

BIOCHEMICAL CHANGES IN HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORNS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICAL SYMPTOMATICS (literature review)

G.D.Abdullaeva¹ 

1. Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
*IJSP***Correspondence**Abdullaeva Gulazzam
Dilshodbekovna, *Andijan state
medical institute, Andijan,
Uzbekistan.*e-mail: gulazzam90@gmail.comReceived: 04 September 2024
Revised: 14 September 2024
Accepted: 23 September 2024
Published: 30 September 2024Funding source for publication:
Andijan state medical institute and
I-EDU GROUP LLC.**Publisher's Note:** IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.**Copyright:** © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY-NC-ND) license ([https://
creativecommons.org/licenses/by-
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).**Abstract.**

Complex pathophysiological changes in the maternal-placental, fetal-infant system are reflected in a number of diseases of the perinatal period, in particular, this concerns hemolytic disease of the newborn. This review article presents modern literature data on biochemical changes in hemolytic disease of the newborn and its relationship with clinical symptoms. Based on an in-depth analysis of the literature on the identification of risk factors and the mechanism of formation of the pathological process due to incompatibility of the fetus and mother by erythrocyte antigens: the Rhesus system, ABO or more rare factors with subsequent immunological conflict, objective early methods of diagnosing hemolytic disease of the newborn, it can be concluded that, to date, have not been finally resolved, a comprehensive study is required of background conditions that provoke the development of complications even with relatively low rates of hyperbilirubinemia, in particular, dyselectrolytemia and immaturity, which can be the basis for our further research.

Key words: newborns, hemolytic disease of the newborn, trace elements, clinical picture.

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением здравоохранения Республике Узбекистан, закрепленных в основополагающих правительственных документах и программах реформирования системы здравоохранения. Года семьи, Года женщины, Года «Матери и ребенка», программе формирования здорового поколения. В частности, такие программы, как «За здоровое поколение», «Здоровая мать и здоровый ребенок», Постановление Президента Республики Узбекистан от 08.11.2019 № ПП-4513 «О дальнейшем расширении сферы повышения качества Ярким примером этого является медицинское обслуживание женщин, беременных женщин и детей. [1, 4].

Сложные патофизиологические изменения в материнско-плацентарной, плодно-младенческой системе отражаются на ряде заболеваний перинатального периода, в частности это касается гемолитической болезни новорожденных, которая составляет 0,5-1,0% среди болезней перинатального периода в России [3].

По данным медицинской статистики Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных за последние 3 года увеличивается (1). В 2016 г. у новорожденных диагностировано 1238 случаев (0,17%), в 2017 г. — 1616 случаев (0,23%), в 2018 г. — 2044 случая (0,28%). Несмотря на проводимую иммунопрофилактику реэус-изоиммунизации, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости как в процентном, так и в абсолютном выражении. В последние годы интерес к проблеме ГБН значительно возрос не только в связи с ростом заболеваемости, но и в связи с разработкой и внедрением современных методов коррекции внутриутробного состояния плода при гемолитической болезни [5, 7].

Среди ряда факторов риска развития осложнений при ГБН выделяют недоношенность, тяжелую асфиксию, гипогликемию, гипоальбуминемию, дисэлектролиттемию [8]. Во всех перечисленных патогенетических процессах формирования клинических вариантов и осложнений ГБН определенным образом задействованы и изменения метаболического статуса и среди этих изменений опять-таки выделяют гипоальбуминемию, гипогликемию, дисэлектролиттемию, что характеризует особенности резистентности организма, в частности выделяют особенную реактивность ЦНС [8, 9, 10].

Классификация ГБН среди осложнений также предусматривает установление обменных нарушений. Причем, в первую очередь необходимо установить наличие метаболических нарушений и устранить их (особенно это касается гипогликемии,

гипокальцемии, гипомагниемии и др) [11, 15].

Минеральные вещества входят в состав клеток, участвующих в интермедиарном обмене веществ, поддерживают равновесие кислот и оснований, регулируют проницаемость клеточных мембран сосудистой стенки, стимулируют ферментативные процессы и т.д. [12].

В частности, магний принимает участие в регуляции освобождения многих нейромедиаторов, то есть в регуляции функционального состояния ЦНС. Большое значение имеет соотношение между катионами, в частности Ca/Mg (в норме около 3,5-3,8). Роль умеренных или средней выраженности дефицитов магния в патологии новорожденных не установлена, они не могут быть основным патогенетическим звеном тяжелой неонатальной патологии или причиной смерти, но могут предрасполагать или утяжелять разные патологические состояния – отсюда и важность раннего выявления и коррекции гипомагниемии. Гипомагниемия диагностируется при уровне Mg меньше 0,62 ммоль/л (Mg-0,74-1,15 ммоль/л).

Клинические проявления гипомагниемии наблюдаются при уровне Mg ниже 0,5 ммоль/л: тремор, мышечное дрожание и мышечные подергивания, ригидность мышц, тонические судороги, остановка дыхания, брадикардия.

На ЭКГ у детей с гипомагниемией выявляют инверсию или сглаженность, уширение зубца T, снижение интервалов S-T, P-R и Q-T.

Транзиторная неонатальная гипомагниемия с клиническими проявлениями или без клинических проявлений наблюдается у 1/3 или 1/2 детей с перинатальной патологией смешанного генеза (13, 21).

Гипокальцемию. Неонатальную гипокальцемию диагностируют при уровне Ca в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л у доношенных и 1,75 ммоль/л у недоношенных новорожденных, ионизированный Ca менее 0,75-0,87 ммоль/л у доношенных, менее 0,62-0,75 ммоль/л у недоношенных новорожденных. Прямого соответствия между уровнями кальция в сыворотке крови и клинической симптоматикой нет.

Наиболее типичными симптомами гипокальцемии являются признаки гипервозбудимости, далее гиперестезия, тремор, чаще подбородка, мышечные подергивания, чаще пальцы, клонус стоп, пронзительный раздраженный крик, приступы апноэ, мышечная гипотония, тремор конечностей, тонические судороги, приступы одышки, цианоза, вздутие живота. На ЭКГ при гипокальцемии отмечают уширение интервала P-Q.

К типичным обменным нарушениям относят и гипогликемию, как часто встречающуюся у новорожденных с перинатальной патологией.

К середине 80-х годов большинство неонатологов [13] пришло к убеждению, что критерием неонатальной гипогликемии следует считать уровень глюкозы 2,2 ммоль/л и ниже в любые сроки после рождения [4].

У 80% детей ранняя неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно, а вторичная часто сочетается с гипокальциемией и гипомагниемией, и составляет 57% всех случаев неонатальной гипогликемии [2, 4, 12, 19].

У новорожденных клиника гипогликемий – первыми чаще появляются глазные симптомы плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса, далее отмечают слабый, высокочастотный, не эмоциональный крик, бедность движения, срыгивания, исчезновение коммуникабельности, приступы цианоза, тахикардия и тахипное, тремор, бледность, потливость, вялость, анорексию, снижение мышечного тонуса или выраженную мышечную гипотонию, приступы нерегулярного дыхания и апноэ, нестабильность температуры тела со склонностью к гипотермии, судороги. Примерно у половины новорожденных с выявленной лабораторной гипогликемией отсутствуют клинические проявления или клиника атипична, но есть риск ближайших или отдаленных психоневрологических расстройств.

Важно отметить, что при гипогликемии возможно поражение головного мозга, клинически малосимптомное или бессимптомное в неонатальном периоде. Это в катмнезе по данным ученых Финляндии (Койвисто М. и соавт.19) к неврологической симптоматике от 6 % до 50 % . Отсюда крайняя целесообразность планового мониторинга гликемии в первую неделю жизни у всех детей из группы высокого риска [16].

В то же время противоположно патологическим признакам поражения ЦНС при обменных нарушениях описан феномен jitteriness (англ. – нервность, пугливость, дрожание), который заключается в стойком треморе, постоянной амплитуды

и частоты вокруг фиксированной оси, ассоциирующемся с повышенным мышечным тонусом и глубокими стойкими рефлексамися новорожденного [17].

Обмен кальция тесно связан с обменом фосфатов, причем динамика уровней фосфора в сыворотке крови иная, чем кальция. В пуповинной крови и у доношенных и у недоношенных детей средние величины фосфатемии больше (1,61 -1,84 ммоль/л), чем в крови матери (0,97 -1,29 ммоль/л) и к 2-3м суткам концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови нарастает у доношенных в среднем до 1,94-2,26 ммоль/л, а у недоношенных даже до 2,26-2,58 ммоль/л. Обусловлена указанная динамика уровня фосфора крови низкой экскрецией его с мочой при сниженной фильтрации и повышенной реабсорции фосфора. [35]. Фосфор в свою очередь, играет существенную роль в миелинизации нервных волокон и гипофосфатемия имеет определенное место в усугублении неврологической симптоматики, что надо учитывать при дифференциальной диагностике неврологической симптоматики периода адаптации новорожденных.

Из вышеизложенного анализа возможной клинической симптоматики дисэлектролитемии и возможного наложения на патологический процесс при ГБН, становится ясным, почему акцентируется внимание на необходимость установить наличие метаболических нарушений и устранить их, особенно это касается гипогликемии, гипокальцемии, гипомагниемии [16].

При сопоставлении с клиническими вариантами ГБН, следует отметить, что желтушная форма ГБН наиболее частый диагноз, у большинства новорожденных желтуха имеется уже при рождении (в родах), в первые 30 минут или в первую половину первых суток жизни. Билирубин непрямо, но внутриутробно трансформируется, и при рождении может доминировать (БДГ) прямой билирубин, причина не совсем ясна [19].

Чем раньше появилась желтуха, тем тяжелее течение ГБН, часто при тяжелых послеродовых формах на фоне внутриутробного инфицирования резус ГБН желтуха появляется в первые 6 часов жизни, а при средней тяжести и легких – во 2-й половине первых суток жизни. При АВО – ГБН желтуха появляется на 2-3 день жизни и даже позже интенсивность и оттенок желтухи постепенно меняются – вначале апельсиновый оттенок, потом бронзовый, затем лимонный и, наконец, цвет незрелого лимона. Характерны увеличение печени, селезенки, желтушное прокрашивание склер, слизистых оболочек. Нередко наблюдается пастозность живота. По мере повышения уровня НБ в крови дети становятся вялыми, адинамичными плохо сосут, у них снижаются физиологические рефлексы, появляются другие признаки билирубиновой интоксикации. И эти моменты нарастания неврологической симптоматики в сопоставлении с наличием дисэлектролитемии, особенно снижение уровней кальция, магния, гипогликемии создают необходимость оценки данных показателей как индикаторов предрасположения к определенным патологическим дисфункциям [2, 12].

Для понимания токсичности НБ важны следующие факты:

1) Отсутствие прямой связи между уровнями билирубина в крови и тканях, концентрацией НБ в крови и развитием билирубиновой энцефалопатии;

2) Выявление зависимости между наличием у ребенка с гипербилирубинемией факторов высокого риска (рождение в тяжелой асфиксии; недоношенность с массой тела при рождении менее 1200г, тяжелый ацидоз с рН менее 7,15 в течение часа, в частности при респираторном дистрессе; гипотермия с ректальной температурой менее 35°C более 4 ч; несвоевременно откорректированные гипопроотеинемия и гипогликемия, в частности обусловленная голоданием и развитием билирубиновой энцефалопатии);

3) Установление возможности комплекса альбумин – НБ как проникать в мозг, так и покидать его без каких-либо повреждений нейронов;

4) Выявление связи между увеличением риска развития билирубиновой энцефалопатии и факторами, повышающими проницаемость ГЭБ (гиперосмолярность гиперкапния, тяжелый, особенно смешанный, ацидоз, нейроинфекции, кровоизлияние в мозг и его оболочки) приводящими к чрезмерной активации перекисного окисления липидов [6]. Билирубиновая энцефалопатия – клинически обычно её первые проявления диагностируют на 3-6 день жизни. Характерны 4 фазы течения билирубиновой энцефалопатии, но в практике у новорожденных, особенно у недоношенных, с диагностированной на секции ядерной желтухой клинически были классические её признаки. Все клинические симптомы первой фазы БЭ неспецифичны, а

поэтому разрабатываются инструментальные подходы к диагностике, в частности предлагают изучать ответ мозгового ствола (ЭЭГ) на звук разных высот проводить аудиограмму, оценивать магнитно-резонансную томографию мозга.

В анализе крови разной степени выраженности анемия, псевдолейкоцитоз за счет увеличения количества нормобластов и эритробластов, тромбоцитопения, реже лейкомоидная реакция. Значительно повышено количество ретикулоцитов (более 5 %). Корреляционные связи между выраженностью гипербилирубинемии и анемии нет, что подчеркивает важную роль в генезе повышения уровня НБ нарушения функционального состояния печени. Хотя степень иктеричности кожи и отражает выраженность гипербилирубинемии, но не всегда.

Анемическую форму диагностируется у 10-20 % - больных с ГБН. Отмечается, что течение АВО – ГБН, как правило, более легкое, чем резус-ГБН; практически не встречается отечная форма, чаще бывает анемическая и легкой и средней тяжести желтушные формы. Однако при АВО – ГБН возможно развитие внутрисосудистого гемолиза с ДВС – синдромом, ядерной желтухи [3].

Отмечают, что гипогликемия является частым осложнением в раннем неонатальном периоде у детей с ГБН, более редко – отечный, геморрагический, кардиопатический синдромы и синдром сгущения желчи.

Углубленные исследования о выявлении факторов риска и механизма формирования патологического процесса вследствие несовместимости плода и матери по эритроцитарным антигенам : системы «резус» , АВО или более редким факторам с последующим иммунологическим конфликтом (изоиммунизация), объективных ранних методах диагностики гемолитической болезни новорожденных по настоящее время окончательно не решены [42], нет комплексного изучения фоновых состояний, провоцирующих развитие осложнений даже при сравнительно невысоких показателях гипербилирубинемии в частности эти дисэлектролитемия и состояние незрелости, что послужило основанием для наших дальнейших исследований.

LIST OF REFERENCES

- [1] Akhrarova N.A., Umarova M.S., Kosimov O.U. The role of microelement imbalance in the mother-placenta-fetus system in the birth of low birth weight children. *Pediatrics*. Tashkent, 2021, 1: p-29-33.
- [2] Degtyarev D.N. Diagnosis and treatment of hemolytic disease of the newborn. Draft clinical guidelines / D.N. Degtyarev, A.V. Degtyareva, N.Yu. Karpov // *Neonatology*. - 2015. - No. 2. - P. 87-101.
- [3] Clinical guidelines. Hemolytic disease of the newborn / edited by N.N. Volodin, D.N. Degtyarev, D.S. Kryuchko.-M. M.: GEOTAR-Media, 2019.
- [4] *Pediatrics: a textbook for medical universities* / edited by N.P. Shabalov. - 7th ed., corr. And add. - St. Petersburg: SpetsLit, 2019. - 943 p.
- [5] Tuychieva L.N., Akhmedova D.I. The state program «Year of a Healthy Mother and Child» is an important stage in the further improvement of children's health in Uzbekistan. *J. Pediatrics*. Tashkent, 2016.-№4.
- [6] Shabalov N.P. *Neonatology: A textbook: in 2 volumes*. M.: GEOTAR-Media, 2013
- [7] Ozherel'eva M.A. Rhesus sensitization, hemolytic disease of the fetus and newborn. Modern trends and prospects / M.A. Ozherel'eva, E.N. Kravchenko, L.V. Kuklina // *Obstetrics and Gynecology*.-2015.-№12.-P.16-20.
- [8] Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study / S. Sainio [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. -2015. - Vol. 94, № 4. - P. 383-390.
- [9] Nandyal R.R. Hemolytic disease of the newborn // *J. Hematol. Thromb. Dis*. 2015. Vol. 3. P. 203–205. doi: 10.4172/2329-8790.1000203.
- [10] Sedlak T.W., Snyder S.H. Bilirubin benefits: cellular protection by biliverdin reductase antioxidant cycle // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113. – P. 1776-1782.
- [11] Sameer Wagle, Hemolytic Disease of Newborn – eMedicine.com Архивная копия от 3 августа 2017 на Wayback Machine
- [12] Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and encephalographic study // *Arch. Neurol*. – 1976. – Vol. 33(10). – P. 696-705.
- [13] Sinha S., Miall L., Jardine L. *Essential Neonatal Medicine*. 5th ed. Chichester: Wiley; Blackwell, 2012. 388 p.
- [14] Schrader C.M., Billings A.N. False neonatal ABO blood typing due to contamination of the cord blood // *AMSRJ*. 2015. Vol. 1, N 2. P. 157–162.

[15] Weiner C.P., Wenstrom K.D., Sipes S.L., Williamson R.A. Risk Factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion// Am J. Obstet. Gynecol.-1991.-Vol.165.-R 1020-1025.

[16] Weiner C.R, Williamson R.A., Wenstrom K.D., Sipes S.L., Widness J.A., Grant S.S. et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment//Am J. Obstet. Gynecol.- 1991.-Vol. 165.-P. 1302-1307.

[17] Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: A continuing problem// Clin. Obstet. Gynecol. -1982.-VÖ1. 25.-P. 321-322.

[18] Westgren M., Selbing A., Stangenberg M. Fetal Intracardiac transfusions in patients with severe rhesus isoimmunisation. Br. Med. J. -1988.- Vol. 296.-P. 885

[19] Widmann F.K. Standards for blood> banks and transfusion services// 15 th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks. 1993.- P.31-32.7

[20] https://studbooks.net/2407412/meditsina/klinicheskie_aspekty_gemoliticheskoy_bolezni_novorozhdennogo

[21] <https://white-keys.ru/ochislenie-organizma/gemoliticheskaya-bolezn-u-novorozhdennyh-detei-gemoliticheskaya-bolezn.html>