

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КОН'ЮГАЦІЙНОЇ ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ – Проведено аналіз патогенетичних механізмів розвитку гіпербілірубінемії у новонароджених дітей. Показано неоднорідність патогенезу гіпербілірубінемії у новонароджених в ранньому неонатальному періоді. Розглядаються механізми підвищеного утворення білірубину при перинатальних інфекціях, патологічному перебігу антенатального періоду, медикаментозних впливах на плід.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ КОН'ЮГАЦИОННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНАМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ – Проведен анализ патогенетических механизмов развития гипербилирубинемии у новорожденных детей. Показана неоднородность патогенеза гипербилирубинемии у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Рассматриваются механизмы повышенного образования билирубина при неонатальных инфекциях, патологическом течении антенатального периода, медикаментозных влияниях на плод.

PATHOGENETIC ASPECTS OF CONJUGATIVE BILIRUBINEMIA DEVELOPMENT IN NEWBORNS – The analysis of pathogenetic mechanisms of hyperbilirubinemia development in newborns has been carried out. The variability of hyperbilirubinemia pathogenesis in newborns of early neonatal period has been shown. The paper also focuses on mechanisms of increased bilirubin formation under perinatal infections, pathology of antenatal period, medicamentous influence on fetus.

**Ключові слова:** жовтуха, новонароджена дитина, кон'югаційна гіпербілірубінемія, неонатальний період.

**Ключевые слова:** желтуха, новорожденный ребенок, конъюгационная гипербилирубинемия, неонатальный период.

**Key words:** jaundice, newborn, conjugative hyperbilirubinemia, neonatal period.

Згідно з літературними даними, жовтяницю виявляють у 50 % доношених дітей і 70 % дітей, які народилися передчасно [15]. Однією з актуальних проблем сучасної неонатології є затяжні жовтяниці новонароджених. На практиці вони позначаються, як кон'югаційні. Відомо, що токсична дія білірубину відображується на життєдіяльності всього організму новонародженої дитини. Наслідком гіпербілірубінемії може бути енцефалопатія, порушення гемостазу, гіперкінетичний тип гемодинаміки, порушення всіх видів обміну речовин, ураження нирок, печінки, підшлункової залози [19]. Частота патологічних гіпербілірубінемій останніми роками має тенденцію до збільшення [15]. На думку багатьох авторів, основною причиною цього є зростання поширення внутрішньоутробних інфекцій [8, 23]. При цьому увагу дослідників все більше привертають їх клінічні варіанти, які характеризуються не типовими і специфічними проявами, а тривалим перебігом, ознаками різноманітної соматичної патології, затримкою розвитку плода. Такі стани потребують тривалого лікування, однак найбільш перспективною є профілактика тяжких порушень білірубінового обміну в ранньому неонатальному періоді [18, 19]. Для того, щоб визначити основні напрямки профілактики тяжких гіпербілірубінемій у немовлят, необхідно проаналізувати білірубіновий обмін і його особливості в неонатальному періоді.

Білірубін є продуктом розпаду гемоглобіну. Руйнування еритроцитів відбувається в ретикуло-ендотеліальній системі – в селезінці (переважно), купферовських клітинах печінки, кістковому мозку, гістіоцитах сполучної тканини. В процесі катаболізму гемоглобіну спочатку відгема відокремлюється глобін, після чого небілкова частина молекули руйнується в процесі окислення і перетворюється в білівердин. Ця реакція проходить в присутності кисню і кофактору нікотинаміддинуклеотид-фосфату (НАДФ). Під дією білівердин-редуктази з білівердину утворюється некон'югований (непрямий, вільний) білірубін. Ця речовина є ліпідорозчинною субстанцією і в високих концентраціях про-

являє мембранотоксичність, особливо для клітин головного мозку.

Після вивільнення некон'югованого білірубину в плазмі, він фактично весь міцно зв'язується з альбуміном. Це зв'язування здійснюється оборотним, нековалентним способом. Основну роль в метаболізмі жовчних пігментів відіграє печінка. Розрізняють три фази метаболізму білірубину: поглинання печінкою, кон'югація, виділення в жовч. Поглинання: некон'югований білірубін, зв'язаний з альбуміном, поступає в гепатоцит. Фаза поглинання і наступного накопичення білірубину в гепатоциті включає в себе зв'язування білірубину з цитоплазматичними аніон-зв'язаними білками, а саме, з лігандином (Х-протеїном) – основним внутрішньоклітинним білком. Це зв'язування запобігає зворотному виходу білірубину в плазму. Кон'югація (зв'язування): некон'югований білірубін перетворюється в водорозчинні похідні. Для цього відбувається зв'язування білірубину з глюкуроною кислотою. Ця реакція двоступінчаста і призводить спочатку до утворення моноглюкуроніду, а потім диглюкуроніду. В нормі жовч містить 85 % білірубін-диглюкуроніду і 15 % білірубін-моноглюкуроніду. Екскреція чи секреція в жовч являє собою енергозалежний процес. При порушенні екскреції відбувається зворотний вихід прямого білірубину з клітин печінки в кровотік. Глюкуроніди білірубину після екскреції гепатоцитами в жовч потрапляють разом з жовчю в кишечник. В силу своєї полярності прямий білірубін не реабсорбується слизовою оболонкою кишечника. Це сприяє звільненню організму від цього пігмента. На противагу прямому білірубину, уробіліноген реабсорбується з тонкої кишки в порталний кровотік і, таким чином, стає об'єктом ентерогепатичного круговороту.

Порушення білірубінового обміну можуть бути в результаті наступних механізмів [7, 12]: надмірно підвищеного утворення білірубину; зниженого поглинання білірубину печінкою; зменшеного зв'язування білірубину в печінці; зменшеного надходження білірубину в жовч, обумовленого як внутрішньопечінковими, так і позапечінковими факторами.

Патогенетичні аспекти розвитку гіпербілірубінемії у новонародженого пов'язані з фізіологічними особливостями організму. Становлення функцій травної системи, її дозрівання відбувається як під час внутрішньоутробного періоду, так і після народження дитини. Певний етап завершується до моменту народження доношеної дитини. Травна система до народження добре сформована і підготовлена до позаутробного існування. Однак ряд негативних впливів на антенатальний розвиток може призвести до затримки дозрівання систем, які беруть участь в адапційному процесі після народження. Це призводить до запущеному каскаду порушень в білірубіновому обміні, які потребують корекції.

Еритроцити новонародженого характеризуються анізоцитозом, макроцитозом і зниженою осмотичною резистентністю. Тенденція до еритроцитозу, макроцитозу і підвищеної гемоглобінізації у новонароджених дітей обумовлені недостатнім постачанням до плода кисню в період внутрішньоутробного розвитку [9]. Після народження дитина потрапляє з умов гіпоксії до умов гіпероксії, значна кількість еритроцитів руйнується, що призводить до надмірного утворення білірубину.

Даний процес ще більше прогресує, якщо антенатальний період супроводжується рядом ускладнень, які проявляються матково-плацентарною недостатністю і хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плода [15]. Хронічна внут-

ришньоутробна гіпоксія призводить до значного збільшення еритропоезу, що супроводжується вираженою поліцитемією, порушенням мікроциркуляції в ряді органів і систем з розвитком „сладж-синдрому”, порушенням тканевого живлення, розвитком ацидозу, активацією перекисного окислення з накопиченням радикалів, які руйнують мембрани еритроцитів [6].

Крім того, хронічна гіпоксія включає механізми компенсації, спрямовані на підтримку повноцінної оксигенації тканин і органів плода. Підвищується синтез глюкокортикоїдів, активується анаеробний гліколіз, перерозподіляється кровотік з перевагою кровопостачання головного мозку, серця, надниркових залоз, і, відповідно, зниженням оксигенації печінки, кишечника, нирок [2,17]. Це супроводжується затримкою дозрівання ферментативних систем печінки і зниженням їх функціональної активності в неонатальному періоді [16, 27].

Так, зниження білосинтетичної функції печінки у дітей, які перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію, призводить до зниження рівня альбуміну в плазмі крові, збільшуючи тим самим токсичність непрямого білірубину [2, 16].

Разом з тим, необхідно враховувати, що фетоплацентарній недостатності передують ускладнені перебігу вагітності і активне їх лікування [3, 26]. Ряд лікарських препаратів (кортикостероїди, вітамін К) є прямими конкурентами з білірубіном стосовно протеїнів, витісняючи білірубін з нестійкого білірубін-альбумінового комплексу [3].

Зниження білосинтезуючої функції печінки внаслідок хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, може призвести до дефіциту і внутрішньоклітинного білка – Х-протеїну. Порушується при хронічній гіпоксії і стан мембран гепатоцитів, в результаті чого адгезія білірубін-альбумінових комплексів значно утруднюється [5]. Значну роль в цьому відіграють тканева гіпоксія, токсичні впливи утворених молекул середньої маси та інтенсифікація процесів перекисного окислення [26, 27].

Ряд авторів вказує на те, що порушення функціональної активності печінки у новонароджених виникає на тлі значних транзиторних змін регуляторних механізмів імунної реактивності. Отримано достовірні дані, що гіпоксія і пологовий стрес є причиною запуску каскаду реакцій інтерлейкінів у новонародженої дитини в ранньому неонатальному періоді [5]. Цитокіни IL-1b, IL-6 і TFN-a, а також простагландини, які утворюються в Купферовських клітинах, здатні впливати на гепатоцити, стимулюючи їх проліферацію і диференціювання.

Експериментально доведено, що в перші години після ураження печінки, продукція цитокінів клітинами Купфера підвищується [30]. В результаті впливу інтерлейкінів на поверхні гепатоцитів, ендотеліальних клітин синусоїдів і клітин Купфера починається адгезія нейтрофілів. На думку ряду авторів цей механізм може бути пусковим для регенерації печінкових клітин [12, 16, 29]. Паралельно з цим процесом клітини Купфера активно виробляють простагландини, які регулюють утворення цитокінів [28]. Однак посилення продукції останніх необхідне лише на короткий період, щоб ініціювати ріст клітин. Безконтрольність цього процесу може призвести до стадії тривалої гостро-фазової відповіді із стимуляцією продукції амілоїдних пептидів, пригнічення синтезу білків гепатоцитами, глюконеогенезу, порушення мітохондріального дихання і індукції апоптозу [22].

Найбільше значення в порушенні білірубінового обміну у новонароджених має стан ферментативної кон'югаційної системи печінки. Реакція кон'югації є можливою при достатній активності ферменту глюкуронілтрансферази та інших ферментів і сполук. Наприклад, глюкоза є донатором глюкуронової кислоти і при гіпоглікемії активність кон'югації білірубину значно знижується. Аналогічний негативний вплив на реакції кон'югації має ацидоз і гематологічні порушення в печінці. Активність глюкуронілтрансферази

знижує і ряд лікарських препаратів (кортикостероїди, вітамін К) [3].

В патогенезі дисфункції печінки лежить і мітохондріальна недостатність гепатоцитів [17]. Причини порушення мітохондрій печінки різноманітні. Це і фармакологічні препарати, і гідроксильні радикали і ендотоксикоз. Енергетична недостатність печінкових клітин у новонародженої дитини порушує енергозалежну секрецію білірубину в жовч, сприяючи розвитку внутрішньопечінкового холестазу [12].

У розвитку холестазу у новонародженої дитини велике значення приділяється стану моторики кишечника. Відомо, що формування моторики шлунково-кишкового тракту починається на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку [26]. Однак, у постнатальному періоді ця функція повністю залежить від початку і характеру ентерального харчування новонародженої дитини. Затримка початку ентерального харчування у новонародженої дитини у зв'язку з деякими перинатальними станами призводить до застійних явищ у кишечнику, стазу в жовчовивідних шляхах, порушенню секреторної функції кишечника [14].

Фактором, який веде до розвитку гіпербілірубінемії у новонароджених дітей, є дисбіоз. Так, за даними Б.О. Безкаравайного у 87,6 % новонароджених дітей із затяжною гіпербілірубінемією були виявлені ознаки дисбіозу за рахунок зниження лакто- і біфідобактерій, а також підвищення кількості умовно-патогенної флори [1]. На думку О.П.Вікторова і співавт., дисбактеріоз розвиваються у всіх новонароджених, які одержують антибактеріальну терапію у ранньому неонатальному періоді [3]. В результаті пригнічення нормальної мікрофлори у кишечнику починається розмноження стійких до антибіотиків стафілококів, дріжджових грибків, анаеробних мікроорганізмів, які сприяють порушенню функції кишечника, підвищують проникність його слизової оболонки, знижують неспецифічну резистентність організму новонародженої дитини [1, 3].

На думку багатьох авторів, саме дисбіотичні порушення в кишечнику новонародженого підвищують печінково-кишкову циркуляцію білірубину, підтримуючи довготривалу гіпербілірубінемію у неонатальному періоді [1, 5].

Не менш важливу роль у виведенні білірубину із кишечника у новонароджених дітей відіграє моторна функція кишечника. До порушення моторики шлунково-кишкового тракту ведуть наступні фактори: гіпоксична енцефалопатія, пізній початок ентерального харчування в ранньому неонатальному періоді, застосування штучних харчових сумішей на основі коров'ячого молока, розвиток дисбактеріозу.

Останніми роками значна увага приділяється діагностиці внутрішньоутробних інфекцій як у вагітної жінки, так і у новонародженої дитини.

На думку деяких авторів, інфекційному фактору належить головна роль у розвитку гіпербілірубінемії в ранньому неонатальному періоді [32, 33]. Згідно з літературними даними, не менше 10 % дітей внутрішньоутробно інфікуються різними вірусами, мікроорганізмами, грибами. При цьому патогенетичні механізми, які порушують білірубіновий обмін, багатогранні: безпосереднє ураження гепатоцитів, провокування гемолізу, порушення дозрівання глюкуроніл-трансферазної системи печінки, порушення білкового обміну та ін.

Таким чином, проведений аналіз патогенетичних аспектів кон'югаційної гіпербілірубінемії у новонароджених вказує на те, що дана патологія потребує диференційного підходу до діагностики та лікування у ранньому неонатальному періоді. Це дозволяє передбачити розвиток токсичних ускладнень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Безкаравайний Б.О., Сіротченко Т.А. Роль ентерального вигодовування в лікуванні тривалих кон'югаційних жовтяниць у дітей / Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі. Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України. – К., – 2004. – С. 54.

2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.
3. Вікторів О.П., Туманов В.А., Суліма О.Г. Клінічна фармакологія новонароджених і дітей грудного віку // Нова медицина. – 2002. – № 1. – С. 44-49.
4. Гематология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Алексеева. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 544 с.
5. Годованець Ю.Д. Функціональна адаптація гепатобіліарної системи новонароджених дітей в умовах пологового "оксидативного стресу" / Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 5. – С. 20-25.
6. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы мед. химии. – 2001. – № 4 (6). – С. 561-581.
7. Крамарев С.А. Желтухи у детей // Журнал практического врача. – 1998. – № 3. – С. 30-33.
8. Назаренко Л.Г., Грабарь В.В., Пивоваров Н.П. и др. Влияние внутриутробного инфицирования на возникновение родовых травм новорожденных. / Матеріали ІІ Конгресу неонатологів України. – Харків, 2002. – С. 40-42.
9. Основы перинатологии: Учебник / Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 2-е изд. перераб. и доп. – 576 с.
10. Романенко Т.Г. Проблема невынашивания беременности / Матеріали науково-практичної школи-семінару «Актуальні питання профілактики та лікування респіраторного дистрес-синдрому новонароджених». – К., 2004. – С. 14-17.
11. Пайков В.Л., Хацкель С.Б., Эрман Л.В. Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах. – СПб., 1998. – С. 4-19.
12. Салмова В.С. Пигментные гепатозы / Лекции по педиатрии. Гастроэнтерология. – М., 2003. – Том III. – С. 80-89.
13. Сиротченко Т.А., Безкаравайний Б.О. Ефективність профілактики порушень біоценозу у новонароджених на фоні дієтотерапії / Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України. – К., 2004. – С. 54 – 55.
14. Скворцова В.А., Яцык Г.В., Ладодо К.С. и др. Проблемы вскармливания недоношенных детей первых месяцев жизни // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 69-72.
15. Сміян І.С. Походження, диференційна діагностика і терапія жовтяниць новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 3. – С. 5-12.
16. Соколова Н.А., Маслова М.В., Маклакова А.С. и др. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами // Успехи физиологических наук. – 2002. – № 33 (2). – С. 56-67.
17. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 5. – С. 44-50.
18. Траверсе Г.М., Абдель Карим Дерар. Ранне ентральне харчування новонароджених недоношених дітей в умовах інтенсивної терапії // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2004. – № 4. – С. 17-19.
19. Траверсе Г.М., Цвіренко С.М., Мизгіна Т.І. Жовтяниця у новонароджених. Навчально-методичний посібник. Полтава: Верстка, 2003. – 88 с.
20. Фесенко М.Е., Горишна О.В., Мизгіна Т.І., ін. Особливості перебігу неонатальної гіпербілірубіємії у недоношених новонароджених з внутрішньоутробною інфекцією / Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України. – К., 2004. – С. 62-63.
21. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
22. Хайтов Р.М., Лесков В.П. Иммуитет и стресс // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – № 87 (8). – С. 1060 – 1071.
23. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений. / Практическое руководство. – СПб.: Специальная литература. – 2002. – 352 с.
24. Шабалов Н.П. Неонатология. – СПб.: Специальная литература. – 1997. – Т. 2. – С. 77-123.
25. Яцык Г.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у новорожденных // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 89-92.
26. Eguchi S., Lilja H., Hewitt W.R. Loss and recovery of liver regeneration in rats with fulminant hepatic failure // J. Surg. Res. – 1997. – V. 72, № 2. – P. 112-122.
27. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice/ Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. – 2002. – P. 56-59.
28. Panis Y., McMullan D.N., Emond J.C. Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection / Surgery. – 1997. V. 121, № 2. – P. 142 – 149.
29. Sato Y., Tsukada K., hatakeyama K. Role of shear and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy / Surg. Today. – 1999. – Vol. 29, № 1. – P. 1-9.
30. Taub R., Greenbaum L.E., Peng Y. Transcriptional regulatori signals define cytokine-dependent ant – independent pathways in liver regeneration / Semin. Liver Dis. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 117-127.