**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**

**Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-біологічних наук та інформаційних технологій**

**Кафедра біології**

**Освітньо-професійна програма**

**091 Біологія**

**МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

**на здобування освітнього ступеня «Магістр»**

**Оцінка біохімічних параметрів функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених**

Студентки **Шокаревої Лілії Романівни**

***Науковий керівник:***

д.мед.н., професор

**Мхітарян Лаура Сократівна**

***Рецензенти:***

Василинчук Н.М.,

к.мед.н., науковий співробітник відділу клінічної фізіології та генетики

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»,

Шейко В.І.,

д.б.н., проф., проф. кафедри біології

Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя

**Допущено до захисту**

Завідувач кафедри біології

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_проф. **Кучменко О.Б.**

Ніжин – 2023

**АНОТАЦІЯ**

**Шокарева Л.Р.** «Оцінка біохімічних параметрів функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених», магістерська робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»,Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, м. Ніжин, 2023 р.

Магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури. Загальний обсяг роботи 42 с., у тому числі 1 рисунок і 5 таблиць. Список використаних джерел містить 32 найменувань.

Об’єкт дослідження ‒ гепатобіліарна система новонароджених.

У магістерській роботі досліджено особливості функціонування гепатобіліарної системи у новонароджених, досліджено вміст білірубінів в крові новонароджених та активність ферментів, які характеризують функціональну активність печінки, в крові новонароджених.

**Практичне значення роботи:** Результати і висновки даної роботи можуть бути використанні для удосконалення діагностичного та лікувального процесу щодо функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених.

**Ключові слова:** новонароджена дитина, гепатобіліарна система, білірубін, гіпербілірубінемія, аланіламінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза.

**ABSTRACT**

**Shokareva L.R.** "Assessment of biochemical parameters of the functional state of the hepatobiliary system in newborns", master's thesis for obtaining the educational degree "Master", Mykola Gogol Nizhyn State University, Nizhyn, 2023.

The master's thesis consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of used literature. The total volume of the work is 42 pages, including 1 figure and 5 tables. The list of used sources contains 32 names.

**The object** of research is the hepatobiliary system of newborns.

In the master's thesis, the peculiarities of the functioning of the hepatobiliary system in newborns were investigated, the content of bilirubins in the blood of newborns and the activity of enzymes that characterize the functional activity of the liver in the blood of newborns were investigated.

Practical significance of the work: The results and conclusions of this work can be used to improve the diagnostic and treatment process regarding the functional state of the hepatobiliary system in newborns.

**Key words:**newborn child, hepatobiliary system, bilirubin, hyperbilirubinemia, alanyl aminotransferase, aspartate aminotransferase.

**Зміст**

[Вступ 5](#_Toc135261789)

[Розділ 1. Огляд літератури 7](#_Toc135261790)

[1.1. Характеристика біохімічних показників функціонального стану гепатобіліарної системи 7](#_Toc135261791)

[1.2. Особливості функціонування гепатобіліарної системи у новонароджених 14](#_Toc135261792)

[Розділ 2. Матеріали та методи. 26](#_Toc135261793)

[2.1. Характеристика новонароджених та дизайн дослідження 26](#_Toc135261794)

[2.2. Методи визначення біохімічних показників 26](#_Toc135261795)

[2.3. Методи статистичної обробки даних 31](#_Toc135261796)

[Розділ 3. Результати дослідження 32](#_Toc135261797)

[Висновки 38](#_Toc135261798)

[Список використаної літератури 39](#_Toc135261799)

# **Вступ**

**Актуальність теми.** Оцінка функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених є важливою для ранньої виявлення патологічних змін, діагностики захворювань та прийняття рішень щодо лікування та моніторингу цих пацієнтів.

Проблемою сучасної педіатрії є невпинне зростання частки хронічної патології гепатобіліарної системи у структурі хвороб органів травлення, тенденції до її «омолодження» і схильності до хронічного перебігу.

Гепатобіліарна система людини – складна, багаторівнева система, гармонійна взаємодія всіх відділів якої забезпечує травлення та екскрецію. Висока частота розвитку патології печінки та жовчовивідних шляхів у дітей зумовлюють розробку найбільш інформативних та щадних методів діагностики. Лікування патології у дітей, що здебільшого носить вторинний характер, засноване на застосування лікувального харчування, холекінетиків та гепатопротекторів [13, с. 35].

Отже, актуальність теми полягає в її внеску у вдосконалення діагностики, лікування та моніторингу гепатобіліарних захворювань у цій особливій популяції.

Одним із ранніх проявів широкого спектра захворювань гепатобіліарної системи в неонатології та педіатрії є синдром гіпербілірубінемії. В даний час цей синдром визначається як лабораторний феномен, при якому відбувається підвищення вмісту прямого та/або непрямого білірубіну в сироватці крові, що призводить до жовтяничного фарбування шкіри, слизових та склер. У більшості випадків жовтяниця має фізіологічний характер, є «прикордонним станом» і не потребує лікування. Проте необхідно пам’ятати, що синдром гіпербілірубінемії може стати одним із ранніх проявів широкого спектра захворювань гепатобіліарної системи, що супроводжуються холестазом. Недооцінка динаміки розвитку патологічного процесу, запізніле терапевтичне втручання можуть призвести до смерті або важкої інвалідизації. У зв’язку з цим найбільш значущою, що вимагає поглибленого вивчення, стала проблема холестатичної гіпербілірубінемії, що характеризується підвищенням кон’югованого (прямого) білірубіну більше 15% від рівня загального. Клінічна маніфестація холестазу (жовтянинне фарбування шкіри, свербіж, знебарвлення калу) обумовлена накопиченням у крові речовин, які в нормальних умовах екскретуються в жовч кон’югованого (прямого) білірубіну, жовчних кислот, холестерину.

Метою роботи є дослідження біохімічних параметрів функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених.

Завдання роботи:

1. дослідитивміст білірубінів в крові новонароджених;
2. охарактеризувати активність ферментів, які характеризують функціональну активність печінки, в крові новонароджених.

**Об’єкт дослідження –**гепатобіліарна система новонароджених.

**Предмет дослідження –** біохімічні показники крові новонароджених, які характеризують функціональний стан гепатобіліарної системи.

**Методи дослідження:**біохімічні методи досліджень, методи статистичної обробки даних.

**Практичне значення отриманих результатів.**Результати і висновки даної роботи можуть бути використанні для удосконалення діагностичного та лікувального процесу щодо функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених.

**Наукова новизна.** В результаті досліджень було вивчено біохімічні параметри функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених.

# **Розділ 1. Огляд літератури**

# **1.1. Характеристика біохімічних показників функціонального стану гепатобіліарної системи**

Функціональний стан гепатобіліарної системи новонароджених можна оцінити за допомогою різних біохімічних показників. Основні показники, які використовуються для оцінки функції печінки та гепатобіліарної системи у новонароджених, включають:

1. Білірубін: Рівень білірубіну в крові вказує на функцію печінки щодо обробки та виведення жовчних пігментів. Збільшений рівень загального білірубіну може свідчити про недостатню функцію печінки або перешкоду в жовчотворенні та виведенні жовчі.

2. Амінотрансферази: Аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ) є ферментами, які присутні в гепатоцитах і можуть вказувати на пошкодження цих клітин. Збільшена активність АЛТ та АСТ може бути ознакою ураження печінки.

Важливо зазначити, що результати біохімічного аналізу повинні оцінюватись разом з клінічними симптомами та даними інших досліджень для отримання повної карти функціонального стану гепатобіліарної системи новонародженого. Додаткові дослідження, такі як ультразвукове дослідження печінки або біопсія, можуть бути необхідними для більш детальної оцінки стану печінки та гепатобіліарної системи.

Гепатобіліарна система людини — складна, багаторівнева система, представлена як паренхіматозною частиною (гепатоцити), так і порожнинною (жовчовивідні шляхи), а також сфінктерною. Гармонійна взаємодія всіх відділів забезпечує одну з важливих функцій людини – травлення та екскрецію. Цей співдружній механізм у патологічних умовах може порушуватись [5, с. 38].

Жовчнокам’яна хвороба (ЖКХ) - захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням метаболізму холестерину і/або білірубіну в поєднанні з іншими чинниками, що призводять до утворення каменів у жовчному міхурі, та є однією з найчастіших причин виникнення хронічного біліарного панкреатиту (ХБП), який впродовж останніх років має тенденцію до зростання.

Ураження печінки можуть супроводжуватися різноманітними ознаками, і їх характер залежить від конкретного захворювання та стадії ураження. Ось деякі загальні ознаки ураження печінки:

1. Втома та слабкість: печінка відповідає за метаболізм речовин, у тому числі за перетворення їжі в енергію. При ураженні печінки можуть виникати відчуття постійної втоми, незалежно від тривалості сну або відпочинку [10, с. 15].

2. Зміни апетиту та втрата ваги: ураження печінки можуть призводити до втрати апетиту, нудоти, блювоти та неприємних відчуттів у животі, що можуть впливати на споживання їжі та призводити до втрати ваги.

3. Біль або дискомфорт у правому верхньому квадранті живота: печінка розташована в правому верхньому квадранті живота, тому ураження печінки можуть супроводжуватися болем або дискомфортом у цій області.

4. Жовтяниця: ураження печінки можуть порушити здатність органу обробляти білірубін, що може призводити до накопичення цієї речовини в крові і спричиняти жовтяницю. Характерними ознаками жовтяниці є жовтіння шкіри, слизових оболонок, очей та темнокольорий сечі.

5. Зміни кольору сечі та калу: ураження печінки можуть впливати на виділення сечі та калу. Сеча може змінити колір на темніший, а кал може стати світлим або безбарвним.

6. Затримка рідини та набряки: ураження печінки можуть призводити до збереження рідини в організмі, що може спричиняти набряки, особливо в нижніх кінцівках, животі та навколо очей. Це стан, відомий як асцит, і виникає внаслідок порушення функції печінки у синтезі білків, зокрема альбуміну. Альбумін відповідає за підтримку відповідного рівня кровов’язкості і контроль над рівнем рідини в судинах. Порушення синтезу альбуміну може призвести до збільшення внутрішньосудинного тиску та витікання рідини у зовнішні тканини, що спричиняє набряки.

7. Затримка рідини та набряки: ураження печінки можуть призводити до збереження рідини в організмі, що може спричиняти набряки, особливо в нижніх кінцівках, животі та навколо очей. Це може бути пов’язано з порушенням функції печінкових клітин у синтезі білків та зміною рівноваги рідини в організмі.

8. Порушення зсутулості та зміни координації рухів: печінка також впливає на метаболізм речовин, необхідних для правильної роботи мозку. При ураженні печінки можуть виникати порушення зсутулості, погіршення пам’яті, зміни настрою та проблеми з координацією рухів.

9. Зміни шкірного покриву: ураження печінки можуть призводити до змін у структурі шкіри. Шкіра може стати сухою, сверблячою, появлятися висипи або плями. Також може спостерігатися посилення кровоточивості та легке утворення синців.

10. Зміни в гормональному статусі: печінка впливає на обробку та метаболізм гормонів у організмі. Ураження печінки можуть призводити до змін в рівнях гормонів, що може проявлятися різними широкими ознаками, включаючи збільшення молочних залоз, зміни менструального циклу у жінок та зниження лібідо [17, с. 91].

Таким чином, ознаки ураження печінки можуть включати втому, втрату апетиту та ваги, біль або дискомфорт у правому верхньому квадранті живота, жовтяницю, зміни кольору сечі та калу, затримку рідини та набряки, порушення зсутулості та координації рухів, зміни шкірного покриву та зміни в гормональному статусі. Ці ознаки можуть бути індикаторами проблем з печінкою, але для точної діагностики і лікування рекомендується звернутися до лікаря-гастроентеролога або гепатолога, які зможуть провести необхідні обстеження та призначити відповідне лікування.

Гепатобіліарна система включає печінку, жовчний міхур та жовчні протоки і відіграє важливу роль у забезпеченні сталості обмінних процесів в організмі. Основні функції гепатобіліарної системи включають:

1. Функція печінки включає обробку поживних речовин, вироблення гормонів, метаболізм лікарських речовин, детоксикацію (очищення організму від токсичних речовин), синтез білків, регуляцію рівня цукру в крові, зберігання вітамінів та мінералів, а також вироблення жовчі.

2. Жовч, яка виробляється в печінці, зберігається у жовчному міхурі та випускається в кишечник під час перетравлення їжі. Жовч допомагає у розщепленні жирів, сприяє їх засвоєнню та допомагає у виведенні шлаків з організму.

3. Гепатобіліарна система також відповідає за транспорт білірубіну, продукту розпаду гемоглобіну, який утворюється при знищенні старих червоних кров’яних тілець. Білірубін видаляється з організму через жовч.

Завдяки цим функціям гепатобіліарна система забезпечує сталість обмінних процесів в організмі, підтримує нормальний обмін речовин, очищує кров від токсинів та допомагає засвоєнню поживних речовин. Розлади у роботі гепатобіліарної системи можуть призводити до різних захворювань, таких як гепатити, цироз печінки, жовчнокам’яна хвороба та інші порушення, які можуть впливати на функціонування організму. Важливо звертати увагу на будь-які ознаки ураження гепатобіліарної системи і консультуватися з лікарем для діагностики, лікування та попередження подальших ускладнень.

Під час оцінювання функціонального стану гепатобіліарної системи новонароджених при перинатальній патології важливо враховувати зміни кислотно-лужного стану крові, оксидативний стрес та гіпоксію. Ці фактори можуть впливати на фізико-хімічні властивості білірубіну, що впливає на його обробку та виведення печінкою.

При пологовому оксидативному стресі та гіпоксії може відбуватися підвищення рівня вільних радикалів, які можуть пошкоджувати клітини печінки та впливати на їх функцію. Це може впливати на обробку білірубіну в печінці, зокрема на його кон’югацію з глюкуроновою кислотою та подальше виведення.

Крім того, зміни кислотно-лужного стану крові можуть впливати на розчинність білірубіну, зокрема на його перехід з нерозчинної непрямої форми (некон’югованого білірубіну) у розчинну пряму форму (кон’югованого білірубіну). Збільшення кислотності крові може сприяти збільшенню некон’югованого білірубіну, що може мати негативний вплив на його виведення печінкою.

Таким чином, оцінювання функціонального стану гепатобіліарної системи новонароджених при перинатальній патології повинно враховувати оксидативний стрес, гіпоксію та зміни кислотно-лужного стану крові, оскільки ці фактори можуть впливати на фізико-хімічні властивості білірубіну та його обробку печінкою.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), у світі щорічно фіксується значна кількість випадків асфіксії серед новонароджених, а це стан, коли дихальні шляхи новонародженого перекриті або обмежені, що призводить до недостатнього отримання кисню. Це може статися під час пологів або після народження.

Згідно з даними ВООЗ, оцінюється, що щороку в світі відбувається між 4 і 9 мільйонами випадків асфіксії серед новонароджених. З цієї кількості, приблизно 1,2 мільйона дітей помирають в результаті асфіксії, а ще стільки ж можуть мати серйозні інвалідизуючі наслідки.

Асфіксія серед новонароджених є серйозною проблемою, яка вимагає негайного медичного втручання та лікування. Вона може мати різні причини, такі як проблеми з пуповиною, проблеми з дихальними шляхами, кровообігом або плода [19, с. 35].

Для зменшення випадків асфіксії та зменшення смертності та інвалідизації серед новонароджених, необхідно забезпечувати високу якість акушерської та перинатальної допомоги, а також надавати навчання медичному персоналу щодо раннього виявлення та ефективного управління асфіксією.

Дисфункція печінки може проявлятися збільшенням активності гепатоцелюлярних ферментів, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ). Ці ферменти є показниками функціональної активності печінки і можуть збільшуватися у відповідь на ушкоджувальні фактори, такі як запалення, токсичність або інші захворювання печінки.

АЛТ та АСТ є трансаміназами, які відіграють важливу роль у метаболізмі амінокислот. Зазвичай, рівень цих ферментів у крові є досить низьким. Однак, при пошкодженні печінки, такому як гепатит або цироз, клітини печінки починають вивільняти АЛТ та АСТ у кров, що призводить до збільшення їх активності.

Крім того, дисфункція печінки може супроводжуватися гіпоглікемією, тобто низьким рівнем глюкози в крові. Це може бути пов’язано зі зменшенням здатності печінки до глікогенолізу (розщеплення глікогену) та глюконеогенезу (синтезу глюкози з інших речовин).

Зміни інших біохімічних показників, таких як збільшення рівня білірубіну, амінотрансфераз амінокислот, так можуть відображати різноманітні порушення у функціонуванні печінки. Наприклад, збільшення рівня білірубіну може свідчити про порушення обробки та виведення жовчних пігментів, що може бути спричинене хворобами печінки, такими як гепатит або жовчнокам’яна хвороба. Зміни у рівні амінотрансфераз амінокислот можуть свідчити про ураження гепатоцитів та загальний стан печінки. [3, с. 35].

Враховуючи ці біохімічні показники, разом з клінічними симптомами та іншими дослідженнями, лікар може оцінити функціональний стан печінки та встановити діагноз. Важливо пам’ятати, що ці показники можуть бути неспецифічними і можуть виявлятися в різних захворюваннях печінки, тому додаткові дослідження можуть бути необхідними для більш точної діагностики та оцінки стану печінки.

Активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові новонароджених може підвищуватися при різних ураженнях печінки. Деякі з найбільш поширених уражень, які можуть призводити до підвищеної активності АсАТ у новонароджених, включають:

1. Гепатит: Запальний процес в печінці, такий як вірусний гепатит, може призводити до пошкодження гепатоцитів і збільшення активності АсАТ.

2. Гострий жовчнокам’яний холецистит: Запалення жовчного міхура, яке виникає внаслідок блокування жовчних шляхів каменем, може спричинити ураження печінки та підвищену активність АсАТ.

3. Цироз печінки: При цирозі, що є хронічним ураженням печінки, гепатоцити погіршують свою функцію, що може впливати на активність АсАТ.

4. Інші ураження печінки: Включаються судинні порушення, травми печінки, отруєння ліками або токсинами, генетичні ураження тощо.

Таким чином, підвищена активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові новонароджених може бути ознакою ураження печінки. Проте, варто зазначити, що сама підвищена активність АсАТ не є специфічним показником конкретного захворювання печінки, а лише вказує на можливу дисфункцію органу. Для точної діагностики та визначення причин підвищеної активності АсАТ необхідно проводити додаткові клінічні огляди та дослідження, включаючи інші біохімічні та образотворчі методи. Лише комплексна оцінка клінічних симптомів, лабораторних показників і зображень може дати повну картину функціонального стану гепатобіліарної системи новонародженого.

Білково-жирове співвідношення молока матері: Різноманітність складу грудного молока може впливати на білково-жирове співвідношення. Недостатнє споживання білків може призвести до зниження рівня альбуміну та його зв’язувальної здатності.

Постнатальна гіпотрофія: Гіпотрофія, яка відбувається після народження, може спричинити зниження рівня білків, включаючи альбумін. Це може впливати на зв’язувальну здатність альбуміну.

Антибактеріальна терапія: Дитина або мати можуть отримувати антибактеріальну терапію, яка може впливати на рівень бактеріальної флори в кишечнику. Зміни в кишечній флорі можуть впливати на поглинання та метаболізм білків, включаючи альбумін.

Ці фактори можуть вплинути на рівень альбуміну та його зв’язувальну здатність, що може мати важливе значення для нормального функціонування організму новонародженого. Однак, для точного встановлення зв’язку між цими факторами і змінами у зв’язувальній здатності альбуміну необхідні додаткові дослідження та клінічні спостереження [4, с. 100].

Печінка є основним органом, в якому відбувається синтез холестерину. Приблизно 80% вільного холестерину у організмі знаходиться саме в печінці. Холестерин є жиророзчинною речовиною, яка виконує важливі функції в організмі, такі як утворення клітинних мембран, синтез гормонів (наприклад, стероїдних гормонів), участь у процесі травлення та перетворення вітаміну D.

# **1.2. Особливості функціонування гепатобіліарної системи у новонароджених**

Гепатобіліарна система бере участь у регуляції основних гомеостатичних функцій організму, а також в інактивації вірусів та їх токсинів при внутрішньоутробному інфікуванні новонароджених. Незважаючи на відому роль печінки у порушенні обмінно-метаболічних процесів, до теперішнього часу залишається невивченим її стан у дітей перинатального віку при антенатальній парагрипозній інфекції [28, с. 346].

Анатомо-фізіологічні особливості дітей раннього віку можуть впливати на функцію гепатобіліарної системи і призводити до зниження екскреторної (вивідної) функції.

У новонароджених і дітей раннього віку є деякі особливості, які впливають на роботу печінки та жовчовивідних шляхів. Наприклад, у недоношених дітей печінкові клітини можуть бути незрілими, що призводить до зниження функції печінки, включаючи знижену синтезу жовчних кислот та зменшену екскрецію жовчі.

Крім того, у дітей раннього віку жовчовивідні шляхи можуть бути менш розвинутими, а секреція жовчі може бути обмеженою. Це може призводити до затримки жовчі в печінці та підвищення рівня білірубіну в крові, що проявляється як жовтяниця.

Такі анатомо-фізіологічні особливості сприяють зниженню екскреторної функції гепатобіліарної системи у дітей раннього віку. Однак, з розвитком дитини ці функції поступово покращуються і набувають більшої ефективності.

Порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи може бути пов’язане з підвищеним вмістом білірубіну, що впливає на колоїдні властивості жовчі та підвищує її в’язкість.

Білірубін є продуктом розпаду гемоглобіну, який утворюється в печінці. При нормальному функціонуванні гепатобіліарної системи, білірубін виробляється, кон’югується з глюкуроновою кислотою і виводиться з жовчю у кишечник. Однак, при порушеннях цих процесів, рівень білірубіну в крові може збільшуватись.

Підвищений рівень білірубіну впливає на колоїдні властивості жовчі. Нормальна жовч містить розчинені жовчні кислоти, фосфоліпіди та інші компоненти, які допомагають утримувати жовч у розчиненому стані. Але коли рівень білірубіну підвищується, цей пігмент може впливати на розподіл жовчних кислот та інших речовин, змінюючи їх колоїдні властивості. Це може призводити до збільшення в’язкості жовчі.

Збільшена в’язкість жовчі може сприяти утворенню жовчних каменів і затримці жовчі в жовчних шляхах, що може спричиняти холецистит, жовчнокам’яну хворобу та інші захворювання гепатобіліарної системи.

Отже, підвищений рівень білірубіну може впливати на колоїдні властивості жовчі та підвищувати її в’язкість, що може бути одним з чинників порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи. Для нормальної роботи гепатобіліарної системи важливо забезпечити вільний відтік жовчі із печінки до кишечника. Підвищена в’язкість жовчі може спричинити утворення жовчних каменів, що можуть блокувати жовчні шляхи і порушити нормальний відтік жовчі.

Порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи можуть бути обумовлені різними причинами, включаючи вроджені аномалії, захворювання печінки, запальні процеси, інфекції, травми та інші фактори. Дитячий вік має свої особливості, такі як незавершений розвиток гепатобіліарної системи, менша резервна можливість печінки, вплив гормональних змін і інші фактори, які можуть сприяти зниженню екскреторної функції [32, с. 103].

Регуляцію внутрішніх процесів в організмі, включаючи функціонування різних органів і систем, здійснює вегетативна нервова система (ВНС). Вона відповідає за автоматичне управління роботою органів і тканин, не потребуючи свідомого контролю.

Вегетативна нервова система складається з двох головних відділів: симпатичного і парасимпатичного. Ці два відділи мають протилежні дії і зазвичай працюють у збалансованому співвідношенні, щоб забезпечити гармонійну регуляцію фізіологічних процесів.

У новонароджених і недоношених дітей переважання симпатичного відділу ВНС є фізіологічним явищем. Це пов’язано з незавершеним розвитком парасимпатичної системи, яка має більш вирішальну роль у регуляції спокою, харчування і травлення. Переважання симпатичного відділу може виявлятись у збільшеній активності симпатичних нервових вузлів і виражених симптомах, таких як підвищена м’язова тонус, збудженість, підвищена чутливість до зовнішніх подразників та інші.

З віком, парасимпатична система поступово зростає і збалансовує активність симпатичного відділу, що веде до зрівноваженого функціонування вегетативної нервової системи.

Враховуючи це переважання симпатичного відділу у недоношених та новонароджених дітей, можуть спостерігатись певні особливості їх фізіологічного стану та реакцій на зовнішні подразники. Ось деякі з них:

1. Збудженість та нервова роздратованість: Недоношені та новонароджені діти з переважанням симпатичного відділу нервової системи можуть бути більш збудженими, подразливими та реагувати на зовнішні подразники, такі як шум, світло або дотик, більш виразно.

2. Підвищений м’язовий тонус: Симпатичний відділ ВНС може сприяти підвищеному м’язовому тонусу у недоношених дітей. Це може проявлятися у вигляді гіпертонусу м’язів, різких рухів та підтяжки ніжок до живота.

3. Порушення сну та годування: Збалансована робота парасимпатичного відділу ВНС важлива для регуляції сну та годування. У недоношених та новонароджених дітей з переважанням симпатичного відділу можуть спостерігатись порушення сну, проблеми з прийомом їжі та недостатнє набирання ваги.

4. Підвищена чутливість до подразників: Переважання симпатичного відділу може зробити недоношених та новонароджених дітей більш чутливими до зовнішніх подразників, таких як зміни в температурі, звуки або світло. Вони можуть реагувати на ці подразники із збільшеним плачем або недовірливістю.

Переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи у новонароджених дітей є фізіологічним явищем. Це може впливати на їх фізіологічний стан, реакції на зовнішні подразники, сон та годування. Однак, з часом парасимпатична система розвивається, і баланс між симпатичним і парасимпатичним відділами нервової системи встановлюється.

Фізіологічне призначення жовчних шляхів полягає у виведенні жовчі у кишечник. У нормі протягом доби виділяється близько 1,5 л жовчі. За відсутності їжі в кишечнику жовч надходить туди у незначній кількості, періодично. Після прийому їжі, особливо м’яса, молока, яєчних жовтків, жовч виливається щедріше. Продукти перетравлення харчових речовин діють на стінки дванадцятипалої кишки, зокрема, на сфінктер Одді, що є у фатеровому соску, звідки виникає особливий рефлекс на жовчний міхур: завдяки цьому рефлексу жовчний міхур скорочується і спорожнюється; швидкість струму жовчі, що проходить по жовчних шляхах, та її кількість при цьому різко підвищуються. У печінці безперервно відбувається утворення жовчі, яка надходить у жовчний міхур, звідки під час травлення потрапляє до дванадцятипалої кишки. Жовчний міхур є додатковим резервуаром жовчі та може вміщувати від 30-70 до 200 мл жовчі. Жовч, кумулирующаяся у ньому, в 5-10 разів концентрованіше, ніж у печінці, тобто. вміст щільних елементів у міхуровій жовчі в середньому в 10 разів більше, ніж у жовчі печінкової. Жовч із повним правом можна назвати колоїдною рідиною [31, с. 128].

Регуляція виділення жовчі здійснюється вегетативною нервовою системою та гуморальними факторами – кишковими нейропептидами. Роздратування парасимпатичних нервів (блукаючий нерв) призводить до скорочення жовчного міхура і розслаблення сфінктера Одді - в результаті жовч починає виділятися в 12-палу кишку. Роздратування альфа-адренорецепторів стимулює моторну функцію позапечінкових жовчних проток, посилює їх спазм, подразнення бета-адренорецепторів (переважний тип) розслаблює жовчні шляхи. Стимуляція симпатичних нервових волокон викликає скорочення сфінктера Одді та знижує тонус стінок жовчного міхура – жовч не залишає жовчний міхур. У цей період жовчний міхур здійснює енергійні ритмічні та тонічні скорочення. Виходу жовчі сприяє скорочення стінок жовчного міхура та одночасне розслаблення сфінктера Одді. У фазу розслаблення міхура сфінктер закривається та виділення жовчі припиняється.

Холецистокінін – кишковий нейропептид – (панкреозимін) викликає скорочення жовчного міхура (великі дози гальмують його моторику), розслаблення сфінктера Одді та вихід жовчі у дванадцятипалу кишку. Гастрин, секретин, глюкагон також мають стимулюючу дію, але вона менш виражена, ніж у холецистокініну. Нейротензин, вазоінтестинальний поліпептид, енкефаліни, ангіотензин перешкоджають скороченню жовчного міхура.

Депонування великого обсягу жовчі у жовчному міхурі відзначається у кількох випадках: вночі, натщесерце, на фоні голоду, при атонії жовчному міхурі. Фізіологічна роль жовчі різноманітна і полягає в емульгації жирів, стимулюванні всмоктування тригліцеридів, формуванні хіломікронів і міцел, активізація ліпази, посиленні моторики в тонкому кишечнику, інактивації пепсину в дуоденум, санації кишкової флори, стимуляції пробелів в , стимуляції утворення та виведення жовчі, регуляції процесів жовчообміну, екскреції лікарських, токсичних речовин, отрут, стимуляції секреції слизу в кишечнику, нейтралізації соляної кислоти, пепсину, посилення всмоктування вітамінів А, Д, Е, К, підвищення перистальтики кишечника [30].

Гепатобіліарна система, до якої належать сама печінка, жовчні протоки та жовчний міхур, залучена до багатьох процесів життєдіяльності організму. Її ушкодження викликають серйозні порушення метаболізму, імунної відповіді, детоксикації та антимікробного захисту. Враховуючи, що саме у печінці безперервно відбувається утворення жовчі, узгоджена взаємодія структур печінки та жовчних шляхів зумовлює загальні підходи до діагностики та терапії гепатобіліарної патології.

Термін «печінка» походить від слова «пекти», т.к. печінка має найвищу температуру з усіх органів. Це з тим, що у печінки на одиницю маси відбувається найбільше утворення енергії. До 20% маси печінкової клітини займають мітохондрії – «силові станції» клітини, які безперервно утворюють АТФ, що розподіляється по всьому організму. Загальновідоме визначення «печінка – головний фільтр нашого організму», виправдане та змістовно.

Основними функціями печінки є такі:

- додаткова переробка ряду харчових речовин, що надходять в печінку з кишечника;

- бере участь у всіх найважливіших біохімічних процесах, пов’язаних з проміжним обміном в організмі;

- печінка доповнює гемолітичну функцію селезінки та інших відділів ретикулоендотеліального апарату (частиною якого є купферівські клітини) та завершує її у вигляді жовчовиділення [29, с. 847].

Знешкодження речовин у печінці полягає в їхній хімічній модифікації, яка зазвичай включає дві фази:

У першій фазі речовина піддається окисленню (від’єднання електронів), відновленню (приєднанню електронів) або гідролізу (розкладання при взаємодії з водою).

У другій фазі до новостворених активних хімічних груп приєднується будь-яка речовина.

Такі реакції називаються реакціями кон’югації, а процес приєднання - кон’югуванням. Як правило, як речовини, що приєднуються, виступають глюкуронова кислота, сірчана кислота, гліцин, глутамін, ацетилат. У всіх реакціях, спрямованих на знешкодження (у тому числі і при окисленні алкоголю), використовуються кофермент NADP (НАДФ, нікотинамід-аденіндинуклеотид фосфат) та молекулярний кисень. Ключовими видами реакцій, спрямованих на знешкодження/інактивацію, є гідроксилювання (приєднання OH-групи), епоксидування (приєднання одного атома кисню одночасно до двох сусідніх атомів вуглецю у вуглеводневому ланцюжку), сульфоокислення (приєднання кисню до атома сірки CH3-групи на водень), та відновлення нітросполук (заміна атомів кисню із зв’язку з азотом на водень) [26, с. 3448].

Патологія печінки не вірусної етіології та біліарної системи діагностується у дітей різного віку. Найбільший пік захворюваності на дисфункціональні розлади жовчовидільної системи припадає на шкільний вік, коли змінюється режим і раціон харчування, збільшуються психоемоційні та фізичні навантаження, відбуваються фізіологічні процеси росту та перебудови гормональної системи організму. У цей період педіатрами та лікарями загальної практики діагностуються так звані дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВП), рідше виявляються холецистити та холецистохолангіти. Після впровадження в діагностичну практику УЗД стали частими у дітей такі стани, як ДЖВП, реактивні гепатити, реактивні панкреатити тощо. зміни, що найчастіше не супроводжуються типовою клінічною картиною запалення [25, с. 39].

Для хвороб гепатобіліарної системи характерні специфічні та неспецифічні, об’єктивні та необ’єктивні прояви. Наприклад, слабкість та підвищена стомлюваність, пов’язані з інтоксикацією, коли печінка не виконує свою дезінтоксикаційну функцію. При порушенні прохідності жовчовивідних шляхів відбувається зворотне всмоктування із жовчі її компонентів, що також призводить до інтоксикації. Слабкість та підвищена стомлюваність при хворобі печінки виникають ще через порушення білкового, вуглеводного, вітамінного обміну [24].

Найбільш специфічними симптомами хвороб гепатобіліарного тракту є:

- порушення травлення (диспепсія);

- абдомінальний біль;

- гіпертермія при загостренні;

- зміна кольору шкірних покривів (ксантоми, судинні зірочки, порушення пігментації, жовтяниця);

- асцит;

- розширення вен на животі;

- печінковий запах з рота (запах ацетону).

Холестатичні хвороби печінки відрізняються великою різноманітністю та поділяються за механізмом формування (табл. 1.1).

У неонатальному та ранньому віці синдром холестазу вимагає виключення, насамперед позапечінкової атрезії жовчних шляхів (для проведення портоентеростомії оптимально встановити діагноз до 3-місячного віку) та метаболічних хвороб, оскільки зволікання призводить до швидкого розвитку печінкової недостатності, коагулопатії, сепсису. У більш старшому віці потрібно виключення вродженої гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних шляхів (синдром Алажілля і несиндромальної дуктулярної гіпоплазії), хвороби Каролі, порушення екскреції жовчних кислот - прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу 1, 2, 3-го типів і різних -1-антитрипсинової недостатності, галактоземії, тирозинемії 1-го типу, фруктоземії, інших аміноацидопатій) [23].

Таблиця 1.1. Класифікація холестатичних захворювань печінки у дітей за механізмом формування

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Обструктивні  | Інфекційні | Токсичні | Вроджені порушення метаболізму | Ендокрінопатії |
| • Біліарна атрезія.• Кісти жовчних проток, у тому числі хвороба Каролі.• Гіпоплазія загальної жовчної протоки.• Синдром Алажілля.• Склерозуючий холангіт.• Природжений фіброз печінки.• Жовчнокам’яна хвороба та сладж-синдром | * Вірусна етіологія: HAV, HBV, HCV, CMV, викликані вірусами Коксакі, герпесу, краснухи, Епштейна-Барр.
* Бактеріальна етіологія: сепсис, сифіліс
 | * лікарське ураження печінки.
* тривале парентеральне харчування
 | • Дефіцит а-1-антитрипсину.• Галактоземія.• Непереносимість фруктози.• Муковісцидоз.• Тирозинемія.• Хвороба Німана-Піка.• Хвороба Гоше.• Глікогеноз.• Синдром Хантера.• Хвороба Вільсона - Коновалова.• Мітохондріальна недостатність • | Гіпотиреоз. • Пангіпопі-туїтаризм |

Ефективність лікування багатьох захворювань печінки залежить від термінів його початку, у зв’язку з чим особливої значущості набуває проблема ранньої діагностики. Знання та вміння лікаря-педіатра провести правильний диференціальний діагноз знижує ймовірність розвитку гострої та печінкової недостатності, що дозволяє вчасно визначити тактику ведення хворого. У зв’язку з цим особливої значущості набуває дотримання чітких алгоритмів при диференціальній діагностиці синдрому гіпербілірубінемії [22, с. 765].

Діагностика захворювань гепатобіліарної системи у дітей, так само як і у дорослих, включає активне звернення пацієнтів до лікаря з характерними скаргами та пасивне виявлення захворювань при диспансеризації або обстеженні з приводу інших патологій, оскільки деякі нозологічні форми ураження печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура мають латентний характер. У зв’язку з цим підходи до діагностики гепатобіліарної патології при активному та пасивному виявленні мають низку відмінних рис.

У разі жовчнокам’яної хвороби поява болю може провокуватися тряскою їздою або різкими рухами, що призводять до переміщення каменів. У таких випадках розвиваються напади жовчної коліки -інтенсивного спастичного болю, при якому пацієнт метається в безрезультатних спробах знайти полегшуюче становище. Дозвіл спазмів сприяє місцеве застосування тепла та введення спазмолітиків [21, с. 213].

При нападі жовчної коліки характерна поява «відбитого, іррадіюючого» болю в правій половині грудної клітки, правому плечі, правій лопатці. Також для хвороб жовчовидільної системи характерні такі симптоми як здуття живота, надмірне виділення газів, гіркота у роті. Також як біль, ці прояви, як правило, мають тісний зв’язок із вживанням жирної їжі, копченостей. Надмірне утворення газів відбувається внаслідок недостатнього надходження жовчі в момент травлення, адже в нормі жовч виконує роль піногасника і перешкоджає накопиченню газів у кишечнику. Гіркота в роті вранці з’являється через порушення рухової активності травного тракту та «зворотного закидання» жовчі з 12-палої кишки в стравохід і порожнину рота, чому сприяє горизонтальне положення тіла в нічний час [20].

Програма діагностики захворювань гепатобіліарної системи включає:

а. програму мінімум (початкові дослідження):

1. Загальний аналіз крові, включаючи визначення тромбоцитів.

2. Біохімія печінки: білірубін загальний та прямий, АлТ, АсТ,

3. УЗД печінки, жовчних шляхів та селезінки (можливо з доплерографією)

б. програму максимум (уточнюючі методи дослідження):

4. холецистографія, холангіографія

5. комп’ютерна томографія органів черевної порожнини, МРТ

6. ІФА-діагностика специфічних антигенів та антитіл у крові:

 HBsAg (поверхневий антиген вірусу гепатиту В); HBeAg (внутрішній антиген вірусу гепатиту В); HBcAg (ядерний антиген вірусу гепатиту В)

- Анти-НВs (антитіла до поверхневого вірусу гепатиту В); анти-НВс IgM та IgG (антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В); анти-НВе (антитіла до внутрішнього антигену вірусу гепатиту В); D-Ag (антиген вірусу гепатиту D – дельта-інфекції); анти-D IgМ та IgG (антитіла до вірусу гепатиту D); анти-НСV IgM та IgG (антитіла до вірусу гепатиту С); анти-НАV IgМ та IgG (антитіла до вірусу гепатиту А); анти-НЕV IgМ та IgG (антитіла до вірусу гепатиту Е)

7. ПЛР-діагностика (кров):

- ДНК HBV (кількісне визначення рівня ДНК вірусу гепатиту В)

- РНК HDV (кількісне визначення рівня РНК вірусу гепатиту дельта)

- РНК HCV (кількісне визначення РНК вірусу гепатиту С)

8. Біопсія (пункція) печінки з морфологічним дослідженням (за показаннями з метою діагностики цирозу печінки, онкозахворювання) [18].

Таким чином, основними клінічними проявами порушень функціонального стану гепатобіліарної системи у новонароджених можуть бути:

Жовтяниця: Найбільш поширеним клінічним проявом порушення функції печінки у новонароджених є жовтяниця. Це забарвлення шкіри, слизових оболонок та очей у жовті тони, яке виникає через збільшення рівня білірубіну в крові.

Порушення травлення та набору ваги: Деякі діти з порушенням функції гепатобіліарної системи можуть мати проблеми зі засвоєнням та перетравленням поживних речовин, що може призвести до недостатнього набору ваги або навіть недохронічної худоби.

Порушення функції згортання крові: Гепатобіліарна система впливає на синтез факторів згортання крові. Тому діти з порушенням функції печінки можуть мати збільшену схильність до кровотечі та погіршену здатність зупиняти кровотечу.

Порушення метаболізму лікарських препаратів: Функціональне ураження гепатобіліарної системи може призвести до порушення метаболізму лікарських препаратів у дітей. Це може впливати на ефективність лікування та безпеку використання лікарських засобів.

Збільшення рівня холестерину та тригліцеридів: Печінка відповідає за обробку та метаболізм жирових речовин. У разі порушення функції печінки може спостерігатись збільшення рівня холестерину та тригліцеридів у крові дитини.

Важливо зауважити, що клінічні прояви порушень функціонального стану гепатобіліарної системи можуть бути різними в залежності від характеру та ступеня ураження. Деякі діти можуть мати тільки легкі симптоми або бути безсимптомними, тоді як інші можуть виявляти більш виражені клінічні прояви, такі як загальна слабкість, запаморочення, втрата апетиту, нудота, блювота, сповільнення росту та розвитку, печінкова недостатність тощо.

# **Розділ 2. Матеріали та методи.**

# **2.1. Характеристика новонароджених та дизайн дослідження**

Дослідження виконане на клінічній базі Перинатального центру м. Києва.

Під наглядом перебували 50 новонароджених віком від 0 до 58 днів із синдромом гіпербілірубінемії. Пацієнти були поділені на 2 групи. В основну групу було включено 28 дітей із «прямою» гіпербілірубінемією. Групу порівняння склали 22 дитини з «непрямою» гіпербілірубінемією. Критерієм прямої гіпербілірубінемії було перевищення рівня кон’югованого (прямого) білірубіну понад 15% від рівня загального.

Проводився аналіз даних анамнезу життя, у тому числі особливості перебігу вагітності у матерів пацієнтів, антропометричні дані при народженні дітей, клінічні прояви дебюту захворювань та терміни їх виникнення Виконували лабораторні обстеження: загальний аналіз крові, сечі, визначення гематокриту, амілази, ліпази крові, діастази сечі, білірубіну, загального білка, лейкоцитарної формули.

Оцінювали результати додаткових лабораторних та інструментальних досліджень: загальний аналіз крові, сечі, білірубін загальний, білірубін прямий, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ).

# **2.2. Методи визначення біохімічних показників**

Враховували основні клінічні симптоми гіпербілірубінемії, з лабораторних показників пригоспіталізації та в процесі лікування визначали загальний аналіз крові, сечі, білірубін загальний, білірубін прямий, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ).

Біохімічні дослідження білірубіну загального, білірубіну прямого, АЛТ, АСТ проводились на автоматичному біохімічному аналізаторі Accent 300 – з прямою фотометрією підлогового виконання польського виробництва (рис. 2.1).

Автоматичний біохімічний аналізатор Accent 300 є приладом польського виробництва, який використовує пряму фотометрію для вимірювання біохімічних показників. Основним призначенням аналізатора є визначення концентрації різних хімічних речовин у сироватці крові, сечі або інших біологічних рідинах.



Рис. 2.1. Автоматичний біохімічний аналізатор Accent 300

**Визначення кількості загального та прямого білірубіну в сироватці крові «Білірубін СпЛ»**

Принцип методу:

Білірубін перетворюється у кольоровий комплекс азобілірубіну під впливом діазотованої сульфанілової кислоти у кислому середовищі. З двох фракцій, представлених у сироватці крові, білірубін перетворюється у кольоровий комплекс азобілірубіну під впливом діазотованої сульфанілової кислоти у кислому середовищі. У результаті цього процесу утворюється інтенсивний рожево-фіолетовий колір. Кількість кольорового комплексу формується пропорційно до концентрації загального та прямого білірубіну у зразку.

Метод визначення загального та прямого білірубіну в сироватці крові «Білірубін СпЛ» є колориметричним методом, який дозволяє виміряти концентрацію цих показників. Він базується на реакції між білірубіном і діазотованою сульфаніловою кислотою, що призводить до утворення кольорового комплексу.

Для визначення кількості загального та прямого білірубіну за допомогою методу «Білірубін СпЛ» зазвичай використовуються спеціальні хімічні реактиви та біохімічний аналізатор. Зразок сироватки або плазми крові змішується з реактивом, і утворений кольоровий комплекс азобілірубіну вимірюється спектрофотометром. За допомогою калібрувальних стандартів встановлюється відповідність між інтенсивністю кольору і концентрацією білірубіну в зразку.

Отримані результати вимірювань дозволяють оцінити концентрацію загального та прямого білірубіну в сироватці крові. Ці дані можуть бути використані для діагностики та моніторингу захворювань печінки, жовтяниці та інших станів, пов’язаних з порушеннями обміну білірубіну.

Дані про концентрацію загального та прямого білірубіну, отримані за допомогою методу «Білірубін СпЛ», можуть бути важливими для діагностики та моніторингу різних захворювань, особливо пов’язаних з порушеннями обміну білірубіну та функцією печінки.

Підвищена концентрація загального білірубіну може свідчити про різні стани, такі як гепатит, цироз печінки, жовтяниця новонароджених, гемолітична анемія та інші. Зменшення концентрації прямого білірубіну може бути пов’язане з проблемами з жовчотворенням, блокуванням жовчних шляхів або іншими печінковими порушеннями.

Аналіз результатів визначення білірубіну дозволяє отримати важливі дані щодо функціонального стану гепатобіліарної системи та оцінити ризик розвитку ускладнень. Враховуючи інші клінічні симптоми та дані обстежень, лікар може зробити правильний діагноз і призначити необхідне лікування.

Клінічне значення:

Білірубін є продуктом розпаду гемоглобіну, який утворюється при руйнуванні старих еритроцитів в організмі. Після утворення в селезінці, білірубін транспортується до печінки, де він зв’язується з глюкуроновою кислотою у процесі кон’югації. Кон’югований білірубін (прямий білірубін) видаляється з печінки до кишечнику через жовчні протоки, де він претерпує подальшу обробку бактеріальними ферментами. У кишечнику прямий білірубін перетворюється на непрямий білірубін, який знову зв’язується з глюкуроновою кислотою, утворюючи кон’югований білірубін. Частина кон’югованого білірубіну може бути розщеплена бактеріальними ферментами у кишечнику, утворюючи уробіліноген, який видається з калом або реабсорбується назад у кровообіг.

Таким чином, функція гепатобіліарної системи полягає у перетворенні та екскреції білірубіну, забезпечуючи його видалення з організму через жовчні шляхи та кишечник. Порушення цих процесів можуть призвести до збільшення рівня білірубіну в крові, що може мати клінічні прояви, такі як жовтяниця.

**Визначення концентрації аспартатамінотрансферази в сироватці або плазмі крові «АСТ СпЛ»**

Принцип методу:

Для визначення концентрації аспартатамінотрансферази (АСТ) в сироватці або плазмі крові використовується метод Райтмана-Френкеля. Цей метод базується на реакції переамінування L-аспартата з утворенням пірувату за участю аспартатамінотрансферази в присутності а-кетоглютарату.



Процедура вимірювання включає додавання зразка сироватки крові до реакційної суміші, яка містить L-аспартат, а-кетоглютарат та динітрофенілгідрозин (сполуку, що утворює забарвлену продукт під дією ферменту). Аспартатамінотрансфераза взаємодіє з L-аспартатом, що призводить до утворення пірувату. Під час цієї реакції забарвлений продукт утворюється внаслідок реакції з динітрофенілгідрозином. Інтенсивність кольорової реакції вимірюється спектрофотометрично, що дозволяє визначити концентрацію АСТ в зразку крові.

Клінічне значення:

Аспартатамінотрансфераза (АСТ) є ферментом, який бере участь у метаболізмі амінокислот у клітині. Вона є одним з ключових ферментів, які забезпечують обмін амінокислот, зокрема амінотрансферування аспартату.

АСТ присутня в різних тканинах організму, але найвища активність спостерігається в тканинах серця, печінки, м’язів скелета, нирок і нервової системи. Це означає, що вимірювання рівня АСТ в сироватці або плазмі крові може використовуватися для оцінки функції цих органів.

Значення рівня АСТ в крові може змінюватися при різних патологічних станах. Наприклад, підвищений рівень АСТ може свідчити про ураження серця, наприклад, інфаркт міокарда. Також підвищені рівні АСТ спостерігаються при ураженні печінки, таких як гепатит або цироз.

**Визначення активності аланінамінотрансферази в сироватці або плазмі крові «АЛТ-кін. СпЛ»**

Принцип методу:

Принцип методу визначення активності АЛТ полягає в переамінуванні аланіну з утворенням альфа-кетоглютарату. У цій реакції піруват, утворений з аланіну, здійснює перетворення в лактат за участю ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ) та коферменту НАДН2.



Метод визначення активності АЛТ є одним з основних компонентів біохімічного аналізу крові і використовується для оцінки функції печінки, зокрема виявлення печінкових захворювань, таких як гепатит, цироз або жирова дистрофія. Підвищена активність АЛТ в крові може свідчити про пошкодження клітин печінки, оскільки цей фермент є преимовірно локалізованим у печінці.

Проте, варто зазначити, що підвищена активність АЛТ не є специфічним показником для печінкових захворювань і може спостерігатись також при інших умовах, таких як ураження м’язів скелета, серця або під дією деяких лікарських препаратів.

Клінічне значення:

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) є ферментом, який бере участь у метаболізмі амінокислот, зокрема амінотрансферуванні аланіну. Визначення активності АЛТ в сироватці крові використовується для оцінки функції печінки та виявлення можливих патологічних змін.

# **2.3. Методи статистичної обробки даних**

Статистичну обробку отриманих даних проводили відповідно до правил варіаційної статистики. Обчислювали середнє значення величин (М), помилки середнього (m). Достовірність відмінностей (р) між показниками визначали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при р < 0,05.

# **Розділ 3. Результати дослідження**

Дослідження виконане на клінічній базі Перинатального центру м. Києва. Під наглядом перебували 50 новонароджених віком від 0 до 58 днів із синдромом гіпербілірубінемії. Пацієнти були поділені на 2 групи. Першу групу склали 22 дитини з «непрямою» гіпербілірубінемією. В другу групу було включено 28 дітей із «прямою» гіпербілірубінемією. Критерієм прямої гіпербілірубінемії було перевищення рівня кон’югованого (прямого) білірубіну понад 15%.

Визначення вмісту загального білірубіну, зв'язаного та непрямого білірубіну в сироватці крові провели на аналізаторі Accent 300 (Польша) за допомогою тест-систем: Total bilirubin Reagent Set., High Technology inc., (США).

Провели визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі на Accent 300 (Польша) за допомогою тест-систем: Aspartate Aminotransferase Reagent Set., High Technology inc., (USA) та Alanine Aminotransferase (ALT/GPT), (Іспанія);

Для вимірювання активності АлАТ та АсАТ, аналізатор Accent 300 використовує методи кінетичного вимірювання. Ці ферменти присутні в клітинах печінки та інших тканинах, і їх активність може бути індикатором пошкодження цих органів.

У табл. 3.1 наведені дані результатів комплексного обстеження новонароджених з «непрямою» гіпербілірубінемією (n=22).

*Таблиця 3.1.*

**Вміст білірубіну в сироватці венозної крові новонароджених з «непрямою» гіпербілірубінемією**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Діти з «непрямою» гіпербілірубінемією (n=22) |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 5,0-21,0 | 25,4±1,67 |
| Непрямий білірубін, мкмоль/л | 6,3-15,4 | 23,3±1,66 |
| Прямий білірубін, мкмоль/л | 2,2-5,13 | 2,27±0,11 |

З табл. 3.1 видно, що загальний білірубін: значення у дітей з гіпербілірубінемією (середнє значення 25,4 мкмоль/л) перевищує верхню межу референтного діапазону (5,0-21,0 мкмоль/л).

Непрямий білірубін: значення у дітей з гіпербілірубінемією (середнє значення 23,3 мкмоль/л) перевищує верхню межу референтного діапазону (6,3-15,4 мкмоль/л).

Прямий білірубін: значення у дітей з гіпербілірубінемією (середнє значення 2,27 мкмоль/л) знаходиться в межах референтних значень (2,2-5,13 мкмоль/л).

Отже, у дітей з «непрямою» гіпербілірубінемією спостерігається підвищений рівень загального білірубіну та непрямого білірубіну, проте рівень прямого білірубіну залишається в межах норми.

У табл. 3.2 наведені дані результатів показників активністі ферментних систем печінки у новонароджених з «непрямою» гіпербілірубінемією (n=22).

*Таблиця 3.2.*

**Активність ферментних систем печінки (Од/л) у новонароджених з «непрямою» гіпербілірубінемією**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Діти з «непрямою» гіпербілірубінемією (n=22) |
| АлАТ, Од/л | 13,0-43,0 | 16,7±2,10 |
| АсАТ, Од/л | 25,0-75,0 | 24,6±2,18 |

З табл. 3.2 видно, що активність ферменту АлАТ (аланінамінотрансферази) знаходиться в межах референтних значень (13,0-43,0 Од/л) і становить середнє значення 16,7 Од/л. Активність ферменту АсАТ (аспартатамінотрансферази) також знаходиться в межах референтних значень (25,0-75,0 Од/л) і має середнє значення 24,6 Од/л.

Отже, біохімічні показники активності ферментних систем печінки у новонароджених з «непрямою» гіпербілірубінемією перебувають у межах референтних значень, що свідчить про нормальну функцію печінки в цій групі дітей.

У табл. 3.3 наведені дані результатів комплексного обстеження новонароджених з «прямою» гіпербілірубінемією (n=28).

*Таблиця 3.3.*

**Вміст білірубіну в сироватці венозної крові новонароджених з «прямою» гіпербілірубінемією**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Діти з «прямою» гіпербілірубінемією (n=28) |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 5,0-21,0 | 31,3±1,36 |
| Непрямий білірубін, мкмоль/л | 6,3-15,4 | 28,6±1,39 |
| Прямий білірубін, мкмль/л | 2,2-5,13 | 2,6±0,11 |

З табл. 3.3 видно, що загальний білірубін: значення у дітей з гіпербілірубінемією (середнє значення 31,3 мкмоль/л) перевищує верхню межу референтного діапазону (5,0-21,0 мкмоль/л).

Непрямий білірубін: значення у дітей з гіпербілірубінемією (середнє значення 28,6 мкмоль/л) перевищує верхню межу референтного діапазону (6,3-15,4 мкмоль/л).

Прямий білірубін: значення у дітей з гіпербілірубінемією (середнє значення 2,6 мкмоль/л) знаходиться в межах референтних значень (2,2-5,13 мкмоль/л).

Це підтверджує наявність порушень у метаболізмі білірубіну у дітей з «прямою» гіпербілірубінемією, зокрема збільшення загального білірубіну та непрямого білірубіну.

Отримані результати свідчать про наявність порушень у метаболізмі білірубіну у дітей з «прямою» гіпербілірубінемією. Значення непрямого білірубіну є вищим за норму, що може вказувати на проблеми з кон'югацією та виведенням білірубіну. У той же час, рівень прямого білірубіну знаходиться в межах норми, що може означати, що функція кон'югації білірубіну залишається відносно незмінною. Отримані дані вказують на необхідність подальшого дослідження та медичного спостереження дітей з «прямою» гіпербілірубінемією для виявлення можливих причин та призначення відповідного лікування.

У табл. 3.4 наведені дані результатів показників активністі ферментних систем печінки у новонароджених з «прямою» гіпербілірубінемією (n=28).

З табл. 3.4 видно, що активність ферменту АлАТ (аланінамінотрансферази) знаходиться в межах референтних значень (13,0-43,0 Од/л) і становить середнє значення 14,8 Од/л.

*Таблиця 3.4.*

**Активність ферментних систем печінки (Од/л) у новонароджених з «прямою» гіпербілірубінемією**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Діти із «прямою» гіпербілірубінемією (n=28) |
| АлАТ, Од/л | 13,0-43,0 | 14,8±1,41 |
| АсАТ, Од/л | 25,0-75,0 | 28,7±1,29 |

Активність ферменту АсАТ (аспартатамінотрансферази) також знаходиться в межах референтних значень (25,0-75,0 Од/л) і має середнє значення 28,7 Од/л.

Отже, біохімічні показники активності ферментних систем печінки у новонароджених з «прямою» гіпербілірубінемією перебувають у межах референтних значень, що свідчить про нормальну функцію печінки в цій групі дітей.

Встановлено, що у дітей в другій групі порівняно з першою групою у сироватці крові підвищувалася концентрація загального та непрямого білірубіну, що можна пояснити впливом гіпоксії та ендотоксемії на їхню гепатобіліарну систему.

Ці дані свідчать про відмінності у рівні загального білірубіну та непрямого білірубіну у дітей з різними типами гіпербілірубінемії.

Таким чином, результати аналізу показують, що активність ферментних систем печінки у новонароджених з «непрямою» гіпербілірубінемією і «прямою» гіпербілірубінемією знаходиться в межах референтних значень. Жоден з вимірюваних показників не виходить за межі норми у обох групах. Втім, варто звернути увагу на деякі різниці в середніх значеннях активності ферментів між групами, що може вказувати на деякі відмінності у функціонуванні печінки у цих двох групах новонароджених.

Слід зазначити, що виявлене нами підвищення вмісту загального та непрямого білірубіну в венозній крові у новонароджених може бути пов’язане: 1) з гіперпродукцією білірубіну; 2) з порушенням кон’югації білірубіну; 3) із збільшенням реабсорбції білірубіну в кишечнику. При цьому не можна виключати значення внутрішньоутробної інфекції у підвищенні концентрації білірубіну в результаті посилення гемолізу під впливом антенатальної гіпоксії та ендотоксемії.

Таким чином, у дітей з гіпербілірубінемією спостерігається підвищення рівня загального білірубіну та непрямого білірубіну, що свідчить про порушення обміну білірубіну у печінці. Активність ферментних систем печінки, таких як АлАТ, АсАТ, залишається в межах референтних значень або має незначне збільшення, що може вказувати на збережену функціональну активність печінки.

Ці дані свідчать про наявність дисфункції печінки, пов’язаної з неправильним обробленням білірубіну, але не вказують на загрозу серйозних уражень печінки у досліджуваних групах новонароджених.

**Висновки**

1. У дітей з «непрямою» гіпербілірубінемією спостерігається підвищений рівень загального білірубіну та непрямого білірубіну, проте рівень прямого білірубіну залишається в межах норми. У дітей з «прямою» гіпербілірубінемією результати свідчать про наявність порушень у метаболізмі білірубіну.
2. Показники активності ферментних систем (аспертатамінотрансферази та аланіламінотрансферази), які характеризують функціональний стан печінки, у новонароджених дітей з «непрямою» та «прямою» гіпербілірубінемією перебувають у межах референтних значень, що свідчить про нормальну функцію печінки в цій групі дітей.

**Список використаної літератури**

1. Бабінець Л.С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного ґенезу після холецистектомії / Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук // *Вісник клубу панкреатологів*. 2014.№ 3 (24). С. 4-8.
2. Березенко В.С, Михайлюк Х.З, Диба М.Б, Ткалик О.М. Причини розвитку, діагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2014. 4. С. 60-70.
3. Волосівська Ю.М., Годованець Ю.Д. Функціональний стан гепатобіліарної системи в новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології. 2017. с. 35-38.
4. Зв’ягинцева Т.Д. ПХЕС: дисфункция сфинктера Одди / Т. Д. Зв’ягинцева, И. И. Шаргород // *Ліки України*. 2012.№ 2 (148). С. 100-106.
5. Недельська С. М Захворювання гепатобіліарної системи та підшлункової залози у дітей навчальний посібник для студентів 6 курсу медичного факультету,лікарів-інтернів, педіатрів,сімейних лікарів / Недельська С. М, В. І. Мазур, Т. Є. Шумна. Запоріжжя: [ЗДМУ], 2017. 113 с.
6. Проценко О.С., Сорокіна І.В., Шерстюк С.О., Ремнева Н.О. Морфометричні зміни гепатоцитів плодів іновонароджених, народжених від матерів з цукровим діабетом.*Свiт медицини та бiологiї*. 2015. Т. 11. № 1 (48). С. 148-151.
7. Соломенцева Т.А. Рекомендації Об’єднаної європейської гастроентерологічної асоціації з діагностики та лікування хронічного панкреатиту / Т. А. Соломенцева // *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 3. С. 78-93.
8. Степанов Ю. М. Хронічний панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг / Ю. М. Степанов, Н. Г. Заіченко // *Запорізький медичний журнал*. 2012. № 1 (70). С. 46-50.
9. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013. http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59\_2\_2013.pdf.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит : наказ МОЗ України від 10.09.2014 № 638. К., 2014.34 с.
11. Христич Т.Н. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит / Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3.С. 20-28.
12. Шадрін О.Г., Шутова О.В. Оптимізація терапії патології гепатобіліарної системи у дітей.*Сучасна педіатрія*. 2018. - № 3. - С. 112-118.
13. Шадрін О.Г., Ленченко А.В., Чернега Н.Ф., Тарасюк Б.А. Особливості функціонального стану гепатобіліарної системи в дітей із пролонгованою кон’югаційною жовтяницею.*Здоров'я дитини*. 2013. 5 (48) С. 35-38
14. Шутова О.В. Особливості фармакотерапії захворювань печінки в дитячому віці. *Практикуючий лікар*. 2015. Т. 4. № 2 (14). С. 44-50.
15. Byelyayeva N. V. Treatment of chronic biliary pancreatitis in patients with obesity / N. V. Byelyayeva // *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No. 1. P. 66-68.
16. Di Magno E. P. Chronic pancreatitis: land mark papers, management decisions, and future / E. P. Di Magno, M. J. Di Magno // *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No. 5. P. 641-650.
17. Guicciardi M. E. et al. Cellular inhibitor of apoptosis (cIAP)-mediated ubiquitination of phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 (PACS-2) negatively regulates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) cytotoxicity //*PloS one*. 2014. Т. 9. №. 3. Р. 91-94.
18. Guicciardi M. E. et al. Apoptosis and necrosis in the liver //*Comprehensive Physiology* . 2013. Р. 45-57.
19. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012-2015. 2017. 12 (1). Р. 69-71.
20. Imm N. Gall stones and cholecystitis / N. Imm. [Electronic resource]. 2016. Р. 45-50.
21. Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis / L. Babinets, K. Kytsai, Yu. Kotsaba [et al.] // *Wiedomosti Lekarskie*. 2017 No. 2 (1). Р. 213-216.
22. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R. F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance //*Gastroenterology*. 2014. Т . 147. №. 4. С. 765-783.
23. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J. Global, regional, andnational causes of under-5 mortalityin 2000-2015: anupdated systematic analysis with implications forthe Sustainable Development Goals. 2016. 16. Р. 130-137.
24. Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: apersistent challenge. 2015. 187 (5). Р. 335-343.
25. Machicadoetal J. D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis / J. D. Machicadoetal // *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 39-45.
26. Nikoletopoulou V. et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy //*Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*.Molecular Cell Research. 2013. Т . 1833. №. 12. Р. 3448-3459.
27. He G. W. et al. PGAM5-mediated programmed necrosis of hepatocytes drives acute liver injury //*Gut*. 2016. 5.Р. 121-147.
28. Rodriguesetal E. Clube Portugues do pancreas recommendations for chronic pancreatitis: Etiology, natural history, and diagnosis (Part 1) / E. Rodriguesetal // *Portugese Journal of Gastroenterology*. 2019. No. 26. P. 346-355.
29. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, A. M. Drewes, B. Lindkvist [et al.] // *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No. 8. P. 847-854.
30. Turumin J. L. Postcholecystectomy syndrome, or condition after cholecystectomy (gallblader removal) [Electronic resource] / J. L. Turumin. Access mode : <http://www.drturumin.com>.
31. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis //*Cell death & disease*. 2014. Т . 5. №. 1. – С. 996.
32. Fang X, Wei X. Assessment of adjuvantade metionine therapy for bilirubin metabolism and target organ function of neonatal jaundice Journal of Hainan *Medical University.* 2017. 23 (22) Р. 103-106.