

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКУШЕРСКОГО АНАМНЕЗА И СТЕПЕНИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Бобоева Нигора Тухтамишевна – ассистент, PhD кафедры 1-педиатрии и неонатологии Самаркандского государственного медицинского университета.

Панова Людмила Дмитриевна профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Аннотация.

В последние годы значительно увеличивается количество новорожденных с гипербилирубинемией. В связи, с чем возникает необходимость детального изучения метаболического статуса в зависимости от акушерского анамнеза и степени гипербилирубинемии. В структуре заболеваемости и причин смертности в раннем неонатальном периоде гипербилирубинемия занимает довольно значимое место и является наиболее частым патологическим состоянием. Это определяется не только высокой частотой желтухи среди новорожденных, но и тем, что избыточное накопление неконъюгированного билирубина в крови вследствие несовершенства системы очищения организма от пигмента может стать причиной поражения центральной нервной системы, а также других не менее опасных осложнений и последствий. Своевременная и объективная оценка тяжести состояния является актуальной и окончательно нерешенной проблемой неонатологии. Диагностические ошибки, недооценка тяжести состояния неизбежно влекут за собой лечебно-тактические ошибки, что, в целом, ухудшает прогноз и результаты лечения. Все выше перечисленные обстоятельства определяют актуальность данной тематики.

Ключевые слова: *новорожденные, гипербилирубинемия, метаболизм, гестационный возраст, желтуха.*

Annotatsiya.

So'nggi yillarda giperbilirubinemiya bilan kasallangan yangi tug'ilgan chaqaloqlar soni sezilarli darajada oshdi. Shu munosabat bilan akusherlik tarixi va giperbilirubinemiya darajasiga qarab metabolik holatni batafsil o'rganish zarurati tug'iladi. Erta neonatal davrda kasallanish va o'lim sabablari tarkibida giperbilirubinemiya juda muhim o'rinni egallaydi va eng ko'p uchraydigan patologik holat hisoblanadi. Bu nafaqat yangi tug'ilgan chaqaloqlar orasida sariqlikning yuqori chastotasi bilan, balki tanani pigmentdan tozalash tizimining nomukammalligi tufayli qonda konjugatsiyalanmagan bilirubinning ortiqcha to'planishi Markaziy asab tizimining shikastlanishiga, shuningdek boshqa xavfli asoratlarga va oqibatlariga olib kelishi mumkinligi bilan belgilanadi. Vaziyatning og'irligini o'z vaqtida va ob'ektiv baholash neonatologiyaning dolzarb va nihoyat hal qilinmagan muammosidir. Diagnostik xatolar, vaziyatning og'irligini etarlicha

baholamaslik muqarrar ravishda terapevtik va taktik xatolarga olib keladi, bu umuman prognozni va davolash natijalarini yomonlashtiradi. Yuqoridagi barcha holatlar ushbu mavzuning dolzarbligini belgilaydi.

Kalit so'zlar: *yangi tug'ilgan chaqaloqlar, giperbilirubinemiya, metabolizm, homiladorlik yoshi, sariqlik.*

Abstract.

In recent years, the number of newborns with hyperbilirubinemia has increased significantly. In this regard, there is a need for a detailed study of the metabolic status, depending on the obstetric history and the degree of hyperbilirubinemia. Hyperbilirubinemia occupies a significant place in the structure of morbidity and causes of mortality in the early neonatal period and is the most common pathological condition. This is determined not only by the high incidence of jaundice among newborns, but also by the fact that excessive accumulation of unconjugated bilirubin in the blood due to imperfections in the body's pigment purification system can cause damage to the central nervous system, as well as other equally dangerous complications and consequences. Timely and objective assessment of the severity of the condition is an urgent and finally unresolved problem in neonatology. Diagnostic errors and underestimation of the severity of the condition inevitably lead to therapeutic and tactical errors, which, in general, worsens the prognosis and treatment results. All of the above circumstances determine the relevance of this topic.

Key words: *newborns, hyperbilirubinemia, metabolism, gestational age, jaundice.*

Новорожденные имеют уникальные проблемы со здоровьем, обусловленные структурной и функциональной незрелостью различных органов тела в зависимости от срока беременности и массы тела при рождении на фоне гипербилирубинемии [24].

Гипербилирубинемия - частое клиническое проявление, наблюдаемое в неонатальном периоде. В течение первой недели после рождения может появиться визуально выявляемая желтуха [6]. Это так называемая транзиторная желтуха, которая возникает у одной трети новорожденных. Для большинства новорожденных клиническая желтуха и временное повышение уровня билирубина в сыворотке крови являются частью физиологического созревания метаболизма и выведения билирубина [6;8].

Желтуха - наиболее распространенная патология у новорожденных. Примерно у 60% доношенных и 80% недоношенных детей желтуха развивается в течение первой недели жизни. Тяжелая гипербилирубинемия, которую не лечат, часто является признаком серьезного заболевания [10].

У некоторых новорожденных с неблагоприятным течением беременности и родов у матери, может развиваться тяжелая или стойкая гипербилирубинемия, где значительную роль играют метаболические изменения обмена билирубина, начиная от нарушений синтеза, конъюгации или выведения билирубина [12; 13; 14].

Имеющаяся своеобразность метаболизм билирубина в неонатальном периоде под воздействием отягощенного акушерского анамнеза приводит к накоплению пигмента в сыворотке крови и облегчает проникновение в ЦНС[3,4].

Неконъюгированный билирубин может проникать через гематоэнцефалический барьер в силу многих факторов. К ним относятся изменения способности альбумина и других белков связывать билирубин, а также нарушение гематоэнцефалического барьера из-за сопутствующих заболеваний, таких как асфиксия, ацидоз и т.д. Гипербилирубинемия связано с физиологической полицитемией, более короткой продолжительностью жизни

эритроцитов (на 90 дней меньше по сравнению со взрослыми 120). Продолжительность жизни эритроцитов у новорожденных настолько короче, насколько имеют маленький гестационный возраст. Репродукция эритроцитов и распад отживших клеток происходят у них на 20-30% быстрее. Меньшая жизнеспособность эритроцитов связана с их ферментативными и обменными особенностями в неонатальном периоде [6;20]. Гипербилирубинемия так же связан с ограниченным поглощением, конъюгацией и выведением билирубина печенью из-за временного дефицита рецепторных белков и ферментов *UDGPT* у новорожденных, особенно недоношенных. Это также связано с недостаточной бактериальной флорой в кишечнике и повышенной активностью фермента β - глюкуронидазы у новорожденного. Физиологическая желтуха, незрелость, несовместимость групп крови, антенатальные и послеродовые инфекции, дефицит *G-6PD* и желтуха грудного молока являются основными причинами возникновения гипербилирубинемии в неонатальном периоде. Более высокая распространенность желтухи обусловлена повышенной выработкой билирубина, снижением печеночного клиренса и усилением энтерогепатической циркуляции у новорожденных. Повышенная выработка билирубина может превышать нормальную буферную способность крови и приводит к выработке билирубина которая обладает высокой нейротоксичностью. Это может вызвать преходящую энцефалопатию и желтуху, которые могут прогрессировать в течение от 24 часов до 7 дней [19].

После рождения новорожденного наблюдается некоторое клинически не выявляемое усиление гемолиза, но его максимум приходится на третью неделю, то есть уже после исчезновения желтухи. Это доказывает, что гипербилирубинемия у новорожденных не связана с ускоренным гемолизом эритроцитов. Главная причина её состоит в транзиторной неспособности печени связывать билирубин. Транзиторная неспособность печени к глюкуронизации ограничена не только одним ферментом-глюкуронилтрансферазой, но также влияют на связывание билирубина мембраны эндоплазматической сети, транспортный *Y*-протеин (внутриклеточный акцептор билирубина), который почти отсутствует у новорожденных [6].

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (*G6PD*), присутствующая в каждой клетке тела, защищает клеточные белки от окислительных повреждений [15]. Для контроля окислительного стресса *G6PD* превращает никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*НАДФ*) в восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*НАДФН*) через монофосфатный гексозный путь. Этот путь является единственным источником *НАДФН* в эритроцитах и важным кофактором метаболизма глутатиона. Гемолиз, связанный с метаболизмом глутатиона, является распространенной проблемой, обусловленной дефицитом *G6PD* [16]. Дефицит *G6PD*-очень распространенный синдром, поражающий примерно 400 миллионов человек во всем мире. *X*-сцепленный генетический дефект, который может вызвать гемолитический криз или тяжелую неонатальную гипербилирубинемия, может привести к билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухе [19,20]. Незрелость новорожденных с пролонгированной гипербилирубинемией может быть ошибочно принята за снижение активности глюкуронилтрансферазы [17,18]. Также имеют значение снижение активности двух основных ферментов-глюкуронилтрансферазы и уридинфосфоглюкозодегидрогеназы, обеспечивающих поставку активной уридиндифосфоглюкозы [20,21,29]. Недавно был обнаружен еще один генетический дефект-вариации в промоторной области или кодирующей области гена *UGT1A1* (*UDP*-глюкуронозилтрансфераза *1A1*) и гена транспортера органических анионов *2* (*OATP2*) [16;19], генетический дефект которых сопровождается пролонгированной неонатальной гипербилирубинемией.

Неонатальная гипербилирубинемия, ассоциированная с галактоземией,

представляет собой сложный метаболический процесс, обусловленный накоплением галактозы и её производных. В условиях данной патологии у новорождённых наблюдается значительное снижение синтеза высокоэнергетических нуклеотидов (АТФ, ГТФ), что, в свою очередь, оказывает ингибирующее воздействие на ключевые ферменты глюконеогенеза и нарушает процессы мобилизации глюкозы из гликогена. Эти изменения способствуют формированию глубоких метаболических нарушений в клетках различных органов и тканей.

Параллельно данным процессам активизируется образование токсических метаболитов, таких как галактитол, галактонат и галактонолактон, которые играют ведущую роль в патогенезе осложнений. В частности, галактитол способен проникать в ткани хрусталика, вызывая осмотические и электролитные дисбалансы, приводящие к денатурации белков и развитию катаракты.

Кроме того, при длительном циркулировании галактитола в сыворотке крови возможна его опосредованная роль в нарушении углеводного обмена, что потенциально может способствовать развитию инсулиннезависимого сахарного диабета. Прочие метаболиты, образующиеся в результате трансформации галактозо-1-фосфата, обладают выраженными гепато-, нефро- и нейротоксическими свойствами, а также могут провоцировать гемолиз эритроцитов. Галактоземия представляет собой наследственное нарушение углеводного обмена, обусловленное дефицитом одного из ферментов: галактокиназы, галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы или галактозоэпимеразы. На начальных этапах заболевания нарушается процесс конъюгации билирубина, за которым следует дисфункция его экскреции, что и обуславливает развитие гипербилирубинемии у новорождённых. [2,5].

Глюкоза играет центральную роль в патогенезе пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии, поскольку она является основным субстратом для синтеза глюкуроновой кислоты, необходимой для конъюгации билирубина в печени. Недостаточное поступление глюкозы может приводить к снижению эффективности функционирования конъюгирующей системы, способствуя накоплению неконъюгированного билирубина.

Гипогликемия индуцирует усиленную секрецию глюкагона, что, в свою очередь, активирует фермент гемоксигеназу, катализирующий распад гема с последующим увеличением продукции билирубина. Таким образом, дефицит глюкозы может быть значимым патофизиологическим фактором, объясняющим выраженность желтушного синдрома у новорождённых, находящихся в условиях недостаточного питания, у детей, рождённых от матерей с сахарным диабетом, а также у недоношенных новорождённых с незрелой системой гомеостатической регуляции. Наряду с этим, гипоксия и метаболический ацидоз усугубляют нарушения билирубинового обмена за счёт дополнительного метаболического стресса, способствующего усиленному гемолизу и снижению способности печени к детоксикации [2;5; 8;11].

Существенным фактором, влияющим на метаболизм билирубина, является время первого прикладывания к груди. Раннее начало кормления оказывает положительное влияние на формирование кишечной перистальтики и развитие микробиоты, что способствует снижению энтерогепатической циркуляции билирубина. Более того, раннее питание ограничивает секрецию контринсулярных гормонов, включая адреналин, тем самым снижая интенсивность катаболизма гемоглобина.

В противоположность этому, позднее начало кормления связано с усилением билирубиногенеза и повышенным риском развития гипербилирубинемии. Клинические данные свидетельствуют о том, что прикладывание новорождённого к груди в течение первых шести часов жизни достоверно снижает частоту как гипербилирубинемии, так и

гипогликемии, тем самым улучшая общий метаболический статус в раннем неонатальном периоде[1;7;14].

Также вследствие многих патологических состояний могут наблюдаться изменения метаболического статуса, которые в дальнейшем проявляются в виде пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии. В частности, этот процесс можно наблюдать у новорожденных после оперативных родов с перенесенной церебральной ишемией [3;4;10], где были выявлены следующие метаболические изменения: частое формирование метаболического ацидоза, полицитемия, что зарегистрировано у одной трети новорожденных, рожденных путем кесарева сечения. Также у новорожденных, перенесших церебральную ишемию, было зафиксировано снижение концентрации общего белка. Обращало на себя внимание повышение содержания продуктов обмена белков и аминокислот (мочевины и креатинина) у детей с перенесенной церебральной ишемией. Также у этих детей зарегистрирована высокая ферментативная активность крови, оцененная по уровням лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы и печеночного фермента аспаратаминотрансферазы. У новорожденных, перенесших церебральную ишемию, также зарегистрирован лактатацидоз, который дает высокий нейротоксический уровень метаболита. На фоне установленных нарушений было отмечено снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. У новорожденных с церебральной ишемией после оперативного родоразрешения зарегистрированы более высокие значения базовой концентрации билирубина. Гипербилирубинемия у детей с церебральной ишемией формировалась значительно чаще и характеризовалась высокими значениями концентрации непрямого билирубина [3;5;12].

Вывод: Представлена большая информация о метаболических изменениях при пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии, но отсутствует комплексное изучение взаимодействия метаболических изменений и воспалительной активности в развитии пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии, что требует дальнейших исследований.

Литература:

1. Аксенов Д.В., Ризаева О.Л., Одинаева Н.Д., Петрова Н.Д. Желтухи новорожденных. Учебное пособие для неонатологов и участковых педиатров.// Учебное пособие для практикующих врачей, оказывающих помощь новорожденным детям.-2024.-С.41.
2. Артамкина Е.И., Шарафутдинова Д.Р., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Амирханова Д.Ю., Быкова Ю.К., Голубцова Ю.М., Ионов О.В. Перинатальное поражение головного мозга у недоношенных детей с врожденной пневмонией и компьютерный анализ факторов риска методом дерева решений // Неонтология: новости, мнения, обучение.-2022.-Т. 10.- №1.- С.7-15.
3. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Нароган М.В. Желтухи новорожденных.// Клиническое руководство. М.:ГЭОТАР Медиа.-2019.-С.81.
4. Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. Клинический портрет пациента с тяжелой неонатальной желтухой проживающего в городе Алматы.// Наука и здравоохранение.-2020.-Т.22.-№2.-С118-127.
5. Шабалов Н.П., Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. // СПб.-2019.-С.131.
6. Шабалов Н.П. Неонатология.// М.: «Медпресс-информ».-2020.-Т.1.-С.170-173.
7. Akagawa, S, Akagawa, Y, Yamanouchi, S, Teramoto, Y, Yasuda, M, Fujishiro, S, et al. Association of Neonatal Jaundice with gut Dysbiosis characterized by decreased Bifidobacteriales. Meta. (2021) 11:887. doi: 10.3390/metabo11120887 p.461 - 466.
8. American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2022, 114: p.297-316.

9. Behrman Kleigman. Jenson. Nelson textbook of pediatrics. 17 th ed. Pennsylvania: W.B.Saunders; 2004. p. 592.
10. Bratton S, Stern M. Breast Milk Jaundice. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537334> p.960 – 966.
11. Carlo Dani, Simone Pratesi, Guido Mannaioni and Elisabetta Gerace Neurotoxicity of Unconjugated Bilirubin in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in vitro *Frontiers in Pediatrics* 2021 Volume 9 Article 659477 page 1-11
12. [Chengjun Dai](#), [Chun Chen](#), [Liqiong Jiang](#), [Yilin Zhu](#), [Chunlin Wang](#) Severe neonatal hyperbilirubinemia secondary to combined RhC hemolytic disease, congenital hypothyroidism and large adrenal hematoma: a case report// *BMC Pediatrics* volume 22, Article number: 539(2022) p. 67 – 87.
13. Claudio Pellegrino, Elizabeth F. Stone, Caterina Giovanna Valentini, Luciana Teofili Fetal Red Blood Cells: A Comprehensive Review of Biological Properties and Implications for Neonatal Transfusion// *Cells* 2024, 13(22), 1843; <https://doi.org/10.3390/cells13221843> p. 912 – 919
14. Dalia M. Ellahony Study of some factors associated with prolonged neonatal jaundice// *Menoufia Medical Journal* Volume 33 Issue 1 Article 29 p.166-172.
15. Jin- Ying You, Ling- Yun Xiong, Min-Fang Wu, Jun-Song Fan, Qi-Hua Fu, Ming-Hua Qiu You JY, Xiong LY, Wu MF, Fan JS, Fu QH, Qiu MH. Genetic variation features of neonatal hyperbilirubinemia caused by inherited diseases. *World J Clin Pediatr* 2024; 13(4): 98462 [PMID: [PMC11572622](#) DOI: [10.5409/wjcp.v13.i4.98462](#)] p.27-31.
16. Linh Nguyen T. Tran Linh Nguyen T. Tran, Cristina González-Fernández, Jenifer Gomez-Pastora Impact of Different Red Blood Cell Storage Solutions and Conditions on Cell Function and Viability: A Systematic Review// *Biomolecules* 2024, 14(7), 813; <https://doi.org/10.3390/biom14070813> p. 1609 - 1619.
17. Lokossou, GAG, Kouakanou, L, Schumacher, A, and Zenclussen, AC. Human breast Milk: from food to active immune response with disease protection in infants and mothers. *Front Immunol.* (2022) 13:849012. doi : 10.3389/fimmu.2022.849012 p.694 – 697.
18. Li, Y, Shen, N, Li, J, Hu, R, Mo, X, and Xu, L. Changes in intestinal Flora and Metabolites in neonates with breast Milk jaundice. *Front Pediatr.* (2020) 8:177. doi : 10.3389/fped.2020.00177 p.218 -221.
19. Maha A. Tawfeeka, Dalia M. Ellahonya, Ismail A.A. Abdulhadib Study of some factors associated with prolonged neonatal jaundice *Menoufia Medical Journal* 2020, 33: p.167–172.
20. Nishant Tripathi; Ishwarlal Jialal. Conjugated Hyperbilirubinemia *StatPearls [Internet]* 2023, p. 135 - 141.