

УДК 616.36-008.5-053.31:618.3-056.52
**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МАТЕРИНСКОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА
С ПОКАЗАТЕЛЯМИ БИЛИРУБИНОВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ЗАТЯЖНОЙ
НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

Шарипова Сарвиноз Максудовна - ассистент кафедры Педиатрии и неонатологии
Ургенчского государственного медицинского института.

E-mail: s.maqsudonva3636@mail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6982-5923>

Худайбурганов Мунис Рузибаевич - DSc, доцент зав. кафедры Педиатрии и
неонатологии Ургенчского государственного медицинского института.

E-mail: munisxudayberganov58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3282-3894>
Ургенч, Республика Узбекистан

Резюме. Цель. Оценить направленность и силу взаимосвязей между индексом массы тела, липидными и иммуно-биохимическими показателями матерей и лабораторными показателями их доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой.

Материал и методы. В одномоментное аналитическое исследование включены 140 пар «мать–ребенок» (280 обследованных). Все дети были доношенными и имели затяжную желтуху. В зависимости от индекса массы тела матери до беременности сформированы четыре группы: избыточная масса тела — 57 пар, ожирение I–II степени — 21, дефицит массы тела — 25, нормальная масса тела — 37. У матерей оценивали индекс массы тела, показатели липидного обмена, прокальцитонин и VEGF-A; у детей — общий, прямой и непрямой билирубин, глюкозу, аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу. Использовали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. В настоящей статье представлены доступные в исходной базе коэффициенты без индивидуальных р-значений и доверительных интервалов; поэтому анализ рассматривается как разведочный.

Результаты. В группе ожирения общий билирубин ребенка прямо коррелировал с общим холестерином ($r=0,49$) и индексом атерогенности матери ($r=0,45$), а прямой билирубин — с материнским холестерином липопротеинов низкой плотности ($r=0,52$). Индекс массы тела матери обратно коррелировал с глюкозой ребенка ($r=-0,40$). В группе избыточной массы тела прокальцитонин матери обратно коррелировал с общим ($r=-0,33$) и непрямым билирубином ребенка ($r=-0,32$). При дефиците массы тела общий холестерин матери обратно коррелировал с непрямым билирубином ребенка ($r=-0,42$).

Заключение. Выявленные взаимосвязи указывают на возможное участие материнского липидного и воспалительного статуса в вариабельности билирубинового обмена у детей с затяжной желтухой. Наиболее выраженная связь обнаружена между материнским холестерином липопротеинов низкой плотности и прямым билирубином ребенка в группе ожирения. Результаты не доказывают причинность и требуют подтверждения в многофакторном анализе с поправкой на множественные сравнения.

Ключевые слова: затяжная неонатальная желтуха; гипербилирубинемия; индекс массы тела матери; ожирение; липидный обмен; прокальцитонин; VEGF-A; корреляционный анализ.

Rezyume. Maqsad. Onalarning tana vazni indeksi, lipid va immun-biokimyoviy ko'rsatkichlari bilan cho'zilgan neonatal sariqligi bo'lgan muddatida tug'ilgan bolalarning laborator ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'lanish yo'nalishi va kuchini baholash. Material va usullar. Tadqiqotga 140 ta "ona-bola" juftligi kiritildi. Onaning homiladorlikdan oldingi tana vazni indeksiga ko'ra ortiqcha vazn ($n=57$), I–II darajali semizlik ($n=21$), vazn yetishmovchiligi

(n=25) va me'yoriy vazn (n=37) guruhlarini tuzildi. Pearson va Spearman korrelyatsiya koeffitsiyentlari qo'llanildi. Natijalar. Semizlik guruhida bolaning umumiy bilirubini onaning umumiy xolesterini ($r=0,49$) va aterogenlik indeksi ($r=0,45$) bilan, to'g'ri bilirubin esa onaning past zichlikdagi lipoprotein xolesterini bilan ($r=0,52$) musbat bog'landi. Ona tana vazni indeksi bolaning glyukozasi bilan teskari bog'landi ($r=-0,40$). Xulosa. Ona metabolik holati va boladagi bilirubin almashinuvi o'rtasida o'rtacha kuchdagi bog'lanishlar aniqlandi. Natijalar sababiylikni isbotlamaydi va ko'p omilli tahlilda tasdiqlanishi lozim.

Kalit so'zlar: neonatal sariqlik; giperbilirubinemiya; ona tana vazni indeksi; semizlik; lipid almashinuvi; korrelyatsiya.

Abstract. Objective. To assess the direction and strength of associations between maternal body mass index, lipid and immunobiochemical markers and laboratory parameters in term infants with prolonged neonatal jaundice. Materials and methods. This cross-sectional analytical study included 140 mother-infant pairs. According to pre-pregnancy maternal body mass index, four groups were formed: overweight (n=57), class I-II obesity (n=21), underweight (n=25), and normal weight (n=37). Pearson and Spearman correlation coefficients were used. Results. In the obesity group, infant total bilirubin correlated positively with maternal total cholesterol ($r=0.49$) and atherogenic index ($r=0.45$); direct bilirubin correlated with maternal low-density lipoprotein cholesterol ($r=0.52$). Maternal body mass index correlated inversely with infant glucose ($r=-0.40$). Conclusion. Moderate associations were found between maternal metabolic status and infant bilirubin metabolism. These exploratory findings do not establish causality and require confirmation in multivariable analyses.

Keywords: neonatal jaundice; hyperbilirubinemia; maternal body mass index; obesity; lipid metabolism; correlation.

Введение. Желтуха наблюдается более чем у 80% новорожденных, однако персистирующее повышение билирубина требует разграничения доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии и патологического холестаза [1]. Для детей на грудном вскармливании, сохраняющих желтушность в возрасте 3–4 недель, рекомендуется определение общего и прямого (или конъюгированного) билирубина [1]. Этим подчеркивается клиническая значимость оценки не только общего билирубина, но и его фракций.

Материнское ожирение сопровождается изменениями углеводного и липидного обмена, хроническим низкоинтенсивным воспалением и метаболическим программированием потомства [2, 3]. Вместе с тем сведения о связи послеродовых метаболических и воспалительных показателей матери с затяжной неонатальной желтухой ограничены. Большинство публикаций посвящено ранней гипербилирубинемии, грудному вскармливанию, генетическим вариантам билирубинового обмена или диагностике холестаза [4–8].

Научная новизна настоящей работы состоит в одновременной оценке связей в системе «мать–ребенок» с учетом различных категорий материнского нутритивного статуса и включением липидных, воспалительных и ангиогенных маркеров матери. Такой подход позволяет сформировать проверяемые гипотезы о потенциальных межпоколенческих метаболических механизмах затяжной желтухи.

Цель исследования — оценить направленность и силу взаимосвязей между индексом массы тела, липидными и иммуно-биохимическими показателями матерей и лабораторными показателями их доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой.

Материал и методы. Дизайн и участники. Выполнено одномоментное аналитическое исследование 140 пар «мать–ребенок» (280 обследованных). В анализ включены 100 мальчиков (71,4%) и 40 девочек (28,6%); все дети были доношенными и имели затяжную желтуху. В исходной работе затяжной характер желтухи определялся по

клинико-лабораторной документации. Перед подачей статьи автору необходимо дополнить данный раздел точным возрастным критерием желтухи, периодом набора и перечнем критериев включения/исключения.

Группирование. Индекс массы тела (ИМТ) матери рассчитывали по массе тела до беременности: масса (кг)/рост² (м²). Сформированы группы: 1-я — избыточная масса тела, ИМТ 25,0–29,9 кг/м² (n=57); 2-я — ожирение I–II степени, ИМТ 30,0–39,9 кг/м² (n=21); 3-я — дефицит массы тела, ИМТ <18,5 кг/м² (n=25); 4-я — нормальная масса тела, ИМТ 18,5–24,9 кг/м² (n=37).

Лабораторные методы. В крови матерей определяли глюкозу глюкозооксидазным методом; общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ) — стандартными наборами; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — турбидиметрическим методом. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали как (ОХ–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Прокальцитонин (ПКТ) и VEGF-A исследовали в сыворотке крови матерей в первые 7 суток после родов методом твердофазного иммуноферментного анализа. У детей оценивали общий, прямой и непрямой билирубин, глюкозу, общий белок, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и показатели общего анализа крови. Активность АЛТ и АСТ определяли кинетическим методом в соответствии с рекомендациями IFCC.

Статистический анализ. В исходном исследовании применяли коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена (Rs). Силу связи интерпретировали по модулю коэффициента: <0,30 — слабая, 0,30–0,49 — умеренная, 0,50–0,69 — заметная, 0,70–0,89 — высокая, ≥0,90 — очень высокая. Порог статистической значимости был установлен на уровне p<0,05. Поскольку в предоставленном фрагменте отсутствовали р-значения, доверительные интервалы и указание конкретного коэффициента для каждой пары, ниже сохранено единое обозначение r, а результаты представлены как разведочные. Для окончательной публикации расчеты следует повторить по первичной базе с проверкой распределений и поправкой на множественные сравнения.

Результаты. Распределение пар «мать–ребенок» по категориям ИМТ представлено в таблице 1. Наибольшую долю составляла группа избыточной массы тела — 40,7%; суммарно избыточная масса тела и ожирение отмечены у 55,7% матерей.

Таблица 1. Распределение обследованных пар по ИМТ матери

Группа	Категория ИМТ матери	n	%
1	Избыточная масса тела	57	40,7
2	Ожирение I–II степени	21	15,0
3	Дефицит массы тела	25	17,8
4	Нормальная масса тела	37	26,4
Всего	—	140	100,0

В 1-й группе ПКТ матери имел обратную связь с общим и непрямым билирубином ребенка. VEGF-A матери умеренно прямо коррелировал с АЛТ ребенка. В 2-й группе наиболее выраженная межсистемная связь отмечена между ХС ЛПНП матери и прямым билирубином ребенка (r=0,52) (рис.1,2).

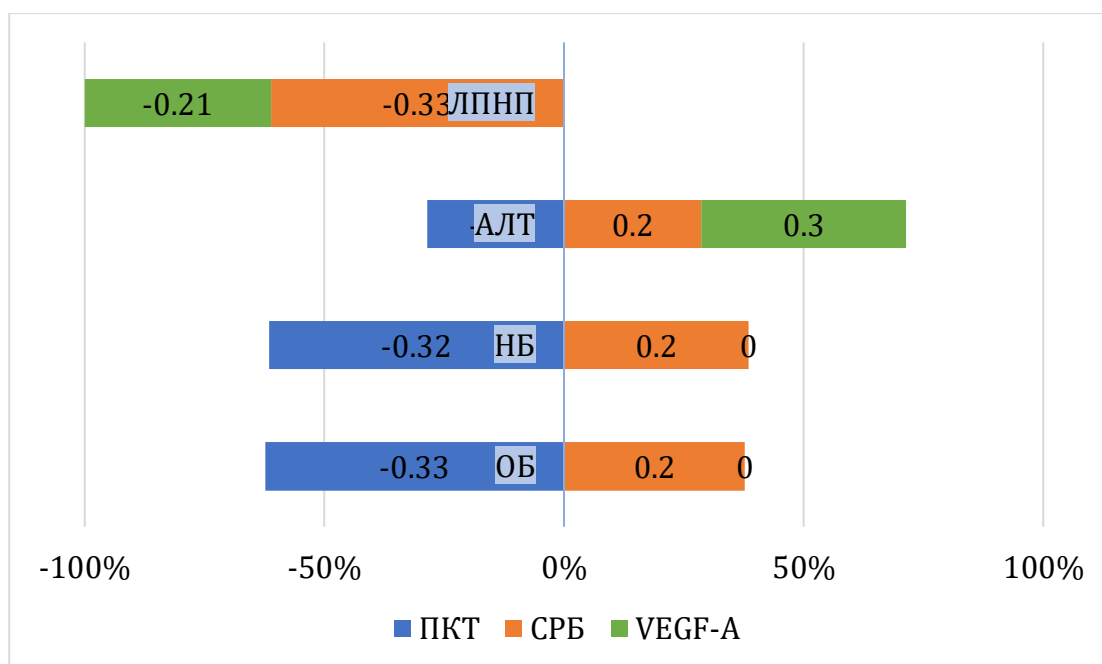


Рис. 1. Взаимосвязи иммуно-биохимических показателей крови матери с показателями обмена билирубина детей при затяжной желтухе

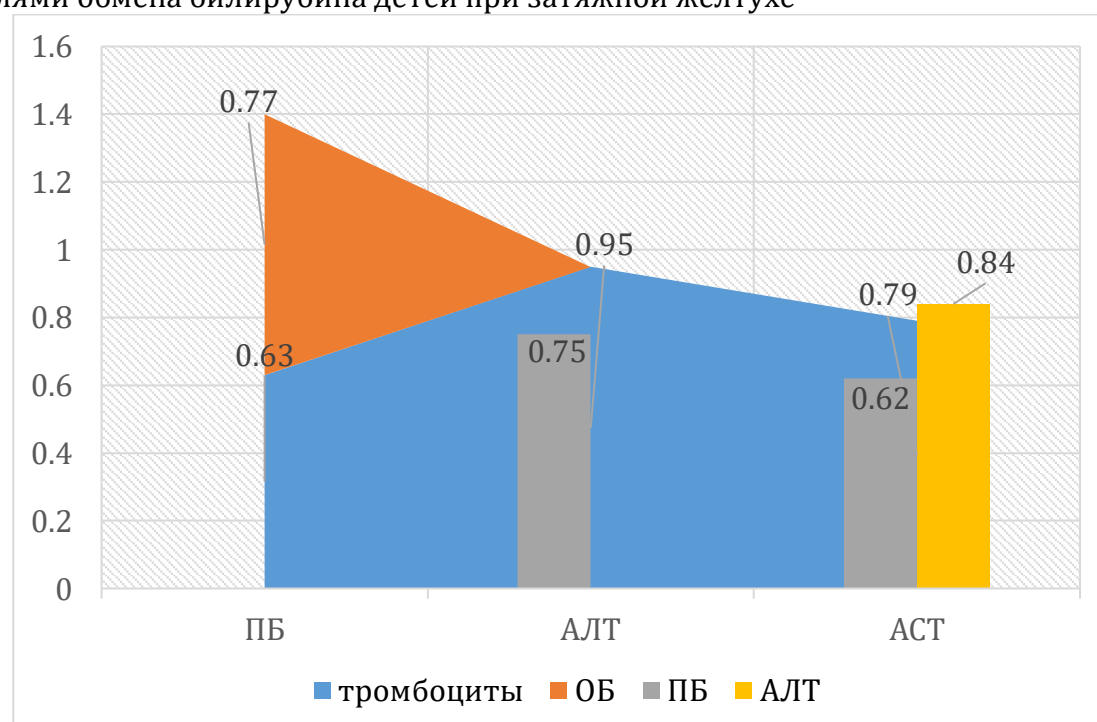


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи показателей крови детей 1-й группы исследования

Результаты показывают, что у детей 1-й группы при повышении уровня ПБ, АЛТ и АСТ отмечается тромбоцитоз, что может быть временной реакцией печени в неонатальном периоде адаптации. Данное состояние требует дальнейшего обследования детей 1-й группы для исключения других причин тромбоцитоза.

Общий билирубин ребенка прямо коррелировал с ОХ и ИА матери. Отрицательные коэффициенты для VEGF-A с ИМТ и ТГ, а также для материнского ИМТ с глюкозой ребенка трактовались как обратные связи, несмотря на ошибочное обозначение их как положительных в тексте исходной главы (таблица 2).

Таблица 2. Корреляции материнских показателей с лабораторными показателями ребенка

Группа	Показатель матери	Показатель ребенка	r	Направление / сила
Избыточная масса	ПКТ	Общий билирубин	-0,33	обратная, умеренная
Избыточная масса	ПКТ	Непрямой билирубин	-0,32	обратная, умеренная
Избыточная масса	VEGF-A	АЛТ	0,30	прямая, умеренная
Ожирение I-II	ИМТ	Глюкоза	-0,40	обратная, умеренная
Ожирение I-II	ХС ЛПНП	Глюкоза	-0,33	обратная, умеренная
Ожирение I-II	ОХ	Общий билирубин	0,49	прямая, умеренная
Ожирение I-II	ИА	Общий билирубин	0,45	прямая, умеренная
Ожирение I-II	ХС ЛПНП	Прямой билирубин	0,52	прямая, заметная
Ожирение I-II	ТГ	АЛТ	0,33	прямая, умеренная
Ожирение I-II	ТГ	АСТ	0,32	прямая, умеренная
Ожирение I-II	ПКТ	АЛТ	0,42	прямая, умеренная
Ожирение I-II	ИА	АСТ	-0,44	обратная, умеренная
Ожирение I-II	ПКТ	АСТ	0,44	прямая, умеренная
Ожирение I-II	VEGF-A	АСТ	0,30	прямая, умеренная
Дефицит массы	ОХ	Непрямой билирубин	-0,42	обратная, умеренная
Дефицит массы	ИМТ	Непрямой билирубин	0,34	прямая, умеренная

Примечание. ПКТ — прокальцитонин; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов А; ИМТ — индекс массы тела; ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИА — индекс атерогенности; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза. Индивидуальные р-значения и 95% доверительные интервалы в предоставленном фрагменте отсутствовали.

Внутри 2-й группы материнские показатели также образовали взаимосвязи: VEGF-A обратно коррелировал с ИМТ ($r=-0,40$) и ТГ ($r=-0,40$), тогда как ТГ прямо коррелировали с VEGF-A ($r=0,33$) в другом фрагменте исходного описания. Эти разнонаправленные значения для одной пары являются внутренним противоречием исходных материалов. До сверки с первичной статистической таблицей связь ТГ-VEGF-A не следует использовать как подтвержденный результат.

У рожениц 2-группы с ожирением 1-2 степени выявили заметные положительные связи между VEGF-A и ИМТ- $r=-0,4$, VEGF-A и ТГ- $r=-0,4$. При этом также установлена заметная положительная связь ИМТ матери с уровнем глюкозы ребенка- $r=-0,4$. Глюкоза ребенка имеет заметную отрицательную зависимость от уровня ЛПНП матери- $r=-0,33$, рис. 3.

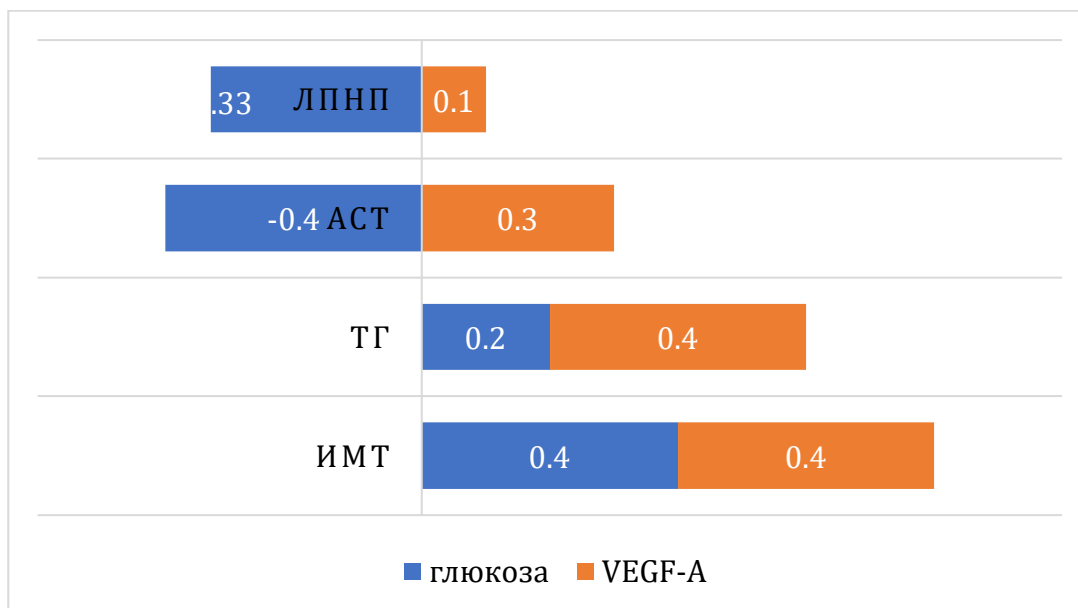


Рис. 3. Биохимические взаимосвязи при затяжной желтухе у детей, родившихся от матери с ожирением 1-2 степени

Корреляционный анализ взаимосвязи показателей обмена билирубина ребенка с показателями липидного обмена при этом позволил установить высокие положительные связи общего билирубина ребенка с уровнем общего холестерина- $r=0,49$ и ИА $r=0,45$.

АЛТ ребенка имеет высокую связь с ПКТ матери ($r=0,42$), АСТ ребенка имеет высокую отрицательную связь с ИА матери ($r=-0,44$) при высокой положительной связи с ПКТ матери ($r=0,44$ и заметной положительной связи с VEGF-A- $r=0,30$, рис. 4.

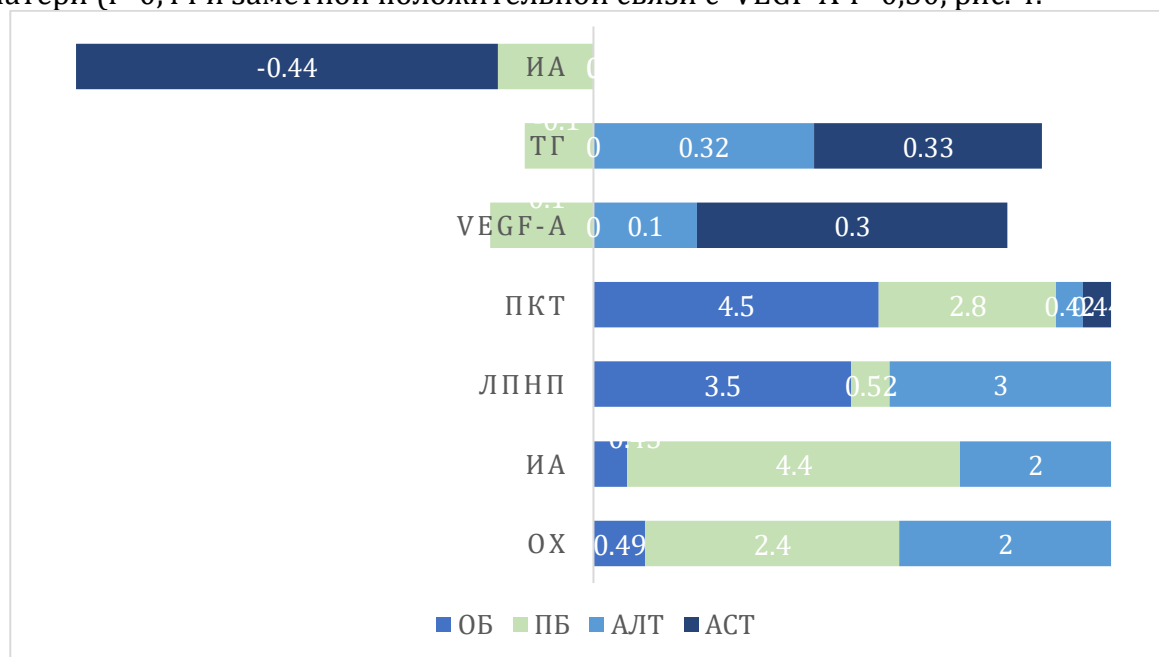


Рис. 4. Иммуно- биохимические связи при затяжной желтухе у детей, родившихся от матери с ожирением 1-2 степени

Полученные результаты анализа показывают влияние состояния метаболизма матери на течение затяжной желтухи у детей.

Обсуждение. Основной результат исследования — наличие умеренных и одной заметной корреляционной связи между материнским липидным профилем и показателями билирубинового обмена ребенка в группе ожирения. Прямая корреляция ХС ЛПНП матери с прямым билирубином ребенка может отражать общий метаболический фон, однако сама по себе не свидетельствует о том, что материнские липиды вызывают холестаза. Для клинической интерпретации необходимы данные о возрасте ребенка, абсолютной концентрации прямого билирубина, динамике показателей и исключении инфекционных, эндокринных, гемолитических и анатомических причин желтухи [1, 5].

Связи общего билирубина с ОХ и ИА матери согласуются с представлениями о межпоколенческом метаболическом программировании при ожирении [2, 3], но прямых сопоставимых исследований затяжной желтухи немного. В крупном исследовании причин длительной неонатальной желтухи большинство исходов было благоприятным, при этом этиологическая структура различалась для неконъюгированной и конъюгированной гипербилирубинемии [6]. Систематический обзор состава грудного молока также показывает многофакторность желтухи грудного молока и неоднородность доказательств [4].

Обратная связь ПКТ матери с билирубином ребенка в группе избыточной массы тела и прямые связи ПКТ с АЛТ/АСТ в группе ожирения не образуют единого линейного паттерна. ПКТ является неспецифическим маркером системного воспалительного ответа, а его послеродовой уровень зависит от инфекционных и неинфекционных факторов. Поэтому эти результаты следует рассматривать как гипотезообразующие. Аналогично, VEGF-A отражает ангиогенные и воспалительные процессы, но его самостоятельная диагностическая ценность при затяжной желтухе в данном исследовании не установлена.

Практическое значение работы состоит в обосновании комплексного сбора материнского анамнеза и оценки нутритивно-метаболического статуса при обследовании ребенка с затяжной желтухой. Вместе с тем диагностические решения должны опираться на фракционирование билирубина и действующие клинические рекомендации, а не на выявленные корреляции [1, 5, 9].

Сильные стороны и ограничения

К сильным сторонам относятся анализ 140 пар «мать–ребенок», единая доношенная когорта, стратификация по четырем категориям ИМТ матери и одновременная оценка липидных, воспалительных, ангиогенных и печеночных показателей. Оригинальным является парный межсистемный анализ при затяжной желтухе, для которой данные о материнском метаболическом фоне ограничены.

Ограничения: одномоментный дизайн исключает причинные выводы; группа ожирения относительно мала ($n=21$); отсутствуют индивидуальные r -значения и доверительные интервалы; не описана поправка на множественные сравнения; не выполнена коррекция по потенциальным смешивающим факторам (возраст ребенка, тип вскармливания, потеря массы, гестационный возраст, пол, способ родоразрешения, диабет матери, инфекция и лечение); в исходном тексте имеются противоречия в знаках и словесной трактовке отдельных коэффициентов. Эти обстоятельства повышают риск случайных и нестабильных ассоциаций.

Выводы

1. У детей с затяжной желтухой, рожденных матерями с ожирением I–II степени, общий билирубин умеренно прямо коррелировал с общим холестерином ($r=0,49$) и индексом атерогенности матери ($r=0,45$).
2. Наиболее выраженной была прямая связь прямого билирубина ребенка с ХС ЛПНП матери в группе ожирения ($r=0,52$).
3. При избыточной массе тела матери ПКТ обратно коррелировал с общим ($r=-0,33$) и непрямым билирубином ребенка ($r=-0,32$); при дефиците массы тела ОХ матери обратно коррелировал с непрямым билирубином ребенка ($r=-0,42$).
4. Выявленные ассоциации следует использовать для планирования подтверждающего многофакторного исследования, но не как самостоятельные предикторы или доказательство причинного влияния материнского метаболизма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kemper A.R., Newman T.B., Slaughter J.L. et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022058859. doi:10.1542/peds.2022-058859.
2. Scheidl T.B., Brightwell A.L., Easson S.H., Thompson J.A. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC Med*. 2023;21(1):50. doi:10.1186/s12916-023-02730-z.
3. Godfrey K.M., Reynolds R.M., Prescott S.L. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53–64. doi:10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
4. Gao C., Guo Y., Huang M., He J., Qiu X. Breast Milk Constituents and the Development of Breast Milk Jaundice in Neonates: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(10):2261. doi:10.3390/nu15102261.
5. Fawaz R., Baumann U., Ekong U. et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154–168. doi:10.1097/MPG.0000000000001334.
6. Xiao T., Wang J., Wang H. et al. Aetiology and outcomes of prolonged neonatal jaundice in tertiary centres: data from the China Neonatal Genome Project. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(2):188–195. doi:10.1136/archdischild-2021-323413.
7. Fujiwara R., Maruo Y., Chen S., Tukey R.H. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;289(1):124–132. doi:10.1016/j.taap.2015.08.018.
8. Memon N., Weinberger B.I., Hegyi T., Aleksunes L.M. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378–386. doi:10.1038/pr.2015.247.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline CG98. London: NICE; 2010 (updated 2023). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98> (accessed 20.08.2026).
10. Olusanya B.O., Kaplan M., Hansen T.W.R. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(8):610–620. doi:10.1016/S2352-4642(18)30139-1.
11. Watchko J.F., Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2021–2030. doi:10.1056/NEJMr1308124.
12. Hakan N., Aydin M., Ceylaner S., Dilli D., Zenciroğlu A., Okumuş N. Do gene polymorphisms play a role in newborn hyperbilirubinemia? *Balkan J Med Genet*. 2023;26(2):51–58. doi:10.2478/bjmg-2023-0021.