

Ю.Д. Годованець  
Г.В. Альошина  
О.С. Годованець

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ СИНДРОМИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

**Ключові слова:** новонароджений,  
гепатобіліарна система, патогене-  
з.

**Резюме.** Вивчені біохімічні маркери порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених при перинатальній патології. На основі отриманих даних визначені провідні патогенетичні синдроми, які характеризують дисфункцію гепатобіліарної системи.

### Вступ

Порушення адаптації в новонароджених при перинатальній патології супроводжуються змінами цілого ряду процесів обміну, що до певної міри пов'язано з дисфункцією гепатобіліарної системи. Розвиток патологічних змін печінки та жовчовивідних шляхів може бути наслідком шкідливого впливу гіпоксії, токсичних сполук та спричинених ними порушень гомеостазу на фоні патологічного пологового оксидативного стресу (ОС) [4].

Враховуючи спорідненість реакції організму за умов гіпоксії та системного запалення [12], розвиток каскаду реакцій патологічного пологового ОС мають подібні риси. Реакція печінки за умов ОС характеризується синтезом і секрецією первинних медіаторів запалення - цитокінів, серед яких провідне місце належить TNF- $\alpha$ , IL6 та IL8 [5]. Окрім продукції цитокінів, у патогенезі адаптивної реакції організму відмічаються такі реакції, як порушення печінкового кровообігу, зумовлене вивільненням вазоконстриктора ендотеліну-1; вогнищева оклюзія печінкових синусоїдів тромбоцитами, активованими купферовськими клітинами; загибель ендотеліальних клітин та лейкоцитів, формування фібринозних мікротромбів у синусоїдах. Наслідком цього у тяжких випадках є апоптоз і некроз гепатоцитів [4].

Комплекс сучасних статистичних методів дослідження дозволяє провести багатофакторний кореляційний аналіз основних факторів ризику та клініко - параклінічних ознак для визначення патогенетичних механізмів порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в дітей при перинатальній патології.

### Мета дослідження

За допомогою багатофакторного кореляційного аналізу визначити основні патогенетичні механізми порушень функціонального стану гепатобіліарної системи для дослідження їх ролі

у формуванні дисметаболических змін при гіпоксії новонародженого.

### Матеріал і методи

Проведено комплексне клініко - параклінічне обстеження новонароджених з різним ступенем тяжкості перинатальної патології на першому тижні життя (всього 30 осіб). I групу дослідження склали діти, які мали тяжкий стан (10 осіб), II групу дослідження - новонароджені, у яких відмічалися синдроми дизадаптації середнього ступеня тяжкості (10 осіб), III групу спостереження склали 10 дітей з нормальним рівнем адаптації після народження.

Комплекс біохімічних досліджень крові проведений за мікрометодиками з використанням біохімічного аналізатору "ULTRA" фірми "Коне", Фінляндія (реактиви фірми) та апарату для електрофорезу "PARAGON" фірми "Бекман", Австрія (реактиви фірми) в умовах обласного діагностичного центру. Вивчені також показники IL1 та IL6 та CD2+-асоційованих T- та NK-лімфоцитів, CD14+-асоційованих моноцитів, CD15+-асоційованих нейтрофілів, CD19+-асоційованих B-лімфоцитів та CD54+-асоційованих клітин ICAM-1 у сироватці крові новонароджених дітей за методом непрямой імуофлуоресценції в лабораторії центру репродукції людини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) з використанням набору реагентів ProCon фірми ООО "Протеїновий контур" (м. С.Петербург).

Дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної систем організму включали: рівень окиснювальної модифікації білків (ОМБ), рівень HS-груп, церулоплазміну та активність каталази у плазмі крові. Оцінку ОМБ проводили за принципом взаємодії амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону за методикою Є.Є. Дубініної, С.О. Бурмістрова та

спів. (1995 р.) [3] у модифікації І.Ф. Мешишена (1998 р.) [9]. Вміст HS-груп у крові визначали за допомогою реактиву Еллмана за методикою [10]. Рівень церулоплазміну вимірювали за здатністю окиснювати р-фенілендіаміну за методикою [6]. Визначення активності каталази проводили з використанням молібдату амонію за методикою [7].

Багатофакторний кореляційний аналіз даних параклінічного дослідження проведений з використанням пакету прикладних програм "STATGRA-PHICS" (Санкт-Петербург, 1992) [2].

### Обговорення результатів дослідження

Отримані дані дозволили виділити основні фактори ризику розвитку порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді. Найбільшу значущість мають такі чинники, як: поєднана патологія гестаційного періоду в матері (хронічна внутрішньоутробна гіпоксія та дисфункція плода за умов фетоплацентарної недостатності - 62,7%; анемія вагітних - 57,4%; загроза переривання вагітності - 40,9%; ранні й пізні гестози - 22,7%. Суттєву роль відіграє реалізація внутрішньоутробного інфікування, зумовлена наявністю в жінок кольпіту (25,0%) та хронічного аднекситу (16,7%). Серед соматичних захворювань суттєву роль відіграє нейроциркуляторна дистонія (34,1%) та хронічна патологія жовчного міхура (15,9%). Неприятливими факторами у пологах є передчасний розрив плідних оболонок і прогресуюча гіпоксія плода.

Групами ризику порушень функціонального стану гепатобіліарної системи є діти, які мають тяжкі форми перинтальної патології у ранньому неонатальному періоді. Основними захворюваннями є: гостра асфіксія (22,3%); неонатальна енцефалопатія (59,7%); гемолітична хвороба новонароджених (7,7%); реалізація внутрішньоутробного інфікування (4,9%), а саме, уроджена пневмонія (3,1%); уроджені вади розвитку (1,3%); пологові травми (1,0%). Фоновою патологією є невідповідність морфо-функціональної зрілості дитини гестаційному віку при народженні (29,5%).

Визначальну роль для діагностики порушень функціонального стану гепатобіліарної системи на фоні перинтальної патології мають такі клінічні симптоми, як збільшення розмірів печінки ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ); периферичні набряки ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ); гіпоглікемія ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ); здуття живота ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ) та синдром ендотоксикозу ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ); додатковими симптомами є геморагічні прояви та анемія. Наведені клінічні прояви не є специфічними і повинні враховуватися разом з параклінічними даними.

Для виявлення основних патогенетичних ланок формування порушень функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів у новонароджених при перинатальній патології проведений багатофакторний кореляційний аналіз показників клініко-параклінічного обстеження дітей на першому тижні життя. Виходячи з отриманих даних, виділені 6 основних факторів, з урахуванням яких, порушення функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених можна визначити з імовірністю 77,0%.

I фактор ( $r=0,42$ ) являє собою підвищення в сироватці крові новонароджених активності АсАТ ( $r=0,75$ ) і ЛДГ ( $r=0,82$ ) при зростанні рівня сечовини ( $r=0,78$ ), зниженні рівня глюкози ( $r=-0,49$ ) та рівня  $Ca^{2+}$  ( $r=-0,51$ ); II фактор ( $r=0,34$ ) включає підвищення рівня загального білірубину ( $r=0,84$ ) та його фракцій - непрямого білірубину ( $r=0,81$ ) та прямого білірубину ( $r=0,65$ ) при одночасному підвищенні у сироватці крові рівня фосфору ( $r=0,62$ ); III фактор ( $r=0,57$ ) характеризує порушення функцій регулюючих систем організму - імунної та антиоксидантної. До нього увійшли: підвищення активності каталази ( $r=0,89$ ) та зниження рівня HS-груп у плазми крові, при одночасному підвищенні відносного рівня CD2+-асоційованих T та NK-лімфоцитів ( $r=0,49$ ) та CD15+-асоційованих нейтрофілів ( $r=0,52$ ); IV фактор ( $r=0,26$ ) - визначає комплексні зміни показників всіх трьох систем, використаних для діагностики: зниження рівня альбуміну сироватки крові ( $r=-0,62$ ), зменшення рівня  $Ca^{2+}$  ( $r=-0,50$ ), збільшення ступеня ОМБ ( $r=0,49$ ) при підвищенні відносного рівня CD15+-асоційованих нейтрофілів ( $r=0,85$ ) та зниженні відносного рівня CD54+-асоційованих клітин ICAM-1 ( $r=-0,44$ ); V фактор ( $r=0,43$ ) - характеризується збільшенням активності АлАТ при одночасному підвищенні відносного рівня CD2+-асоційованих T та NK-клітин ( $r=0,65$ ) та відносного рівня CD54+-асоційованих клітин ICAM-1 ( $r=0,62$ ); VI фактор ( $r=-0,12$ ), вектор якого до визначення патології гепатобіліарної системи має від'ємне значення. До цього фактору входить поєднання ступеня ОМБ ( $r=-0,56$ ), відносного рівня CD19+-асоційованих B-лімфоцитів ( $r=-0,69$ ) та рівня IL6 ( $r=0,79$ ).

Таким чином, за даними багатофакторного кореляційного аналізу, математична модель, яка характеризує формування порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених дітей при перинатальній патології у ранньому неонатальному періоді, має вигляд:

$$Y = 0,42.f1 + 0,34.f2 + 0,57.f3 + 0,26.f4 + 0,43.f5 - 0,12.f6$$

Абсолютні величини коефіцієнтів факторів моделі свідчать, що найбільший вклад до постановки діагнозу дають I, III, та V фактори, оскільки вони мають найбільш високі коефіцієнти кореляції до значення "Y". Діагностичні критерії, які увійшли до цих факторів, мають більш суттєву діагностичну цінність для діагностики патології гепатобіліарної системи. Найменше значення за абсолютною величиною значення має VI фактор, що на нашу думку, пов'язано з тим, що ознаки, які входять до нього, є неспецифічними й характеризують не тільки формування порушень гепатобіліарної системи, а загальну відповідь організму новонародженого за умов пологового стресу.

За результатами багатофакторного кореляційного аналізу, у патогенезі порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених при перинатальній патології можна виділити синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АлАТ, АсАТ і ЛДГ; синдром холестазу, що супроводжується підвищенням активності ферментних маркерів холестазу - активності ЛФ та ГГТ, рівня холестерину та білірубину і синдромом печінково-клітинної недостатності, для якого характерно зменшення вмісту в сироватці крові рівня загального білка та альбумінів, у тяжких випадках - холестерину.

За даними В.Г. Передерія (1993)[11], будь-яке порушення функції печінки без енцефалопатії можна кваліфікувати як синдром "малої печінкової недостатності". Недостатність печінки - це патологічний стан, при якому діяльність цього органу не здатна забезпечити гомеостаз організму відповідно до його потреб. При початковому підвищенні навантаження на печінку, коли потреби організму для підтримки сталості гомеостазу перевищують її функціональну спроможність, розвивається відносна печінкова недостатність. Відносна недостатність печінки може переходити в абсолютну. При цьому, підвищене навантаження на печінку призводить спочатку до розвитку первинної відносної недостатності, значні порушення гомеостазу спричиняють вторинне ураження печінки, що викликає абсолютну печінкову недостатність [1].

Таким чином, порушення функціонального стану печінки в новонароджених при перинатальній патології є одним з чинників розвитку дисметаболических змін, які потребують корекції. Визнання цього дозволяє краще зрозуміти патогенез синдромів дизадаптації, удосконалити діагностику та лікування тяжкої патології в дітей в ранньому неонатальному періоді.

## Висновки

1. Патогенез порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених при перинатальній патології є багатограним, включаючи недостатність регулюючих систем організму - імунної та антиоксидантної системи захисту на фоні пологового стресу.

2. Недостатність функції печінки призводить до дисметаболических змін в організмі новонароджених, що потребує своєчасної діагностики й корекції.

## Перспективи подальших досліджень

Буде проведено пошук засобів фармацевтичної корекції порушень функціонального стану гепатобіліарної системи в новонароджених при перинатальній патології.

**Література.** 1. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах. - К.: Вища школа, 2000. - 608с. 2. Григорьев С.Г., Левандовский В.В., Перфилов А.М. и др. Пакет прикладных программ "STATGRAPHICS" на персональном компьютере: Практическое пособие по обработке результатов медико-биологических исследований. - Санкт-Петербург, 1992. -105с. 3. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и соавт. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека. Метод её определения // Вопр. мед. химии.-1995.-Т.41, №1.-С.24-26. 4. Иващук В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-1998.-№5.-С.13-16. 5. Игнатов В.А. Провоспалительные цитокины и их связь с клиническими проявлениями и биохимическими маркерами воспаления у больных хроническими гепатитами // Укр. терапевт. ж. - 2001.-Т.3, №3. - С.51-55. 6. Колб В.Г., Кавышников В.С. Справочник по клинической биохимии.-Минск, 1982.- 311с. 7. Корольок М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.-1988.-№1.-С.16-19. 8. Косовська Т.М. Иммунологічні зміни у дітей з поєднаною патологією бронхолегеневої та гепатобіліарної системи // Перинатол. та педіатрія.-2001.-№3.-С.45-46. 9. Мецишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми/сироватки крові// Бук. мед. вісник.-1998.-Т2, №1.-С.156-158. 10. Мецишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення NS-групи у крові // Бук. мед. вісник.-2002.-Т.6, №2.-С.190-192. 11. Передерія В.Г., Хмелевський Ю.В., Конопальова Л.Ф. та ін. Клінічна оцінка біохімічних показників при захворюваннях внутрішніх органів / за ред. В.Г.Передерія, Ю.В.Хмелевського.-К.: Здоров'я, 1993.-192с. 12. Суліма О.Г. Сучасні аспекти профілактики, діагностики, лікування гіпоксії плоду і асфіксії новонароджених // Нова медицина.-2002.-№1.- С.21-26.

## ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Ю.Д. Годованец, Г.В. Алёшина, А.С. Годованец

**Резюме.** Изучены биохимические маркеры нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у новорожденных при перинатальной патологии. На основании полученных данных выделены ведущие патогенетические синдромы, характеризующие дисфункцию гепатобилиарной системы.

**Ключевые слова:** новорожденные, гепатобилиарная система, патогенез.

**ADAPTATION PECULIARITIES IN NEWBORNS IN  
PERINATAL PATHOLOGY: PATHOGENETIC  
SYNDROMES OF DISTURBANCES OF THE  
FUNCTIONAL CONDITIONAL OF THE  
HEPATOBIILIARY SYSTEM**

*Yu. D. Hodovanets, G. V. Alyoshina, O. S. Hodovanets*

**Abstract.** The biochemical markers of disturbances of the functional condition of the hepatobiliary system in newborns in

perinatal pathology have been studied. On the basis of the obtained findings the basic pathogenetic syndromes, characterizing the dysfunction of the hepatobiliary system, have been determined.

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

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2008. - Vol. 7, №2. - P. 26-29.

*Надійшла до редакції 18.03.2008*

Рецензент - проф. Т.М. Христинч