



ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ВПЛИВУ ХАРЧУВАННЯ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРБІЛІРУБІНЕМІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

О. Воробйова

Онлайн конференція:

«Деякі питання та сучасний менеджмент гіпербілірубінемій у новонароджених»

8 жовтня 2020 рік

Етапи обміну білірубину в організмі (7 етапів)

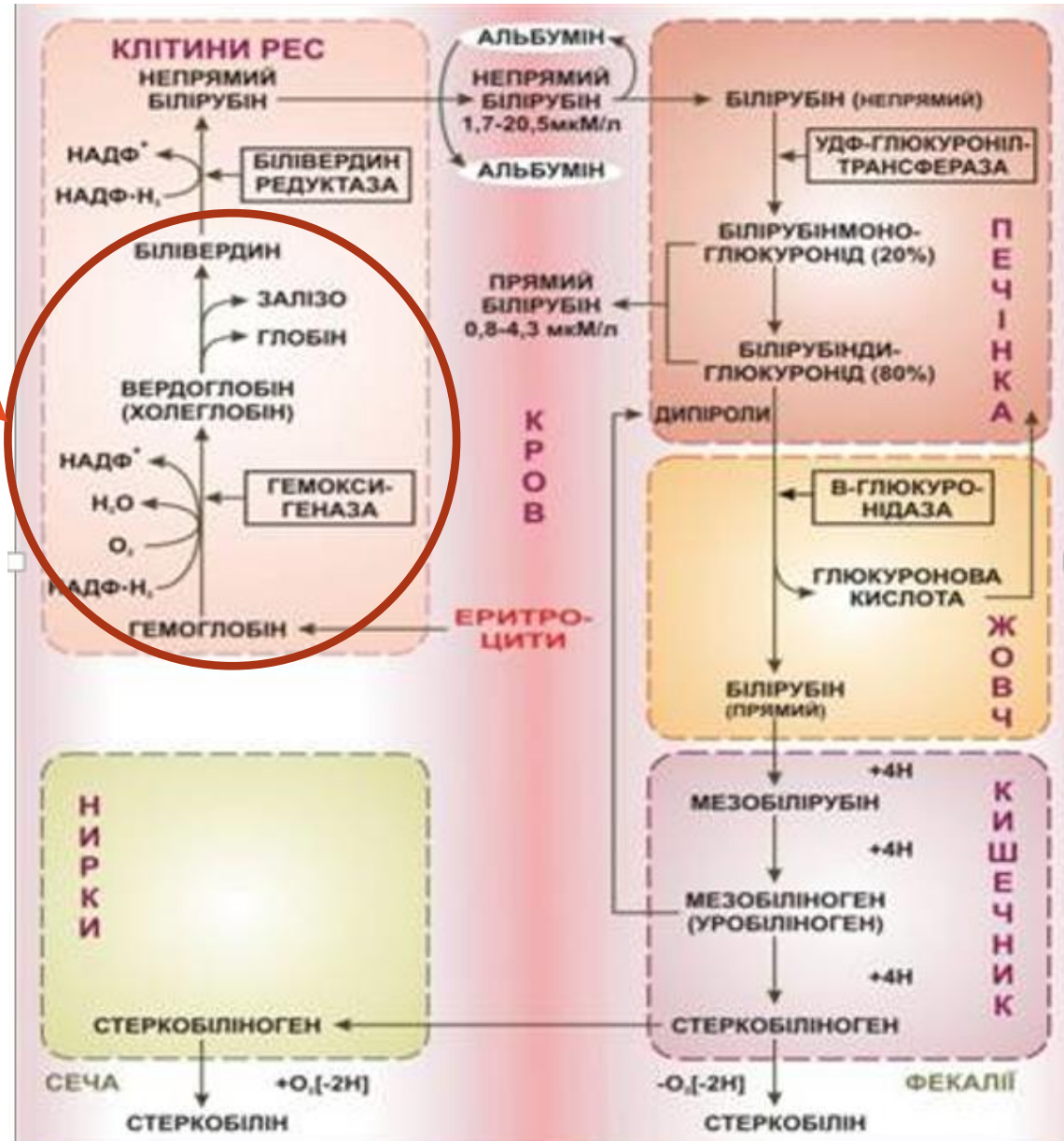
I етап:

Гемоглобін у клітинах RES розщеплюється на 4 основних компоненти:

- глобін,
- залізо,
- монооксид вуглецю
- лінійний тетрапірол (або **IXa-білівердин**).

II етап:

Білівердинредуктаза трансформує **IXa- білівердин** у жиророзчинну речовину **IXa-білірубін** (вільний або некон'югований, або непрямий білірубін).



Етапи обміну білірубіну в організмі (7 етапів)

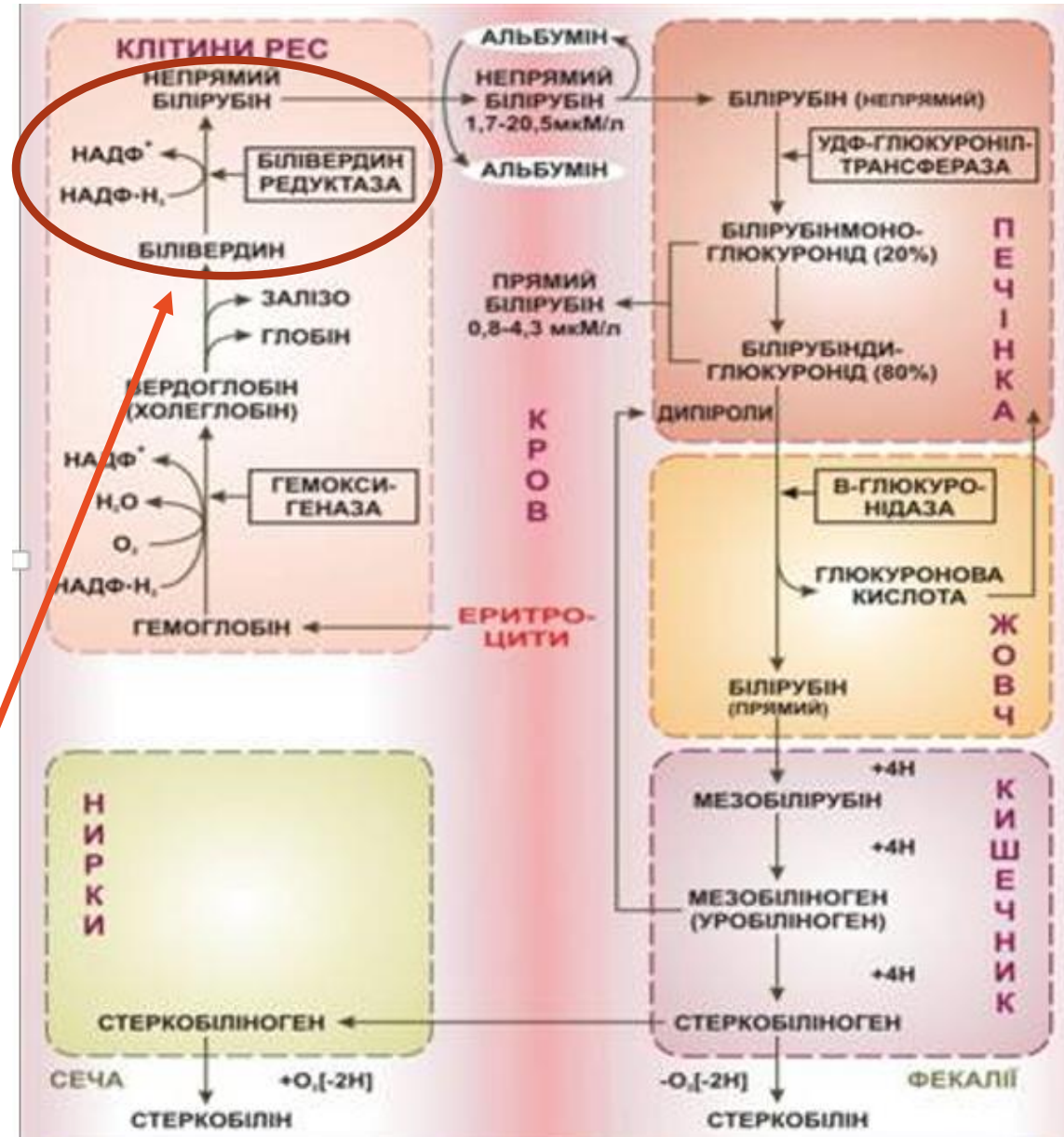
I етап:

Гемоглобін у клітинах RES розщеплюється на 4 основних компоненти:

- глобін,
- залізо,
- монооксид вуглецю
- лінійний тетрапірол (або **IXa-білівердин**).

II етап:

Білівердинредуктаза трансформує **IXa- білівердин** у жиророзчинну речовину **IXa-білірубін** (вільний або некон'югований, або непрямий білірубін).



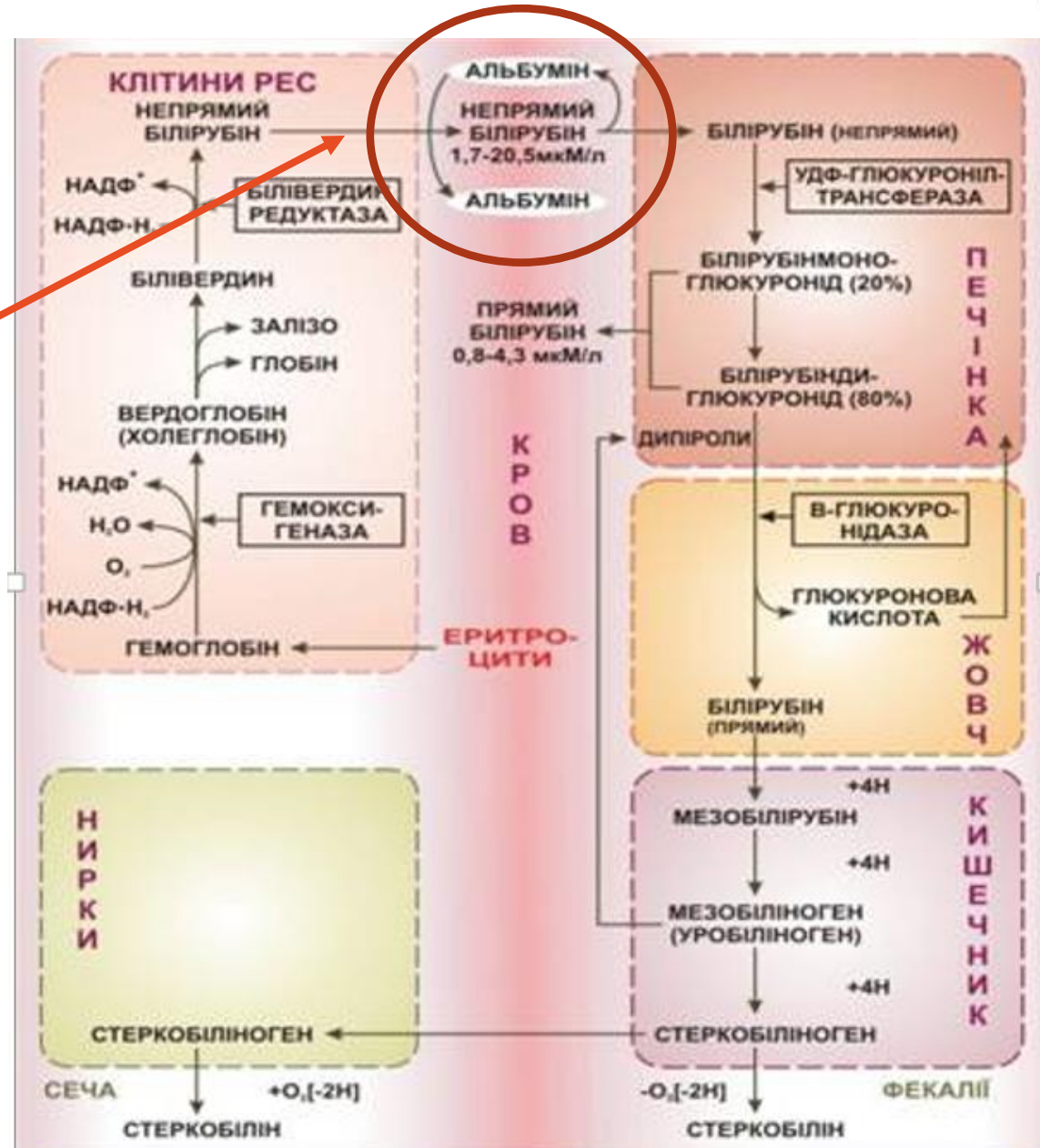
Етапи обміну білірубіну в організмі (7 етапів)

III етап:

Непрямий білірубін у вільному стані надходить у кров, де зв'язується з альбуміном і транспортується в клітини печінки (1 г альбуміну може зв'язати від 1 до 8,2 мг білірубіну).

IV етап:

На рівні мембрани гепатоциту **непрямий білірубін** відділяється від альбуміну і дифундує всередину гепатоциту.



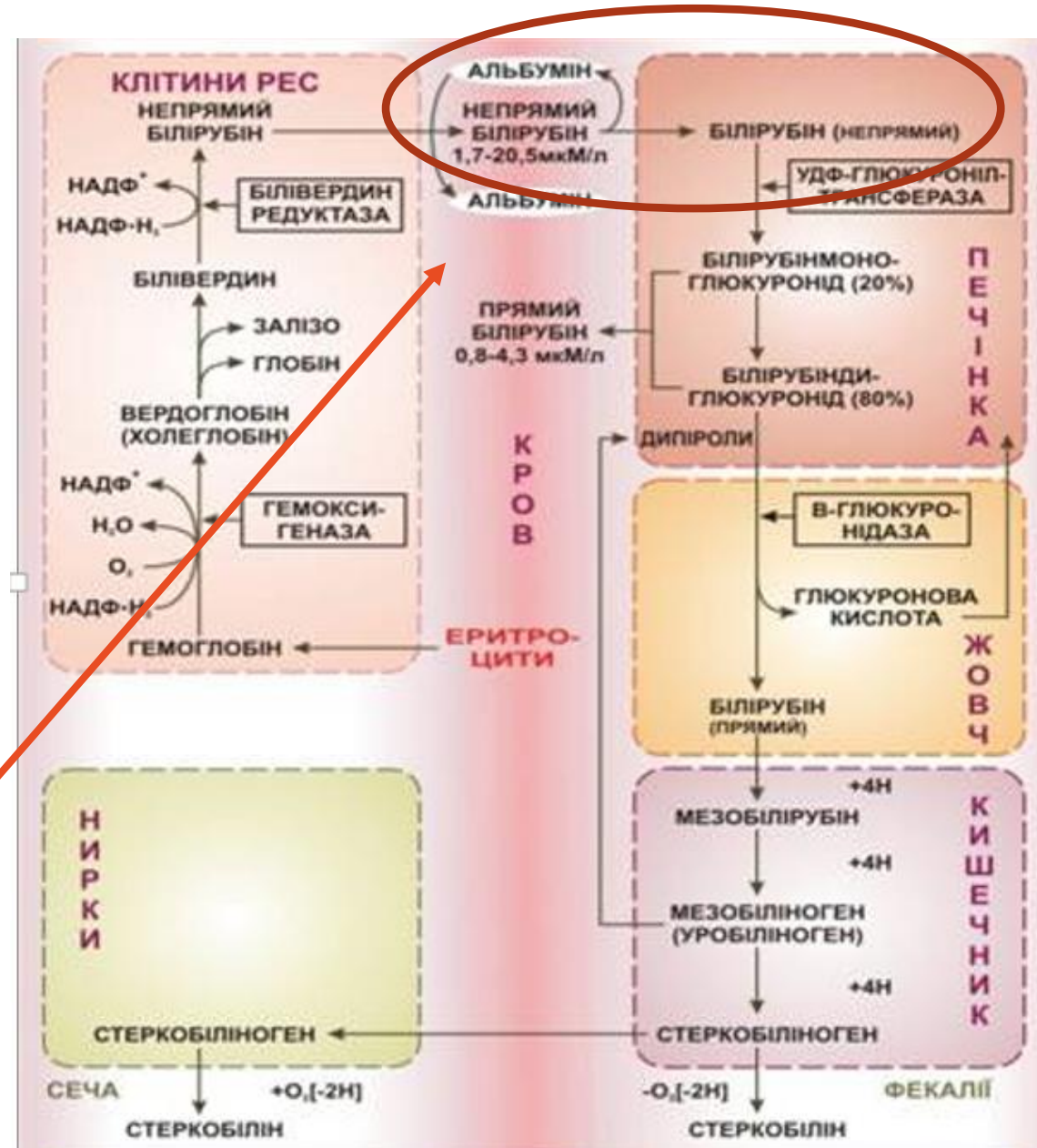
Етапи обміну білірубіну в організмі (7 етапів)

III етап:

Непрямий білірубін у вільному стані надходить у кров, де зв'язується з альбуміном і транспортується в клітини печінки (1 г альбуміну може зв'язати від 1 до 8,2 мг білірубіну).

IV етап:

На рівні мембрани гепатоциту **непрямий білірубін** відділяється від альбуміну і дифундує всередину гепатоциту.



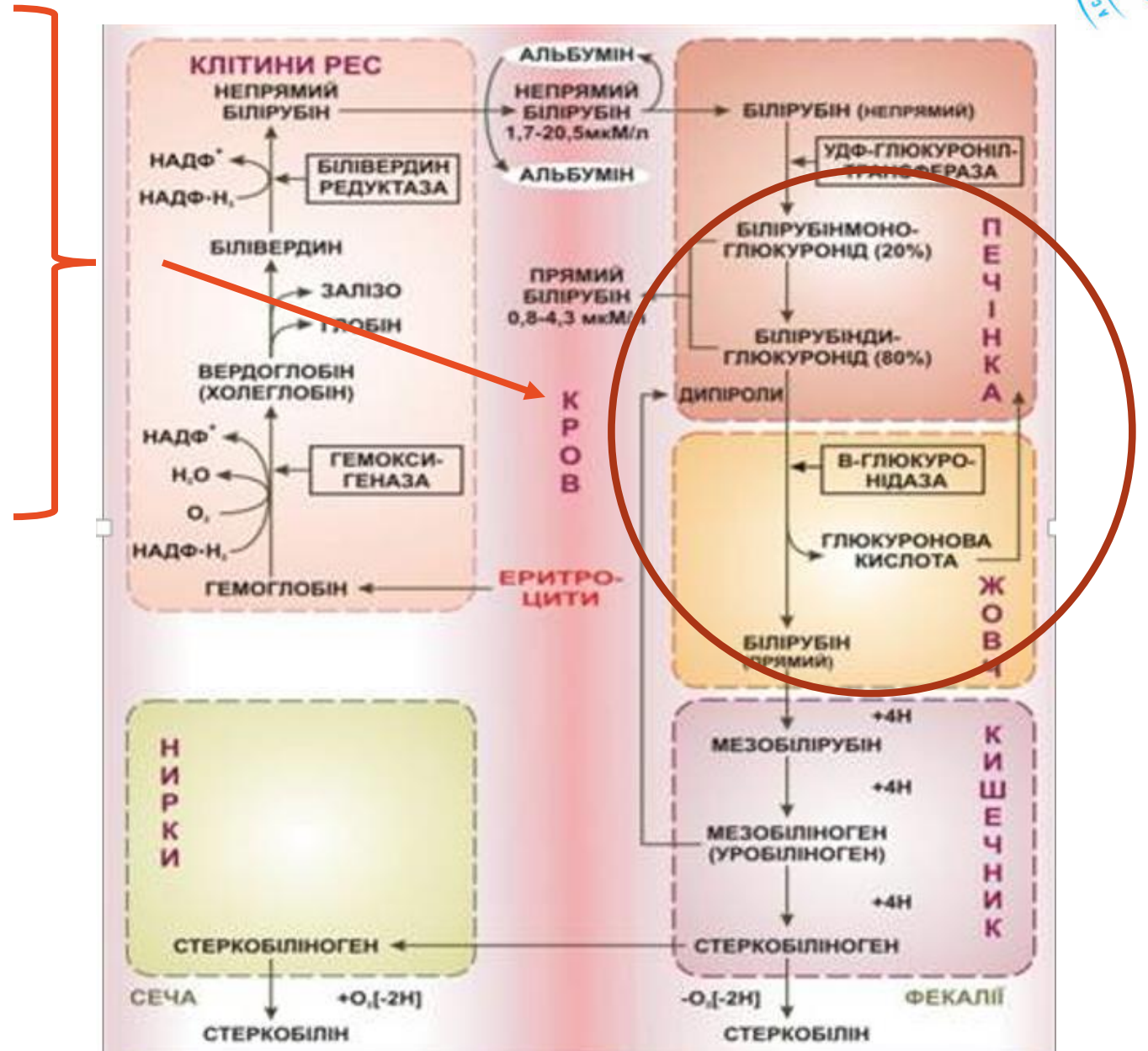
Етапи обміну білірубину в організмі (7 етапів)

V етап:

Під впливом уридиндіфосфатглюкуронілтрансферази **непрямий білірубін** зв'язується з глюкуроноювою кислотою і, утворюються **моно- і диглюкуронід білірубину** (кон'югований або прямий, або зв'язаний водорозчинний білірубін).

VI етап:

Кон'югований (прямий) білірубін екскретується в просвіт жовчних капілярів і в складі жовчі та надходить у жовчний міхур і кишечник.



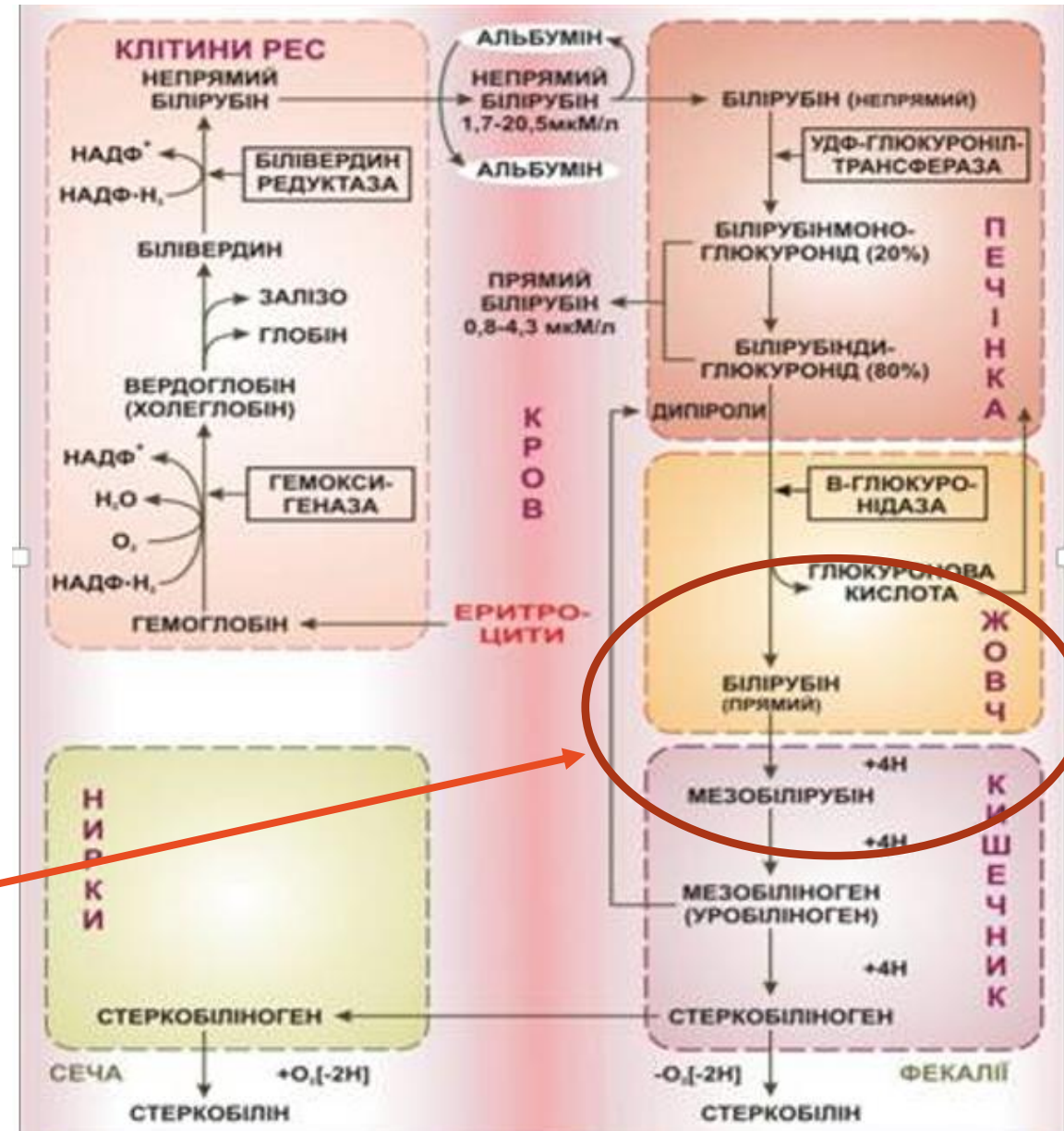
Етапи обміну білірубину в організмі (7 етапів)

V етап:

Під впливом уридиндіфосфатглюкуронілтрансферази **непрямий білірубін** зв'язується з глюкуроноювою кислотою і, утворюються **моно- і диглюкуронід білірубину** (кон'югований або прямий, або зв'язаний водорозчинний білірубін).

VI етап:

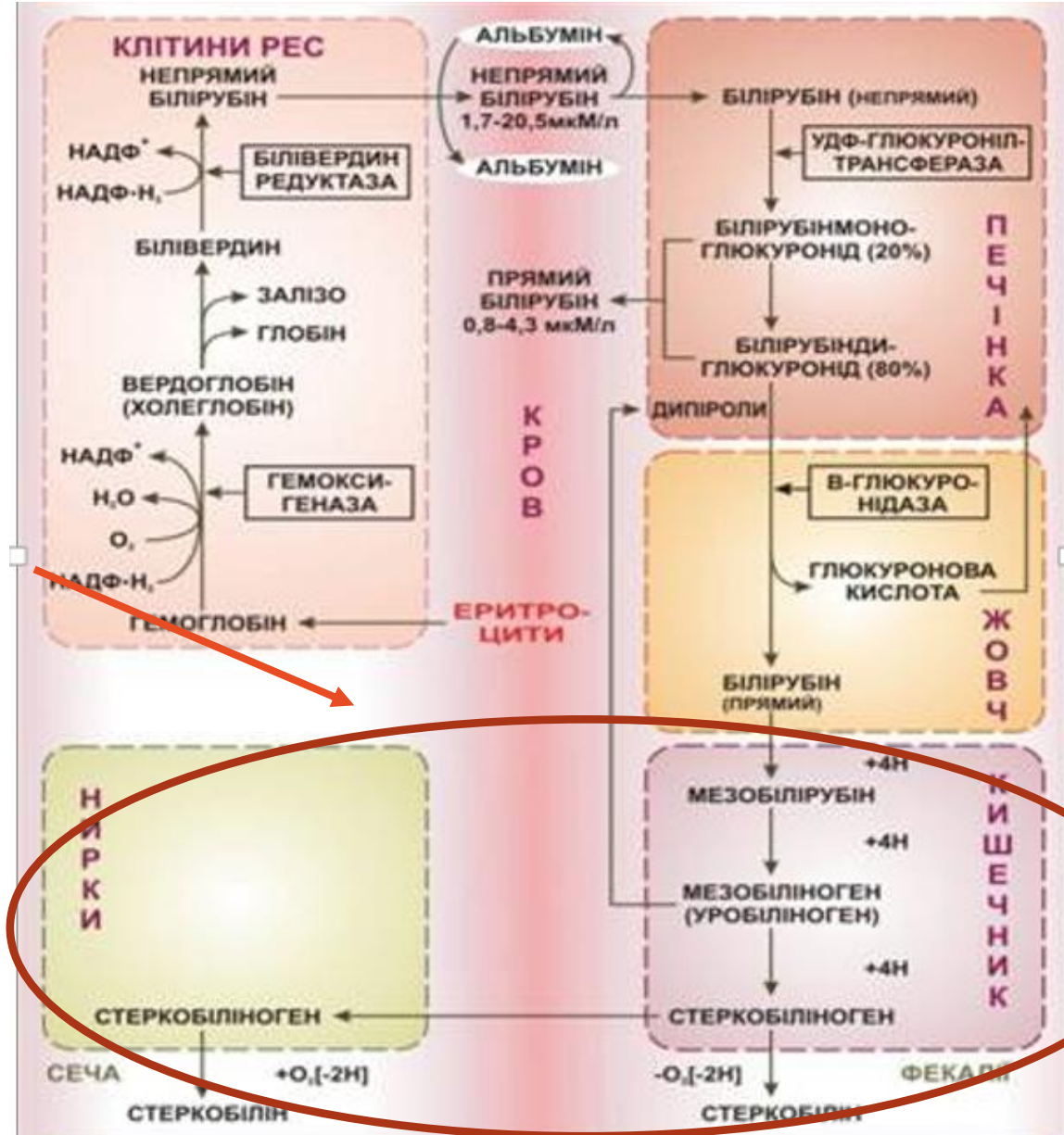
Кон'югований (прямий) білірубін екскретується в просвіт жовчних капілярів і в складі жовчі надходить у жовчний міхур і кишечник.



Етапи обміну білірубіну в організмі (7 етапів)

VII етап:

- У товстій кишці **кон'югований (прямий) білірубін** піддається гідролізу анаеробними бактеріями (*біфідо-лактобактеріями*) з утворенням **уробіліногену та стеркобіліногену (вільного білірубіну)**.
- Основна частина **стеркобіліногену** виділяється з калом, окиснюючись на повітрі до **стеркобіліну**.
- Частина **білірубіну** реабсорбується в кишечнику і знову надходить у кров.



Фактори ризику пролонгації та тяжкості жовтяниць в неонатальному періоді

- **Характер харчування дитини.**
- **Гематологічні** (імунний чи неімунний гемоліз, поліцитемія, гематома або синці).
- **Гастроінтестинальні** (непрохідність кишечника).
- **Інфекції.**
- **Передчасне народження.**
- **Чоловіча стать.**

Фактори ризику пролонгації жовтяниць в неонатальному періоді



- **Характер харчування дитини.**
- Гематологічні (імунний чи неімунний гемоліз, поліцитемія, гематома або синці).
- Гастроінтестинальні (непрохідність кишечника).
- Інфекції.
- Передчасне народження.
- Чоловіча стать.

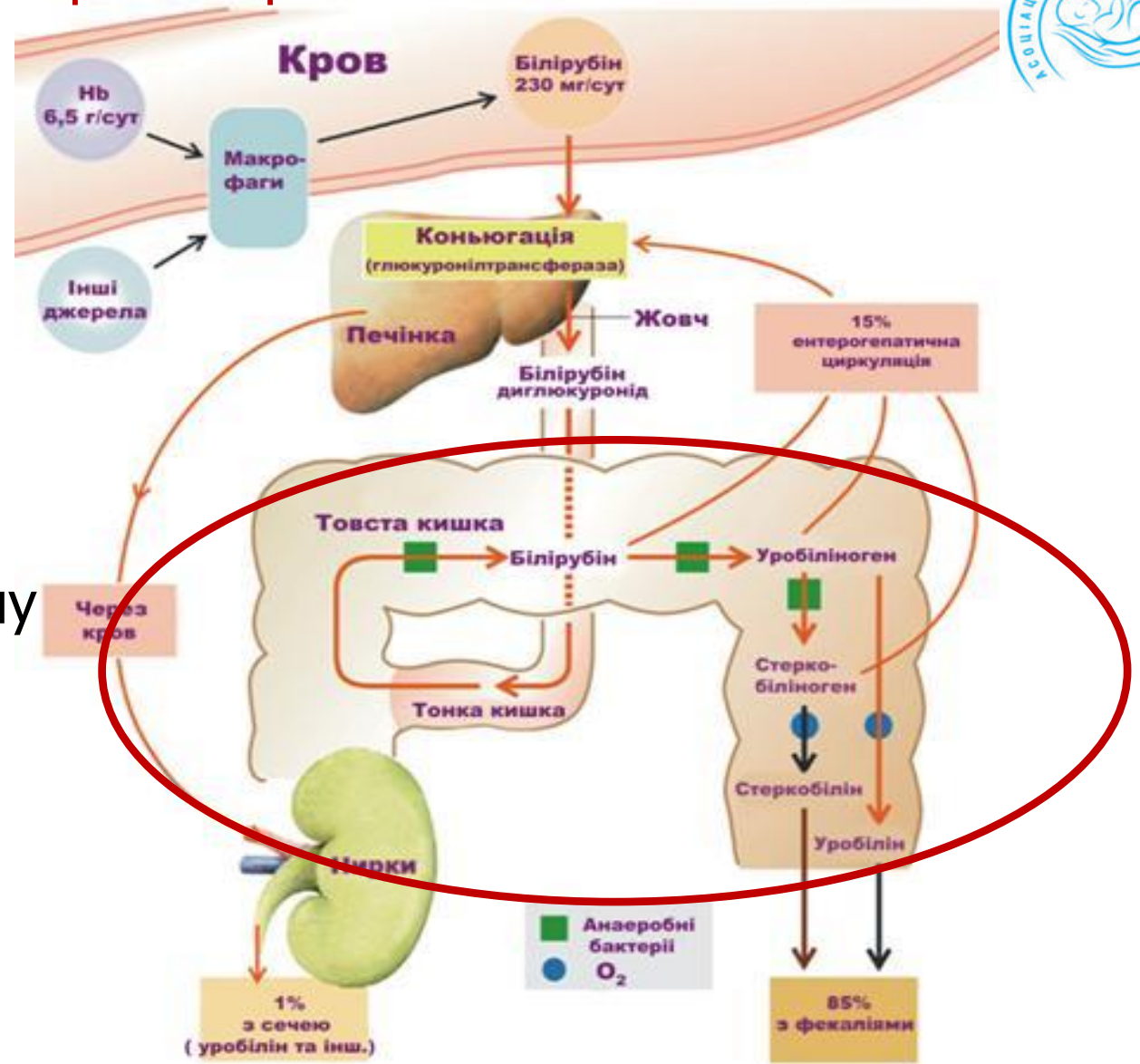
1) Не адекватне вигодовування - затримка фізіологічної колонізації кишечника

Якщо у мікробіомі кишечника є *зниження кількості біфідо-лактобактерій*:

- порушення гідролізу білірубину,
- зменшується утворення уробіліногену, стеркобіліногену,
- підвищується концентрація білірубину в кишечнику,
- збільшується всмоктування його в кров

підсилюється

ентерогепатична циркуляція



2) Не адекватне вигодовування – недостатня кількість харчування



Недостатня кількість обсягу годування, голод

Дегідратація, зменшення кількості випорожнень,
затримка виведення стеркобіліногену (стеркобіліну),
підсилюється реабсорбція білірубіну



**підсилюється
ентерогепатична циркуляція**

3) Грудне молоко –



Пригнічення глюкуронілтрансфери

- метаболіт прогестерону (прегнан3-альфа 20-бета-діол);
- підвищена концентрація поліненасичених жирних кислот і ліпопротеїнової ліпази (водорозчинний фермент);
- мутація гена G211A в аксоні 1 (Gly71Arg).

Зниження поглинання, метаболізма і екскреції печінкою білірубіну

- мутація органічного аніона білка транспортера (SLCO1B1);
- підвищення IL-1 β і IL-6;
- рівень альфа-фетопротейну.

Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2016;79(3):378-86. doi: 10.1038/pr.2015.247. 20. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1625-38. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.047

Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemi / Manganaro R., Marseglia L., Mami C. [et al.] // *Early Human Development.* – 2008. – 84. – P. 487-490

UGT1A1 sequence variants and bilirubin levels in early postnatal life: a quantitative approach / Neil A., Skierka J., Weaver A. [et al.] // *BMC Medical Genetics.* – 2011. – 12. – P. 1471-2350.

Cytokines in human colostrum and neonatal jaundice / Zanardo V., Golin R., Amato M. [et al.] // *Pediatr Res.* – 2007. – 62(2). – P. 191-194.

4) Грудне молоко - позитивна кореляція з високим рівнем епідермального фактора росту



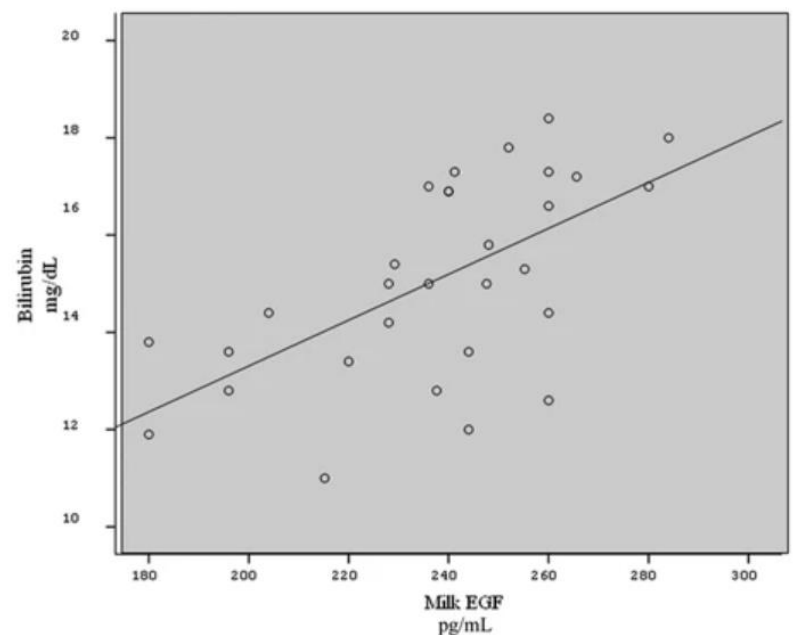
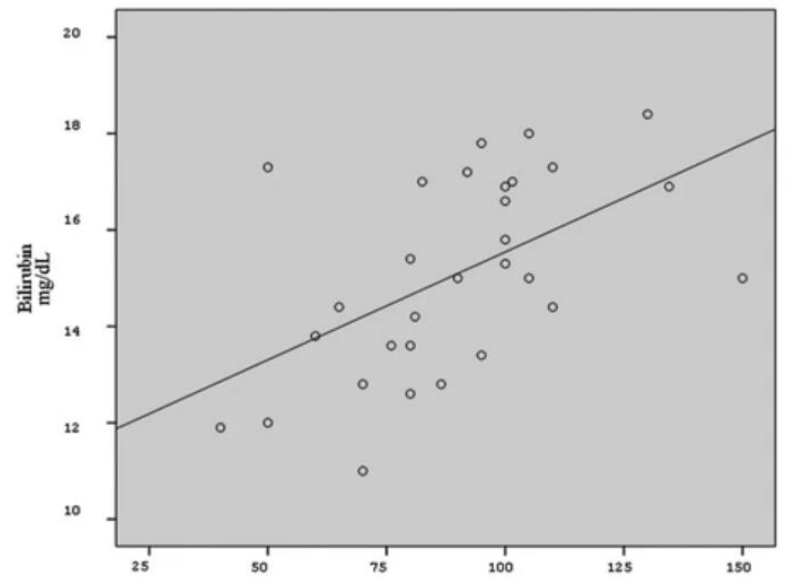
Breast Milk Jaundice Correlates With High Levels of Epidermal Growth Factor/Abdullah Kumral, Hasan Ozkan, Nuray Duman-*Pediatric Research* volume 66, pages218–221 (2009)

	Study group	Control group	<i>p</i>
Mothers age	28 ± 3	29 ± 3.8	0.89
Parity	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.8	0.9
Vaginal/cesarean	8/22	10/20	0.89
Gestational age	40 ± 0.9	39 ± 1.6	0.78
Birth weight	3008 ± 225	3168 ± 298	0.83
Sex (female %)	43.3	40	1
Weight loss (%)	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.8	0.9

The values are presented as mean ± SD.

	Study group	Control group	<i>p</i>
Bilirubin (mg/dL)	15.01 ± 3.9	5.9 ± 1.6	0.001
Milk EGF (pg/dL)	232.31 ± 51.01	129.01 ± 35.5	0.02
Blood EGF (pg/dL)	94.28 ± 55.18	43.32 ± 18.9	0.03

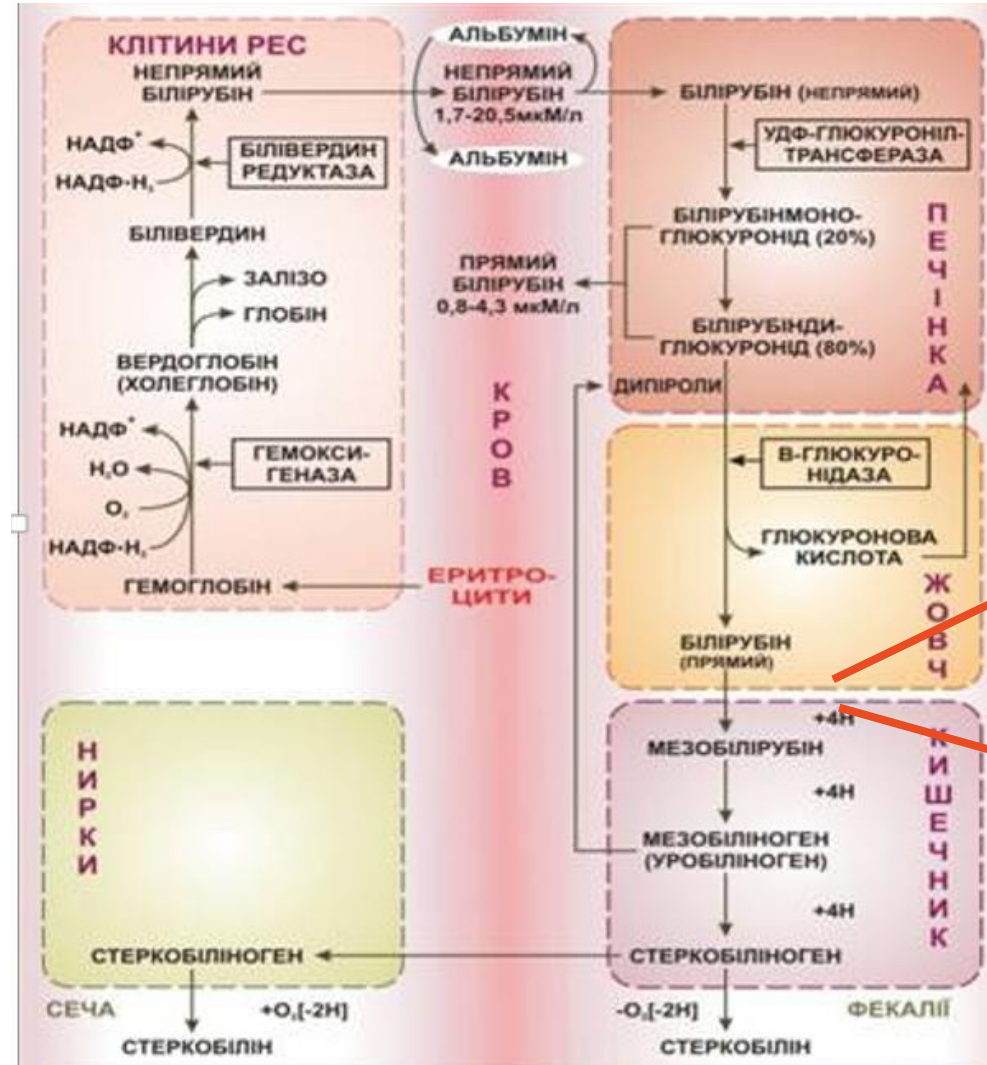
The values are presented as mean ± SD.



- Точні механізми гіпербілірубінемічної дії EGF до кінця не відомі.
- Можливі механізми - інгібування перистальтики ШКТ, посилення абсорбції та активація транспорту білірубину.

5) Грудне молоко – високий вміст активної β -глюкоронідази

- **β -глюкоронідаза** - фермент, який розщеплює ефірний зв'язок білірубину глюкуроніду, виробляючи некон'югований білірубін,
- Некон'югований білірубін легше засвоюється з кишечного просвіту, ніж прямий білірубін.
- Внутрішньоутробно **β -глюкоронідаза** важлива для всмоктування білірубину плоду у кровотік, що дозволяє елімінувати його через плаценту.
- Після народження стійка **β -глюкоронідаза** в просвіті кишечника продовжує посилювати ентерогепатичний кровообіг, тим самим затримуючи кліренс білірубину з організму.
- Лужний рН гідролізує глюкуроніди білірубину до некон'югованих форм.



β -глюкоронідаза

Breastfeeding, Diet, and Neonatal Hyperbilirubinemia

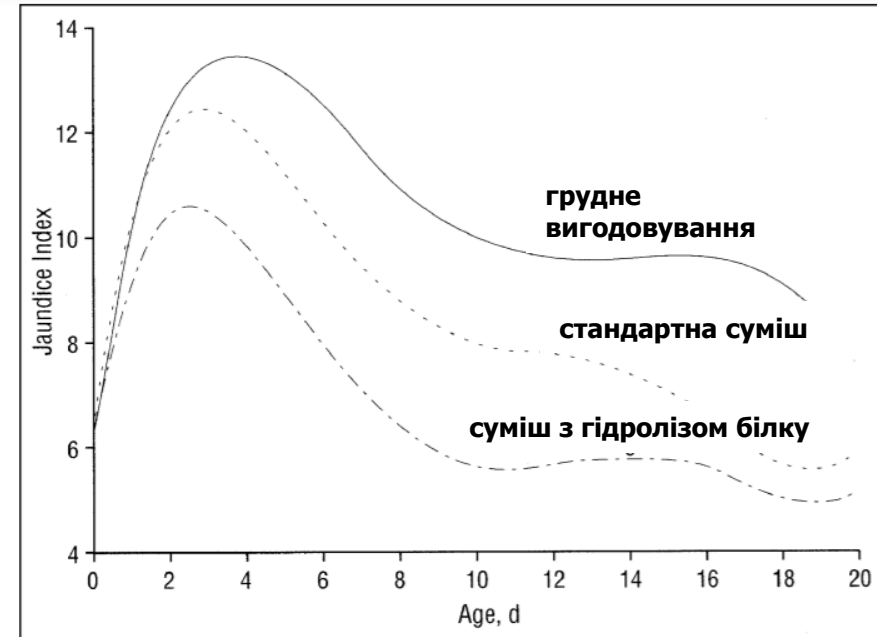
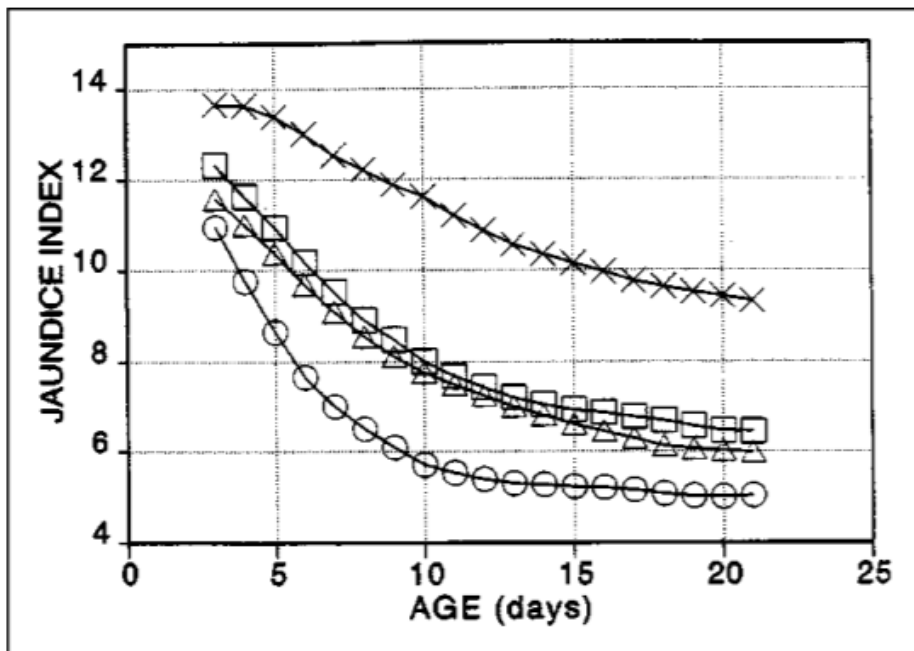
NeoReviews Vol. 1 No. 2 February 2000



Мета: Вивчити вплив грудного молока, стандартної суміші та суміші із гідролізом білку на перебіг неонатальних жовтяниць.

Дизайн: дослідження проводилося протягом 3 тижнів

- 12 новонароджених на грудному вигодовуванні (ГВ, **x**),
- 14 дітей на суміші із гідролізом білку (СГБ, **o**),
- 15 новонароджених на стандартній суміші (СС, **□**).



Breastfeeding, Diet, and Neonatal Hyperbilirubinemia

NeoReviews Vol. 1 No. 2 February 2000



Висновки: 1. Рівень гіпербілірубінемії на 6-16 добу життя був нижчим у групі дітей на СГБ.
2. При ГВ та вигодовуванні СГБ фекальні характеристики були найбільш подібними, включаючи сукупні середні показники вологості та сухості, ваги, загальної кількості стільця на тиждень, і відсоток води.
3. У СГБ ідентифіковано **інгібітор β –глюкуронідази**, що гальмує активність ферменту, призводить до менших гідролізу глюкуроніди білірубину і продукції некон'югованого білірубину, а також зменшення всмоктування та збільшення виведення білірубину.
4. Гальмування відбувається в діапазоні рН від 4 до 7, подібної до тієї, що виявлена у кишечнику новонароджених.

	BREASTFEEDING	BREAST MILK
Time of onset (total serum bilirubin >119 μ mol/L [7 mg/dL])	2 to 4 d	4 to 7 d
Usual time of peak bilirubin	3 to 6 d	5 to 15 d
Peak total serum bilirubin	>204 μ mol/L [12 mg/dL]	>170 μ mol/L [10 mg/dL]
Age when total bilirubin <51 μ mol/L [3 mg/dL]	>3 wk	9 wk
Incidence in term neonates	12% to 13%	2% to 4%
<i>*Based on Schneider, 1986; Maisels and Gifford, 1986; American Academy of Pediatrics, 1994; Winfield and MacFaul, 1978; Clarkson et al, 1984; Odell, 1980; Gartner and Averbach, 1987.</i>		

NB! Результати дослідження не виключають ГВ у новонароджених.

Суміш з гідролізом білку, яка сприяє зменшенню тривалості жовтяниць у новонароджених, коли ГВ не можливо



В умовах пологового будинку,
як альтернатива молозива

**100% сироватковий частково
гідролізований білок OPTIPRO HA®**

**100% сироватковий частково
гідролізований білок OPTIPRO HA®**

**Формування імунітету,
захист від інфекцій**



**100% сироватковий частково
гідролізований білок OPTIPRO HA®**

**Профілактика алергії,
кесарів розтин**



**100% сироватковий частково
гідролізований білок OPTIPRO HA®**

**Профілактика функціональних
розладів травлення**



Препіотики у профілактиці гіпербілірубінемії у новонароджених



• Cochrane Database Syst Rev 2019 Aug 13;8(8):CD012731

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Armanian 2015	+	+	●	+	+	+	?
Bisceglia 2009	+	+	?	?	+	?	?
Riskin 2010	+	+	+	+	?	?	?

- 3 дослідження: 2009, 2010, 2015 рр. (154 немовлят).
- **Мета:** порівняння впливу вигодовування з препіотиками на жовтяницю новонароджених та плацебо (наприклад, дистильовану воду).
- **Ключові результати:**
 - 1) Недостатньо доказів для оцінки ефективності препіотиків при жовтяниці.
 - 2) Частота випадків гіпербілірубінемії новонароджених та лікування фототерапією зменшились за рахунок додавання препіотиків тільки в одному дослідженні.

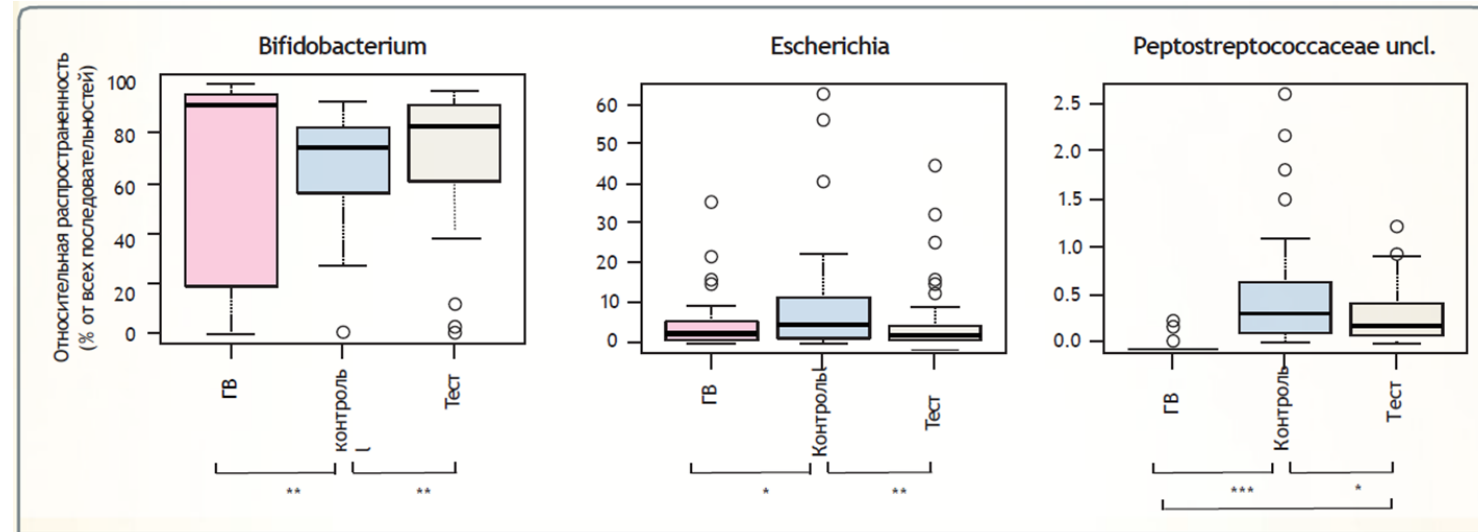
Дитяча суміш з олігосахаридами, ідентичними ОГМ (2'FL AND LNnT) здійснюють зсув складу кишкової мікробіоти та її метаболічного профілю в сторону, схожу за показниками дітей на ГВ

Steenhout Ph, Sperisen P, Martin F-P, Sprenger N, Wernimont S, Pequet S, Berger B.. (2016)

Мета: Вивчити вплив вигодовування сумішшю, яка збагачена 2-мя ОГМ (2'FL і LNnT), на становлення кишкової мікробіоти у немовлят.

Дизайн

- 175 здорових доношених немовлят
- Випадковий розподіл після народження (між 0-14 днем життя) на 1 і 2 групи вигодовування.
- Тривалість спостереження: 12 місяців.



Висновки: 1. Дитяча суміш з олігосахаридами з ідентичними в грудному молоці ОГМ (2'FL і LNnT) здійснюють **зрушення складу кишкової мікробіоти та її метаболічного профілю в сторону, схожу з показниками дітей на ГВ.**

2. Необхідні подальші дослідження для оцінки тих переваг для здоров'я, які несуть ці зрушення складу кишкової мікробіоти.



• ***ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!***