дітей IA підгрупи і 10 (21,74%) дітей IB підгрупи, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС — 5 (10,87%) дітей IB підгрупи. Дихальні розлади були в 3 (6,52%) дітей IA підгрупи і 6 (13,04%) дітей IB підгрупи, синдром аспірації меконієм — в 1 (2,17%) дитини IA підгрупи і 2 (4,35%) дітей IB підгрупи. Ознаки морфофункціональної незрілості — у 2 (4,35%) дітей IB підгрупи. Антенатальне ураження плода — мала вага відповідно до терміну гестації — в 1 (2,17%) дитини IA підгрупи, а в 1 (2,17%) дитини IA підгрупи діагностували пологову травму шийного відділу хребта на рівні C5–C6 (парез Ерба).

Середнє значення оцінки за шкалою Апгар при народженні на 1 і 5-й хвилині життя ста-



Таблиця

**Показники біохімічного спектра крові в новонароджених із підгруп спостереження порівняно з контролем (M±m)**

Показник	Група порівняння		
	II контрольна група	IA підгрупа	IB підгрупа
	M±m	M±m	M±m
ЗБС крові (мкмоль/л)	164,01±58,20	237,19±18,34°	208,70±34,55°*
Білірубін непрямий (мкмоль/л)	159,68±58,78	233,78±20,14°	201,14±38,68°*
Білірубін прямий (мкмоль/л)	7,30±0,29	7,20±0,49	12,58±5,11°*
ЛДГ (Од/л)	579,2±26,47	575,04±19,46	808,59±36,84*
ЛФ (Од/л)	277,0±17,74	286,12±11,23°	192,50±7,51*
ГГТ (Од/л)	90,8±8,71	70,28±2,73°	74,55±3,16°*
АСТ (Од/л)	48,61±4,84	50,80±3,04°	51,92±6,69°
АЛТ (Од/л)	16,54±1,45	17,04±1,20°	28,42±3,69°*
Загальний білок (г/л)	63,52±3,02	57,48±2,58°	54,83±4,48°*
Альбумін (г/л)	34,56±1,07	31,28±1,02°	23,82±1,18°*
Холестерин (ммоль/л)	1,70±0,10	2,11±0,09°	2,020±0,10*
Тригліцериди (ммоль/л)	0,60±0,00	1,11±0,01°	0,75±0,10*
Глюкоза (ммоль/л)	3,35±0,25	3,88±0,36°	3,28±0,42*
Сечовина (ммоль/л)	3,20±0,16	4,12±0,64°	3,45±0,75*

Примітки: ° – P<0,05 порівняно з контрольною групою; \* – P<0,05 порівняно з даними між IA та IB підгрупами.

новило відповідно: у дітей IA підгрупи – 7,4±0,79 балу і 8,2±0,76 балу; у дітей IB підгрупи – 7,0±1,30 балу і 8,0±1,16 балу; у II групі – 7,6±0,74 балу і 8,6±0,97 балу.

Появу клінічних ознак жовтяниці на I добу достовірно частіше відмічали в дітей IB підгрупи – 34 (73,91%) випадки, що відповідає, за рекомендованими номограмами [5,10], критерію тяжкої гіпербілірубінемії (небезпечної жовтяниці), проти 13 (28,26%) випадків у дітей IA підгрупи (P<0,0001). Натомість на II–III добу життя ознаки жовтяниці частіше з'являлися в новонароджених IA підгрупи – 33 (71,74%) випадки проти 12 (26,08%) випадків у IB підгрупі (P<0,0001).

За отриманими нами даними, найчастішими клінічними симптомами в новонароджених за гіпербілірубінемії при перинатальній патології були: гепатоспленомегалія (4,35% і 21,74% відповідно у IA і IB підгрупах порівняно з показником 1,39% у II групі, P<sub>IA:IB:II</sub><0,05), що підтверджувало клінічні ознаки дисфункції ГБС; порушення функції кишечника, більш виражені у дітей IA і IB підгруп – відповідно 21,74% і 26,31% при показнику 1,38% у новонароджених II групи (P<sub>IA:II</sub><0,05; P<sub>IB:II</sub><0,05). Клінічні прояви гіпоглікемії (17,39%) анемічного (30,43%) і геморагічного синдрому (8,69%) відмічалися тільки при тяжкому стані в новонароджених дітей IB підгрупи.

Зміни показників біохімічного спектра крові в новонароджених із дослідних груп показали суттєві відмінності з урахуванням тяжкості стану в ранньому неонатальному періоді. Отримані дані наведено в таблиці.

Візуальний прояв жовтяниці спостерігається при рівні ЗБС крові понад 85 мкмоль/л [8,10]. Для діагностики тяжкості жовтяниці і відповідно уточнення причини неонатальної жовтяниці важливим є дослідження фракцій некон'югованого і кон'югованого білірубину сироватки крові [5]. За отриманими нами даними, в обох підгрупах основної групи дослідження рівень ЗБС крові підвищувався за рахунок непрямой фракції білірубину, а пряма фракція не перевищувала 20%.

Середнє значення рівня ЗБС крові на I добу життя в дітей IA підгрупи становило 69,29±3,5 мкмоль/л, у дітей IB підгрупи – 140,69±7,6 мкмоль/л при нормі в контролі 44,5±4,5 мкмоль/л (P<sub>IA:IB:II</sub><0,05).

Показник рівня ЗБС крові на III добу життя в дітей IA підгрупи становив 237,19±18,34 мкмоль/л, у дітей IB підгрупи – 208,70±34,55 мкмоль/л, поряд із показником у дітей II групи – 164,01±58,20 мкмоль/л (P<sub>IA:IB:II</sub><0,0001). Середній рівень некон'югованого (непрямого) білірубину в дітей IA підгрупи сягав у середньому показника 233,78±20,14 мкмоль/л, при тому, що в дітей IB підгрупи був дещо нижчим – 201,14±38,68 мкмоль/л (P<0,0001). Це можна пояснити тим, що тяжкість стану дітей IB підгрупи потребувала більш раннього початку лікування, зокрема, комплексної інфузійної терапії, у тому числі для корекції рівня ЗБС. Показники кон'югованого (прямого) білірубину в жодній групі спостереження не досягали рівня 20% від рівня ЗБС крові, проте вищий

рівень цієї фракції відмічався в дітей ІБ підгрупи, що є важливим і може свідчити про наявність, відповідно до важкого стану новонароджених цієї групи, певних порушень із боку кон'югаційної та жовчовидільної функції печінки. Так, значення прямого білірубину в дітей ІА підгрупи становило  $7,2 \pm 0,49$  мкмоль/л, у дітей ІБ підгрупи —  $12,58 \pm 5,11$  мкмоль/л при рівні в дітей контрольної групи  $7,3 \pm 0,29$  мкмоль/л ( $P_{ІБ:ІІ} < 0,0001$ ;  $P_{ІА:ІБ} < 0,0001$ ).

Фермент лактатдегідрогенази (ЛДГ) є складовою системи лактат-піруват, задіяний у перетворенні гідроксибутирату — кінцевого продукту розпаду ліпідів, забезпечує інтеграцію вуглеводного та ліпідного обміну в печінці [9]. У ході досліджень значне підвищення спостерігали за наростання ступеня тяжкості патології, що підтверджує достовірне зростання показника в дітей ІБ підгрупи спостереження до  $808,59 \pm 36,84$  Од/л порівняно з контрольними показниками ІІ групи  $579,2 \pm 26,47$  Од/л ( $P < 0,05$ ). Суттєве збільшення показників ЛДГ, а також відсутність тенденції до нормалізації протягом перших діб життя новонародженого також підтверджує певною мірою порушення функції печінки.

Аналіз активності лужної фосфатази (ЛФ) показав деяке зростання показника порівняно з контрольною групою — відповідно  $286,12 \pm 11,23$  Од/л і  $277,0 \pm 17,74$  Од/л ( $P_{ІА:ІІ} > 0,05$ ) та вірогідне зниження активності ферменту в дітей ІБ підгрупи — до  $192,50 \pm 7,51$  Од/л ( $P_{ІА:ІБ:ІІ} < 0,0001$ ). Оскільки зазначений фермент є показником ураження паренхіми печінки, це підтверджує той факт, що при високих показниках ЛФ відмічається ушкоджувальна дія білірубину на гепатоцити — середні показники рівня ЗБС крові в новонароджених обох підгруп І групи мали вірогідну відмінність порівняно з показниками контрольної групи.

Фермент гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) є високочутливим ензимом, що міститься в гепатоцитах, у печінкових і позапечінкових жовчних протоках, його також можна виявити в ниркових каналцях, тканинах підшлункової залози, головного мозку і селезінки [7,9]. У новонароджених із груп спостереження активність ГГТ мала тенденцію до зниження порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення антиоксидантної функції глутатіонової системи при неонатальній жовтяниці. Зокрема, активність ГГТ у дітей ІА підгрупи становила  $70,28 \pm 2,73$  Од/л, у дітей ІБ підгрупи —  $74,55 \pm 3,16$  Од/л, у дітей контрольної групи —

$90,8 \pm 8,71$  Од/л ( $P_{ІА:ІІ} < 0,0001$ ;  $P_{ІБ:ІІ} < 0,0001$ ;  $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ).

Амінотрансферази, у тому числі АСТ і АЛТ, є ферментами, що беруть участь у перенесенні аміногруп аспартату та аланіну до кетоглутарової кислоти. Аналіз результатів дослідження показав підвищення рівня зазначених ферментів у новонароджених дітей за наростання ступеня тяжкості патології, що свідчить про підвищення проникності плазматичних мембран гепатоцитів клітин унаслідок їх ушкодження за умови гіпоксії в ранньому неонатальному періоді, що супроводжується клінічними проявами гіпербілірубінемії [4,9]. Середнє значення АСТ у дітей ІБ підгрупи, які мали значну тяжкість стану, становило  $51,92 \pm 6,69$  Од/л (із коливанням показників від 10 Од/л до 136 Од/л), при цьому відмічалася тенденція до максимального значення в дітей з низькою оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині (2–5 балів). Серед дітей ІА підгрупи середнє значення цього показника становило  $50,80 \pm 3,04$  Од/л при нормі в контролі  $48,61 \pm 4,84$  Од/л ( $P_{ІА:ІІ} < 0,05$ ;  $P_{ІБ:ІІ} < 0,05$ ).

Показники активності АЛТ мали тенденцію до збільшення за зростання тяжкості стану новонароджених. Рівень показника в дітей ІБ підгрупи становив  $28,42 \pm 3,69$  Од/л, у дітей ІА підгрупи —  $17,04 \pm 1,20$  Од/л при показнику в дітей контрольної групи  $16,54 \pm 1,45$  Од/л ( $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ;  $P_{ІБ:ІІ} < 0,05$ ).

За встановленими нами даними, ферментативна активність АСТ у кожної 6-ї дитини ІА підгрупи та кожної 3-ї дитини ІБ підгрупи перевищувала норму (понад 75 Од/л відповідно до референтних значень аналізатора родопомічного закладу), тоді як активність АЛТ перевищувала референтні норми (понад 45 Од/л) лише в 1 дитини ІА підгрупи та 3 дітей ІБ підгрупи. Це дає змогу зробити висновок, що, навіть за відсутності виражених показників цитолізу гепатоцитів, у дітей з клінічними проявами гіпербілірубінемії відмічаються порушення мітохондріального окиснення, а це потребує уваги в гострому періоді захворювання.

Результати досліджень показали, що рівень загального білка в дітей мав тенденцією до поглиблення дефіциту за наростання ступеня тяжкості патології — відповідно  $57,48$  г/л і  $54,83$  г/л у ІА та ІБ підгрупах при показнику в ІІ групі  $63,52$  г/л ( $P_{ІА:ІІ} < 0,05$ ;  $P_{ІБ:ІІ} < 0,05$ ). Виявлені зміни можуть свідчити як про зниження синтезуючої функції печінки, так і про підвищений рівень споживання білка в дітей, що

корелює зі зростанням тяжкості перебігу перинатальної патології за наявності ознак гіпербілірубінемії. Гіпопротеїнемічний синдром призводить до зниження онкотичного тиску крові та розвитку набряків, а також може бути однією з ланок патогенезу геморагічного синдрому в дітей при тяжких станах перинатального періоду. Зміни білкового обміну можуть бути обумовлені як функціональною недостатністю печінки зі зниженням її білковосинтезувальної функції, так і підвищеним рівнем використання білка, зокрема альбумінової фракції, для зв'язування білірубину. Останніми роками, за даними літератури, значенню альбуміну, як білірубінзв'язувального білка при патологічних жовтяницях, знову приділяється значна увага науковців [11].

Результати досліджень показали значне зниження рівня альбуміну — до 23,82 г/л у новонароджених ІБ підгрупи поряд із тим, що в дітей ІА підгрупи, незважаючи на середню тяжкість стану, значення показника відповідали нижній межі фізіологічної норми — 31,28±1,02 г/л, у новонароджених контрольної групи — 34,56±1,07 г/л ( $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ). За даними літератури, на зв'язувальну здатність альбуміну можуть впливати білково-жирове співвідношення молока матері, постнатальна гіпотрофія, а також антибактеріальна терапія дитини або матері. Окрім того, значна кількість субстратів у крові новонароджених, імовірно, конкурує з білірубіном за зв'язок з альбуміном (кальцій, неестерифіковані жирні кислоти, материнські естрогени, кортикостероїди, антибіотики та інші речовини) [2,11]. Саме тому зниження рівня альбуміну є одним із важливих факторів, які визначають тяжкість перебігу гіпербілірубінемії, що потребує, на наш погляд, подальшого вивчення для уточнення рекомендації ведення неонатальної жовтяниці.

Печінка є основним місцем синтезу холестерину — 80% вільного холестерину міститься саме в печінці. Холестерин надходить у кров у складі ліпопротеїнів, завдяки чому відбувається циркуляція холестерину й тригліцеридів у периферичній крові. За даними літератури, значна частка порушень функції печінки супроводжується збільшенням вмісту холестерину [7,8]. Результати досліджень показали, що в дітей при середній тяжкості стану (ІА підгрупа) вміст холестерину був достовірно вищим (2,11±0,09 ммоль/л) порівняно з дітьми, загальний стан яких був тяжким, — ІБ підгрупа

(2,02±0,095 ммоль/л). Серед контрольної групи цей показник становив 1,7±0,1 ммоль/л ( $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ). Це свідчить про розвиток холестатичних змін, імовірно, спровокованих гіпербілірубінемією на тлі гіпоксичного ушкодження печінки, зокрема, набряку паренхіми, при перинатальній патології.

Рівень тригліцеридів сироватки крові в дітей за наявності гіпербілірубінемії був значно вищим порівняно з контролем і мав найвищі показники в ІА підгрупі — 1,11±0,007 ммоль/л проти 0,6±0,003 ммоль/л у контрольній групі ( $P < 0,05$ ), при тому що в дітей з тяжким загальним станом (ІБ підгрупа) середнє значення показника тригліцеридів було 0,75±0,067 ммоль/л, що не мало вірогідної відмінності порівняно з контролем. За літературними даними, патогенез надлишкового утворення тригліцеридів із жирних кислот пов'язаний з розладами процесу їх окиснення в гепатоцитах, провокуючими факторами при цьому в періоді новонародженості можуть бути гіпоксія, значний дефіцит коферментів, зміни рН сироватки крові тощо [3,10].

Печінка ще з внутрішньоутробного періоду розвитку дитини є основним джерелом глікогену. За встановленими нами даними, показник рівня глюкози сироватки крові вірогідно зростає порівняно з контрольною групою у новонароджених ІА підгрупи (3,88±0,36 ммоль/л) та дещо знижувався у дітей ІБ підгрупи (3,28±0,42 ммоль/л) при нормі в контролі 3,35±0,25 ммоль/л ( $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ;  $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ).

Це можна пояснити особливостями стресової реакції організму при середній тяжкості стану новонароджених і більш значними змінами при тяжкому стані, що вказує на суттєві порушення обміну глюкози, виснаження запасів глікогену, що є складовою патологічних ланок зміни метаболічної активності печінки в умовах гіпербілірубінемії [9]. Слід відмітити значно більшу кількість новонароджених, що потребували корекції рівня глюкози на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених, у ІБ підгрупі порівняно з ІА підгрупою ( $P_{ІА:ІБ} < 0,05$ ).

Отже, поглиблений аналіз змін біохімічних показників крові в дітей, які мали клінічні ознаки гіпербілірубінемії при перинатальній патології, показав, що патогенетичними синдромами дисфункції ГБС є: синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АСТ, АЛТ і ЛДГ [3,7]; синдром холестази, який проявляється підвищенням рівня ЗБС крові, холестерину, зростанням активності

ферментів ЛФ, ГГТ [6], і синдром білково-синтетичної недостатності, наслідками якого є зниження рівня загального білка, альбуміну, холінестерази, сечовини та глюкози. Вірогідно більш значущі зміни показників за наявності жовтяниці відмічалися в новонароджених дітей за тяжкого перебігу перинатальної патології порівняно із середньою тяжкістю стану. Це свідчить про необхідність терапевтичної корекції на ранніх етапах лікування для попередження розвитку тяжкої дисфункції ГБС.

### Висновки

Основними клінічними проявами порушень функціонального стану ГБС за наявності ознак гіпербілірубінемії при перинатальній патології в новонародженого є жовтяниця, гепатоспленомегалія, порушення функції кишечника, у більш тяжких випадках — гіпоглікемія, анемія та геморагічні розлади.

Поглиблений аналіз біохімічних показників крові в новонароджених показав, що основними синдромами патогенезу дисфункції ГБС є:

синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АСТ, АЛТ і ЛДГ; синдром холестази, який проявляється підвищенням рівня ЗБС крові, холестерину, зростанням активності ферментів ЛФ, ГГТ, і синдром білково-синтетичної недостатності, який підтверджується зниженням рівня загального білка, альбуміну, холінестерази, сечовини й глюкози.

Виявлені значні порушення функціонального стану ГБС за наявності жовтяниці при тяжкій перинатальній патології в новонародженого свідчать про необхідність їх своєчасної діагностики для відповідної терапевтичної корекції.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведення подальших досліджень планується в напрямі удосконалення терапевтичних втручань за наявності гіпербілірубінемії в новонароджених при перинатальній патології.

**Фінансування.** Тема НДР кафедри є ініціативною, виконується на основі самофінансування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Azra Haider B, Bhutta ZA. (2006). Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 36 (5): 178–188. doi: 10.1016/j.cppeds.2005.11.002. URL: <https://europepmc.org/article/med/16631096>.
2. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. (2017). Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012–2015. 12 (1): e0170691. URL: <https://www.uptodate.com/contents/perinatal-asphyxia-in-term-and-late-preterm-infants/abstract/2>.
3. Fang X, Wei X. (2017). Assessment of adjuvant metionine therapy for bilirubin metabolism and target organ function of neonatal jaundice *Journal of Hainan Medical University*. 23 (22): 103–106. URL: <http://www.hnykdxb.com/PDF/201722/26.pdf>.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–2015: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31593-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31593-8/fulltext).
5. Maisels MJ. (2015). Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. 187 (5): 335–343. doi.org/10.1503/cmaj.122117.
6. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, Heyman M. (2004). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 39 (2): 115–128. URL: <https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2004/08000/guidelinefortheevaluationofcholestatic.1.aspx>.
7. Nikolaieva, OV, Kovaltsova MV. (2019). Patofizioloohia systemy travlennia, pechinky, nyrok, rehuliatornykh system (endokrynnoi, nervovoi) ta ekstremalnykh staniv. Kharkiv: Tochka: 131. [Николаева ОВ, Ковальцова МВ. (2019). Патолофізіологія системи травлення, печінки, нирок, регуляторних систем (ендокринної, нервової) та екстремальних станів. Харків: Точка: 131].
8. Norman M, Aberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekeus C. (2015). Predicting nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 136 (6): 1087–1094. doi.org/10.1542/peds.2015-2001.
9. Paliwal P, Varma M, Shaikh M, Mulye S, Paliwal MN. (2013). Study of hepatic function in neonatal asphyxia. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 31 (2): 5764–5767.
10. Ullah S. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health*. 45 (5): 558–568. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935699/>.
11. Watchko JF. (2017). Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin/albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. 188: 280–286. doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.004.

### Відомості про авторів:

**Волосівська Юлія Михайлівна** — аспірант каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ; лікар-неонатолог КНП «Клінічний пологовий будинок №2 м. Чернівці» Чернівецької міської ради. Адреса: м. Чернівці, вул. І. Підкови, 8а. <https://orcid.org/0000-0002-2872-2035>.

**Годованець Юлія Дмитрівна** — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, площа Театральна, 2. <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2020 р., прийнята до друку 15.03.2021 р.