

Ю.Д. Годованець

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОСНОВНІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ СИНДРОМАХ ДИЗАДАПТАЦІЇ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Ключові слова: новонароджений,
гепатобіліарна система,
факторний аналіз

Резюме. Проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження новонароджених дітей, з різним характером адаптації в ранньому неонатальному періоді, для визначення основних ланок патології гепатобіліарної системи при синдромах дизадаптації на першому тижні життя. Визначено провідні фактори ризику виникнення дисфункції печінки в новонароджених, клінічні прояви патології та перелік необхідного параклінічного обстеження, враховуючи основні біохімічні маркери і показники імунної та антиоксидантної систем організму. Зроблений висновок про необхідність прогнозування та діагностики патологічних змін гепатобіліарної системи в новонароджених дітей при синдромах дизадаптації на першому тижні життя для проведення своєчасної лікувальної корекції.

Вступ

Розвиток запального процесу в організмі порушує функціонування багатьох систем та органів, цілого ряду метаболічних процесів, що віддзеркалюється на діяльності гепатобіліарної системи і зокрема, печінки. Виникнення патологічних змін гепатобіліарної системи може бути пов'язано з гіпоксією, дією токсичних сполук, бути наслідком первинних пошкоджень у вогнищі ураження та спричинених ними порушень гомеостазу [9].

Враховуючи спорідненість реакції організму за умов гіпоксії та системного запалення [13], розвиток каскаду реакцій патологічного пологового оксидативного стресу (ОС) має

також ступінчастий характер. Реакція печінки в умовах ОС характеризується синтезом і секрецією первинних медіаторів запалення – цитокінів, серед яких провідне місце належить TNF-альфа, IL6 та IL8 [6]. Окрім продукції цитокінів, у патогенезі адаптивної реакції організму спостерігаються 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 є апоптоз та некроз клітин печінки [5].

© Ю.Д. Годованець, 2005

Вивчення особливостей функціональної адаптації новонароджених у нормі та при перинатальній патології передбачає дослідження на фізіологічному рівні як організму в цілому, так і стану основних систем органів, які відповідають за гомеостаз, в тому числі, гепатобіліарної системи.

Комплекс сучасних статистичних методик включає проведення багатофакторного кореляційного аналізу факторів ризику, клінічних особливостей та параклінічних ознак для визначення основних патогенетичних ланок формування патології систем органів.

Мета дослідження

Вивчити провідні ланки патогенезу патології гепатобіліарної системи в новонароджених на фоні перинатальної патології на першому тижні життя.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведений клініко-параклінічний аналіз 30 історій розвитку новонароджених з різним ступенем клінічної адаптації після народження. Відповідно I-у групу дослідження склали діти, які мали тяжку нозологічну патологію в ранньому неонатальному періоді (10 осіб), II-у групу дослідження – новонароджені з синдромами дизадаптації середнього ступеня тяжкості (30 осіб), III групу спостереження – 10 здорових новонароджених дітей.

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 IL1бета та IL6 та CD2, CD14, CD15, CD19 та CD54 в сироватці крові новонароджених дітей за методом непрямой імунофлуоресценції в умовах лабораторії центру репродукції людини Буковинської державної медичної академії з використанням набору реагентів ProCon фірми ООО “Протеиновый контур” (С.Петербург). Дослідження показників про- та антиоксидантної систем організму включали: рівень окислювальної модифікації білків (ОМБ), рівень HS-груп, церулоплазміну та активність каталази в плазмі крові. Оцінку ОМБ проводили за принципом взаємодії амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідрозону за методикою Є.Є. Дубініної,

С.О. Бурмістрова та спів. (1995 р.) [4] в модифікації І.Ф. Мешишена (1998 р.) [10]. Вміст HS-груп в крові визначали за допомогою реактиву Еллмана за методикою І.Ф. Мешишена, Н.Г. Григор'євої (2002 р.) [11]. Рівень церулоплазміну вимірювали за здатністю окиснювати р-фенілендіаміну за методикою В.Г. Колб, В.С. Кавишнікова (1982 р.) [7]. Визначення активності каталази проводили з використанням молібдату амонію за методикою М.А. Королюк та співавт. (1988) [8].

Багатофакторний кореляційний аналіз даних параклінічного дослідження проведений з використанням пакету прикладних програм “STATGRAPHICS” (Санкт-Петербург, 1992) [3].

Обговорення результатів дослідження.

Враховуючи основні класичні ланки патогенезу гепатобіліарної системи, для вивчення особливостей формування порушень функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів в новонароджених, був проведений багатофакторний кореляційний аналіз показників параклінічного обстеження дітей на першому тижні життя.

Виходячи з отриманих даних, виділені 8 основних факторів, з урахуванням яких, патологію гепатобіліарної системи в новонароджених дітей при синдромах дизадаптації в ранньому неонатальному періоді, можна визначити з імовірністю 77,0%. В тому числі, I фактор ($r=0,42$) являє підвищення в сироватці крові новонароджених активності ASAT ($r=0,75$) та 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 білірубіну ($r=0,84$) та його фракцій – непрямого білірубіну ($r=0,81$) та прямого білірубіну ($r=0,65$) за одночасного підвищення в сироватці крові рівня фосфору ($r=0,62$); III фактор ($r=0,57$) характеризує поєднану дисфункцію регулюючих систем організму – імунної та антиоксидантної. До нього увійшли: підвищення активності каталази ($r=0,89$) та зниження рівня HS-груп в плазмі 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 ALAT 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 В-лімфоцитів ($r=-0,69$) та рівня IL6 ($r=0,79$).

Таким чином, за даними багатофакторного кореляційного аналізу, математична модель, яка характеризує формування функціональних або органічних порушень гепатобіліарної системи в новонароджених дітей при синдромах дизадаптації в ранньому неонатальному періоді, має вигляд:

$$Y = 0,42f_1 + 0,34f_2 + 0,57f_3 + 0,26f_4 + 0,43f_5 - 0,12f_6$$

Абсолютні величини коефіцієнтів факторів моделі свідчать, що найбільший вклад до постановки діагнозу мають I, III, та V фактори, оскільки вони мають найбільш високі коефіцієнти кореляції до величини "Y". Діагностичні критерії, які увійшли до цих факторів, мабуть володіють більшою діагностичною цінністю 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 і характеризують не лише формування порушень гепатобіліарної системи, а загальну відповідь організму новонародженого в умовах психологічного стресу.

За результатами проведеного комплексного дослідження, включаючи дані проведеного багатофакторного кореляційного аналізу, на нашу думку, в патогенезі формування патології гепатобіліарної системи в новонароджених дітей на фоні синдромів дизадаптації в ранньому неонатальному періоді, можна виділити синдром цитолізу, який характеризується підвищенням активності АлАТ, АсАТ та ЛДГ; синдром холестазу, що супроводжується підвищенням активності ферментних маркерів холестазу – активності ЛФ та ГГТ, рівня холестерину та гіпербілірубінемією, яка мала тенденцію до підвищення, більш значного в дітей, в яких

відмічалися синдроми дизадаптації важкого ступеня та синдромом печінково-клітинної недостатності, для якого характерно зменшення вмісту в сироватці крові загального рівня білка та альбумінів, а у важких випадках – і холестерину.

Формування патологічних змін печінки та жовчовивідних шляхів в новонароджених супроводжується комплексною дисфункцією регулюючих систем, в тому числі – імунної та антиоксидантної, що також підтверджується результатами багатофакторного кореляційного аналізу. За даними [12], 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 сталість внутрішнього середовища організму відповідно до його потреб. Первинне підвищення навантаження на печінку, коли потреби організму по підтримці гомеостазу перевищують функціональні можливості органу, виникає відносна недостатність. Абсолютна недостатність характерна для первинного ураження печінки, внаслідок чого зменшуються її функціональні можливості і вона неспроможна забезпечити сталість гомеостазу навіть в звичайних умовах. Відносна недостатність печінки може переходити в абсолютну. В цьому випадку підвищення навантаження на печінку призводить до первинної відносної недостатності, значні порушення гомеостазу спричиняють вторинне ураження печінки, що спричиняє абсолютну печінкову недостатність [1].

Висновки

1. Грубі неконтрольовані порушення метаболізму на фоні патологічного пологового ОС, однією з причин яких є порушення функціонального стану гепатобіліарної системи, на фоні судинної недостатності, спричиняють в новонароджених дітей зрив гомеостазу, супроводжуючи важкі, клінічно виражені нозологічні форми патології на першому тижні життя.

2. Своєчасна діагностика дисметаболических змін, починаючи від субклітинного рівня, надають змогу попередити виникнення пошкоджень на тканинному, органному, системному та організменому рівнях у дітей, народжених за умов реалізації факторів антенатального ризику, тим самим покращуючи можливості клінічної адаптації новонароджених до умов позатрутного життя, збільшуючи резерв часу для відновлення функціонального стану систем органів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективи подальших досліджень — у пошуку напрямків фармакологічної корекції порушень функціонального стану в дітей, народжених за умов гіпоксії при реалізації анте-перинатальних факторів ризику.

Література. 1. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах. — К.: Вища школа, 2000. — 608с. 2. Біохімічний склад рідин організму та їх клініко-діагностичне значення / за ред. О.Я.Склярова. — К.: Здоров'я, 2004. — 192с. 3. Григорьев С.Г., Левандовский В.В., Перфилов А.М. и др. Пакет прикладных программ "STATGRAPHICS" на персональном компьютере: Практ. пособие по обработке результатов медико-биологических исследований. — Санкт-Петербург, 1992. — 105с. 4. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и соавт. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека. Метод её определения // Вопросы мед. химии. — 1995. — Т.41, №1. — С.24-26. 5. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — №5. — С.13-16. 6. Игнатов В.А. Провоспалительные цитокины и их связь с клиническими проявлениями и биохимическими маркерами воспаления у больных хроническими гепатитами // Укр. терапевт. журн. — 2001. — Т.3, №3. — С.51-55. 7. Колб В.Г., Кавышников В.С. Справочник по клинической биохимии. — Минск, 1982. — 311с. 8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С.16-19. 9. Косовська Т.М. Імунологічні зміни у дітей з поєднаною патологією бронхолегеневої та гепатобілярної системи // Перинатологія та педіатрія. — 2001. — №3. — С.45-46. 10. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми/сироватки крові // Буковинський медичний вісник. — 1998. — Т.2, №1. — С.156-158. 11. Мецишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т.6, №2. — С.190-192. 12. Передерій В.Г., Хмелевський Ю.В., Конопльова 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. 13. Суліма О.Г. Сучасні аспекти профілактики, діагностики, лікування гіпоксії плоду і асфіксії новонароджених // Нова медицина. — 2002. — №1. — С.21-26.

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ ПРИ СИНДРОМАХ ДИЗАДАПТАЦИИ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Ю.Д.Годованец

Резюме. Проведено комплексное клинико-пара-клиническое исследование новорождённых детей, с разным характером адаптации в раннем неонатальном периоде, для определения основных звеньев патологии гепатобилиарной системы при синдромах дизадаптации на первой неделе жизни. Выделены ведущие факторы риска возникновения дисфункции печени у новорождённых, клинические проявления патологии и перечень необходимого параклинического обследования, учитывая основные биохимические маркеры и показатели иммунной и антиоксидантной систем организма. Сделан вывод о необходимости прогнозирования и диагностики патологических изменений гепатобилиарной системы у новорождённых детей при синдромах дизадаптации на первой неделе жизни для проведения своевременной лечебной коррекции.

Ключевые слова: новорождённый, гепатобилиарная система, факторный анализ

THE BASIC LINKS OF PATHOGENESIS OF THE PATHOLOGY OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN NEONATES IN DYSADAPTATION SYNDROMES AT AN EARLY STAGE OF NEONATAL PERIOD

Yu. D. Hodovanets

Abstract. A complex clinico-paraclinical research of newborn infants with a distinct adaptation character at an early stage of the neonatal period has been carried out in order to determine the basic components of hepatobiliary system pathology in dysadaptation syndromes during the first week of life. The authors have evaluated the leading risk parameters of the origin of renal function in neonates, the clinical manifestations of pathology and a list of the necessary paraclinical examination taking into account the basic biochemical markers and the indices of the organism's immune and antioxidant systems. A conclusion has been arrived at about the necessity of prognosticating and diagnosing pathological changes of the hepatobiliary system in newborn infants in dysadaptation syndromes during the first week of life for purpose of conducting a timely treatment correction.

Key words: neonate, hepatobiliary system, factor analysis

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. — 2005. — Vol. 4, №1. — P. 28–31.

Надійшла до редакції 20.01.2005