



LABORATORY-CLINICAL- NEUROLOGICAL STATUS OF BILIRUBIN ENCEPHALOPATHY IN NEWBORN AND EARLY CHILDREN

Khushmurodova M. A.

Assistant of the Department of Neurology and Psychiatry, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy

Prof. Yo. N. Madjidova

Scientific director: TashPMI, Head of the Department of Neurology and Pediatric Neurology, Medical Genetics

Abdiev A

Assistant of the Department of Neurology and Psychiatry, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy

Abstract: Jaundice is a common and often benign problem in neonates. In the first week of life around 60% of term neonates and 80% of preterm neonates develop jaundice. For yet unidentified reasons, bilirubin predominantly accumulates in the deep nuclei of the brain upon severe hyperbilirubinemia.

Keywords: kernicterus, bilirubin induced neurologic dysfunction, hyperbilirubinemia, bilirubin encephalopathy, newborn jaundice

Долзарблиги Неонатал сариқлик бугунги кунда дунёда долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Вилирубин энцефалопатияси этиологияси клиникаси ва прогнозини чуқур ўрганилмоқда. Ўткир билирубинли энцефалопатия (ЎБЕ) бутун дунё бўйлаб касалланиш ҳолати кузатилмоқда, айниқса, янги туғилган чақалоқлар ва ерта ёшдаги болалар ўлимига ҳам сабаб бўлмоқда. Чақалоқларнинг ҳаётга тахдид соладиган ушбу ўткир ҳодисасининг патофизиологияси ва унинг ўзак сариқлигигача ривожланиши мумкинлиги ҳали ҳам яхши ўрганилмаган. Билирубин энцефалопатияси / ўзак сариқлиги нисбатан кам учрайдиган ҳодиса. Неонатал сариқлик жуда кенг тарқалган бўлса-да, умуман янги туғилган чақалоқларнинг 60-80% таъсир қилади [3], ўзак сариқлиги ва нейронал асоратларини келтириб чиқариши мумкин бўлган оғир гипербилирубинемия (> 20 мг / дЛ) кузатилади. Шунингдек хавфли омиллар ҳомиладорлик даврининг патологияси, тана вазнининг камлиги, гемолиз, сепсис, кефалогематома ёки асфиксия билирубин энцефалопатиясининг

Ўзак сариқлиги ҳам унчалик оғир бўлмаган симптомлардан жуда оғир кўринишга қадар ўзгариб туради. Енгил кўринишида болаларда ҳаракатланиш бузилиши, изоляция қилинган ешитиш қобилияти йўқолиши ва ёки ешитиш функциялари бузилиши, шу жумладан изоляция қилинган ешитиш нейропатияси бўлиши мумкин [8,9] Оғирроқ намоён бўлган болаларда болалар серебрял фалажлиги, дистония, хореоатетоз, ешитишнинг оғир нейрологик бузилиши, нигоҳнинг юқорига фалажи ва тиш емалининг дисплази билан тавсифланган ҳолат. [2] Ўзак сариқлиги қонда билирубин даражаси юқорилиги мия қон – томир тўсиғидан ўтиб, мия тўқималарига зарар етказида, бу ҳолат ҳар доим оғир сариқлик

билан боғлиқ. Сарикликнинг муҳим сабабларига қуйидагилар киради: чала туғилганлик, касалланган ёки зарарланган эритроцитларни парчаланиши, кўпинча онанинг қон гуруҳи билан чақалоқнинг қон гуруҳига мос келмаслиги, ҳомиладорлик ёки ҳомиладорлик 37 ҳафталигидан олдин билирубин ишлаб чиқаришни кўпайиши (Гилберт синдроми), бу ҳолат бу юқори билирубин даражасига олиб келади.

Янги туғилган чақалоқлар билирубинни метаболизм ва елиминация қила олмайди. Билирубинни метоболизми уридин дифосфат глюкуронилтрансфераза изоформ 1A1 (УГТ1A1) оксиллари орқали амалга оширилади, улар "глюкуронидация" деб номланган (CH₂ конжугация) реакциясини бажарадилар. Ушбу реакция билирубинга глюкоза билан бирикиб, уни сувда ерувчан ҳолга келтиради, шунинг учун сийдик ёки нажас билан осонроқ ажралиб чиқади. УГТ1A1 ферментлари мавжуд, аммо жигарда туғилгандан бир неча ойгача фаол бўлмайди, чунки она жигари ҳомила учун глюкуронидацияни амалга оширади. 1980-йилларнинг бошларида жигарда УГТ1A1 ферменти ҳомилада кеч ўзгариши (ҳомиладорликнинг 30-40 ҳафталиги) ва туғруқдан кейинги ҳомиладорлик даври билан боғлиқ бўлган ўзгаришлар қайд этилди. Чақалоқларда ва ёш болаларда индивидуал УГТ изоформ ривожланиши, шу жумладан хомиланинг жигари ферментлари таҳлил қилинди ва УРТ1A1 учун мРНК ва оксилнинг педиатрик даражаси катталарниқидан фарқ қилмаслигини, аммо фаолияти пастроқ эканлигини кўрсатди. Демак, фаоллашувдаги УГТ1A1 ривожланиш кечикишининг таъсири сўнгги 20-30 йил ичида ёритилган. УГТ1A1 ни фаоллаштириш учун молекуляр механизм (лар) номаълум бўлиб қолмоқда.

Ўткир билирубин энцефалопатияси оғир гипербилирубинемия натижасида келиб чиққан ўткир касаллик. Клиник белгилар ва аломатлар орасида янги туғилган чақалоқларда иштаханинг пасайиши, сустлик, ғайритабiiй чинқирик, гипотония ёки гипертония, баланд товуш, ретроколлис ва опистотонус, қуёш ботиши белгиси, иситма ва еҳтимолiiй ўлим мавжуд [8,9]. Ўтказилган текширувлар натижасига кўра, Чала туғилган болаларда ўткир билирубин энцефалопатиясининг бошқа белгилари билан биргаликда ерта абнормаллик аниқланди [3]. Апное ҳолати камдан-кам ҳолларда бўлса ҳам, сариклик билан туғилган янги туғилган чақалоқдаги талваса белгиси бўлиши мумкин. Апное ҳолати билирубин даражаси 25 мг / дЛ дан юқори бўлган муддатидан ўтиб туғилган чақалоқлар ва муддатидан олдин туғилган чақалоқлар сариклигида билирубиннинг нейротоксиклиги билан боғлиқ.

Ўзақ сариклиги ўткир билирубин энцефалопатиясининг узок муддат давом этишини тавсифлайди. Одатда бир ёшдан кейин аниқ кўринадиган клиник белгилар тетрадасини ўз ичига олади: абнормал мушак назорати, ҳаракат ва мушак тонуси, ешитиш қобилиятини йўқотиш ёки ешитиш жараёнини бузилиши, окуломотор бузилишлар, айниқса нигоҳнинг юқорига қараган парези, вертикал қарашнинг бузилиши; ва сут (гўдак) тишлари емалининг дисплазияси. [7]. Ешитиш асоратлари, ўзақ сариклигидаги нейрологик ўзгаришлар одатда ҳар хил даражадаги ешитиш нейропатияси дисинхронияси дан иборат бўлади. [6]. Дарҳақиқат, мия устундаги кохлеар ядролари гипербилирубинемиясида ешитиш нерви таъсир қилган биринчи тузилмалардан бири ҳисобланади [6]. Ешитув анализаторининг кохлеар қисми тўғридан-тўғри юқори билирубин даражасидан таъсирланмаса ҳам кохлеар ядроси ёки ешитиш нервининг шикастланишидан кейин кохлеар зарарланиши мумкин деган қарашлар ҳам бор. [7].

Текширувларга кўра, глобус паллидус (интерна ва ехтерна) ва субталамик ядродаги шикастланишлар сабабли "мотор устун" ўзақ сариклиги ривожланган беморларда болалар серебрал фалажлигининг атетотик ёки дискинетик шакли мавжуд. Ўзақ сариклигининг енг оғир шаклида, ихтиёрий ҳаракатларнинг олдини олиш, шу жумладан амбуляция, нутқ ва ўз-ўзини овқатлантиришга тўсқинлик қиладиган оғир дистония/атетозни кузатиши мумкин ва

оғир гипертония ва мушак крамплари билан бирга бўлиши мумкин. Керниктеруснинг енгил ва мўътадил шакллари, шунингдек, атетоз билан ёки бўлмаган ҳолда дистония ва мотор ривожланишининг сустлигини ўз ичига олган мотор симптомлари билан намоён бўлиши мумкин, аммо ўртача даражада ривожланган ўзак сариқлиги

беморларда хореоатетодид ҳаракатлар туфайли ўз-ўзига хизматида катта қийинчиликларга дуч келиши мумкин [8].

Текшириш усули ва материали

Болалар клиник шифохонасининг реанимация ва Янги туғилган чақалоқлар патологияси бўлимида 50 нафар неонатал даврдаги ва эрта ёшдаги гипербилирубинемияси бўлган чақалоқлар танлаб олинди. Кузатувдаги 50 нафарнинг 18 нафарини қиз болалар 32 нафарини еса ўғил болалар ташкил қилади. Текширув учун қон биокимёвий таҳлилида билирубиннинг умумий миқдори 256 мкмоль/лдан юқори бўлган сариқликнинг муддати 2 ҳафтадан узоқ муддатда давом этган Крамер шкаласи бўйича 4-5 балл олган муддатига етиб туғилган чақалоқлар танлаб олинди Янги туғилган чақалоқларнинг гестацион ёшини “Гестацион ёшни постнатал баҳолаш шкаласи” бўйича аниқланди. Янги туғилган чақалоқларнинг физиологик ривожланишини баҳолаш “Янги туғилган чақалоқларнинг ривожланиш перцентил жадвали” асосида баҳоланди. Билирубин энцефалопатиясининг келтириб чиқарувчи сабаби ва ривожланиш омиллирини аниқлаш мақсадида онанинг ёши наслий касалликлари епидемиологик анамнези онанинг соматик касалликлари акушер-гинекологик анамнези хомиладорликнинг кечиши ва асорати туғруқнинг кечиши ўрганилди.

Текширув натижалари

Кузатувлар натижасига кўра, билирубин энцефалопатиясининг клинко -неврологик хусусиятлари клиник турига билирубиннинг қондаги миқдори ва организмнинг реактивлиги, кислота ишқор мувозанати ва қондаги оксилларнинг миқдорига боғлиқлиги кузатилди. Асосий гуруҳда 14 (56%) ЎБЭ:АВО номутоносибликдан ЧГКнинг сариқлик формаси 2 (8%) анемик формасида 3 (12%) кузатилди. Резус номутоносибликдан ЧГКнинг сариқлик формаси 4 (16%) анемик формаси 5 (20%) учради. Гипербилирубинемия ўртача биринчи ҳафтасида 367 ± 80.34 мкмоль/л (350-460 мкмоль/л) ташкил қилади. Анемик формаси 8 (32%) нафарида гемоглобин миқдори ўртача 72.45 ± 8.43 г/л ни ташкил қилди. Гипотрофия 2 (8%) чақалоқда учради. Асосий шикоятлар онаси сўзидан уйқусининг бузилиши монотон қичқириб йиғлаш эмишнинг сустлиги қайд қилиш ташқи муҳитга реакцияси ноадекватлиги 10 (71.4%) уйқучанлик сўришнинг сустлиги 4 (28.6%) йиғлаганда иякда ва қўл оёқларнинг дистал қисмида тремор 7 (50.2%). Крамер шкаласи бўйича сариқлик 4-5 зона BIND бўйича 8 (57.4%) 3 балл 6 (42.9%) еса 6 балл баҳоланди.

Неврологик статусида янги туғилган чақалоқлар рефлекс: Моро Робинзон сўриш рефлексининг сустлиги таянч одимлаш АБТР СБТР Галант Перес рефлекс пастлиги кузатилди. Гипотония 8 (57.1%) дистония 2 (14%) гипертония 4 (28.6%) пай рефлексларининг гиперрефлекс 7 (50%) гипорефлексияси 3 (21.4%) анизорефлексия 2 (14%) талваса синдроми 2 (14%) гиперестезия 3 (21.4%) болаларда кузатилди. Товуш таъсирига реакцияси йўқлиги 2 нафарида энца мушакларининг ригидлиги 4 чақалоқда учради.

L.M.S.Dubowitz шкаласи бўйича мушак тонусини детал баҳолашга кўра ЧГК даги ЎБЭсида қўл оёқлардаги ва бошнинг тракцияда орқада қолиши 3/4 қисмида тонуси пасайиши аниқланди. АВО ва Резус номутоносиблигида БЭ да неврологик ҳолат ўртасида фарқ кузатилмади. Неонатал даврнинг иккинчи ярмида ЧГКнинг анемик формаси билан касалланган чақалоқнинг 2 нафарида ва гипотрофиянинг 2 даражаси бўлган бир нафар

чақалокда энца мушакларининг ригидлиги “ қуёш ботиш симптоми “ кучли” мия чинқириғи юз мушакларининг учиши ёки амимия тремор летаргия кузатилди .

Кузатувларга кўра асосий гуруҳда 11 (44%) СБЭ си аниқланди. Улардан 4 (16%)ЧГК нинг сариқлик формаси полицетимия +реактивгеапатит 3 (12%) жигаркасалиги+ХИИ 3 (12%) ферментопатия +асфиксия 2 (8%) ферментопатия +сепсис 2 (8%) аниқланди. Абнормал гипербилирубинэмия 2-3 кунидан бошланиб чақалокликнинг 20-40 кунларида давомли сариқлик кузатилди.УБ дастлабки хафталарда 347 ± 80.34 мкмоль/л (320-430 мкмоль/л) неонатал даврнинг иккинчи ярмида 297 ± 60.34 мкмоль/л кузатилди Крамер шкаласи дастлабки кунларда 4-5 зона даволаш давомида неонатал давр охирларида 2-3 зона . BIND шкаласи 5 балл 3 (27.27%) 4 балл 4 (36.46%) 3 балл 4 (36.36%).Асосий шикоятлар : безовталикка 6 (54.54%) иякдаги кўлларнинг дистал қисмида тремор (45.45%) товушга реакцияси суст (36.7%) уйқучанлик 3 (27.27%).

Неврологик текширув натижаларига кўра неврологик статусида янги туғилган чақалокларнинг шартсиз рефлекс: Бауэр Моро Робинзон таянч одимлаш рефлекс пастлиги кузатилди. Кўз олмасининг юқориги парези 4 (36.3%) нистагм 2 (18.2%) дистония 3 (27.2%) гипотония 8 (72.7%) пай рефлексларининг гиперрефлекс 6 (54.4%) гипорефлексияси 2 (18.2%) анизорефлексия 3(27.2%) талваса синдроми 4 (36.3%) болаларда кузатилди. Товуш таъсирига реакцияси пастлиги 3 (27.2%) энца мушакларининг ригидлиги 4 (36.3%) чақалокда учради.

L.M.S.Dubowitz шкаласи бўйича мушак тонусини детал баҳолашга кўра ЎБЭсида кўл ва оёқлардаги тонус пасайиши 8 (72.7%) ва бошнинг тракцияда орқада қолиши вентрал ёрдам 2/3 қисмида тонуси пасайиши аниқланди.Кузатувларга кўра асосий касалликдан ташқари шароит яратиб берадиган касаллиги бўлган чақалокларда БЭ нинг давомийлиги асоратларининг учраш частотаси юқорилигини кўрсатди: полицетимия +реактив геапатит 3 (12%) жигар касаллиги+ХИИ 3 (12%) ферментопатия +асфиксия 2 (8%) ферментопатия +сепсис 2 (8%) бўлган чақалокларда ББ 297 ± 60.34 мкмоль/л (278-360 мкмоль/л) гипербилирубинэмиянинг давомийлиги 40-60 кун чўзилди. СБЭнинг асоратлари визуал аудиал патологиялар ва пўстлоқ ости марказларининг бузилиш синдромлари психо-мотор рухий-нуткий ривожланишдан ортда қолиши учраш даражаси 2 баробар кўпроқ кузатилди.

Текширувларга кўра таққослаш гуруҳда 13 (52%) СБЭ си аниқланди. Улардан 6 (24 %)ЧГК нинг анемик ва сариқлик формаси полицетимия +сепсис 3 (12%) жигар касаллиги+кефалогематома 3 (12%) ферментопатия +реактив гепатит 2 (8%) ферментопатия +сепсис 2 (8%) аниқланди. Гипербилирубинэмия биринчи кунидан бошланиб чақалокликнинг 15-40 кунларида давомли сариқлик кузатилди. УБ миқдори 367 ± 82.34 мкмоль/л (310-430 мкмоль/л) неонатал даврнинг иккинчи ярмида 275 ± 60.34 мкмоль/л кузатилди Крамер шкаласи дастлабки кунларда 4-5 зона даволаш давомида неонатал давр охирларида 2-3 зона . BIND шкаласи 6 балл 4 (30.6%) 4 балл 3 (23%) 5 балл 4 (30.76%)3 балл 2 (15.35%) .Асосий шикоятлар : уйқусининг бузилиши 6 (46.54%) иякдаги кўлларнинг дистал қисмида тремор 5 (38.45%) товушга реакцияси суст 4 (30.7%) безовталикка 8 (61.57%). Эмишнинг суслиги 3 (23%).

Мушак тонусини баҳолашда L.M.S.Dubowitz шкаласида СБЭсида кўл ва оёқлардаги тонус пасайиши 8 (61.3%) кўл ва оёқларнинг тракцияси 6(46.1%) бошнинг тракцияда орқада қолиши вентрал ёрдам 9(69.2%)бошнинг флексор назорати 3 (21%) бошнинг эхтензор назорати 10 (76.7%) қисмида тонуси пасайиши аниқланди.

Кузатувларга кўра асосий касалликдан ташқари хамрох касаллиги бўлган чақалокларда БЭ нинг давомийлиги асоратларининг учраш частотаси юқорилигини кўрсатди: полицетимия

+сепсис 3 (12%) жигар касаллиги+кефалогематома 3 (12%) ферментопатия +реактив гепатит 2 (8%) ферментопатия +сепсис 2 (8%) бўлган чақалоқларда ББ миқдори дастлабки кунларда 267 ± 58.34 мкмоль/л (256-360 мкмоль/л) гипербилирубинэмиянинг давомийлиги 40-60 кун чўзилди. СБЭнинг асоратлари психо-мотор ва рухий -нутқий ривожланишдан ортда қолиши визуал аудиал патологиялар ва пўстлоқ ости марказларининг бузилиш синдромлари учраш даражаси 2.5 баробар кўпроқ кузатилди. Назоратдаги гуруҳда 12 (48%) ЎБЭ: АВО номутаносибликдан ЧГКнинг сариклик формаси 3 (8%) анемик формасида 1 (4%) кузатилди. Резус номутаносибликдан ЧГКнинг сариклик формаси 3 (12%) анемик формаси 5(20%) учради.

Хулоса Билирубин энцефалопатиянинг асосий неврологик ўзгаришлардан: мушак гипотонияси (60 %) ва унга боғлиқ бўлган янги туғилган чақалоқлар рефлексларини бузилишларида намоён бўлади. Мушак гипотонияси даражаси билирубин энцефалопатия даражасига боғлиқ. Билирубин энцефалопатияси ўтказган болаларда психомотор ривожланишдаги ўзгаришлар 50% ҳолларда билирубин энцефалопатиясининг оғирлик даражасига ва организмнинг преморбид ҳолатига боғлиқ. Билирубин энцефалопатияси прогнози: текширувдаги болаларда 50% да неврологик ўзгаришларсиз тўла тузалди. Билирубин энцефалопатиясининг енгил даражадасини ўтказган болаларда 30% да мотор ривожланишдан орқада қолиш, 15 % ҳолатда еса ўрта даражадаги билирубин энцефалопатиясини ўтказган болаларда психомотор ривожланишдан орқада қолиш ва ўчоқли неврологик ўзгаришлар кузатилган. Билирубин энцефалопатиясининг оғир даражасини преморбид фонида ўтказган болаларда 5% да болалар серебрял фалажлигини ривожланиш хавфи кузатилди. Билирубин энцефалопатияси бор болаларда эрта диагностика ва оптималлашган даво 70 % болаларда неврологик асоратларсиз кечишини, 30% психомотор ривожланишда ўзгаришлар кузатилган.

Илмий ишнинг амалий аҳамияти

Янги туғилган чақалоқлар ва эрта ёшдаги болаларда билирубин энцефалопатиясининг клинко-неврологик ҳолати ва психомотор ривожланишининг хусусиятлари ўрганилиши натижасида юзага келиши мумкин бўлган билирубин энцефалопатияси асоратларини олдини олиш.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Correspondence: Tina M Slusher Division of Global Health, Pediatric Intensive Care Faculty, Hennepin County Medical Center, University of Minnesota, 701 Park Ave, G7, Minneapolis, M
2. Division of Neuropathology, University of Alberta and Stollery Children's Hospital, Edmonton, AB T6G 2B7, Canada; vanlande@ualberta.ca
3. Olusanya BO, Osibanjo FB, Mabogunje CA, Slusher TM, Olowe SA. The burden and management of neonatal jaundice in Nigeria: a scoping review of the literature. *Niger J Clin Pract.* 2016;19(1):1–17.
4. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013;74 .Suppl 1:86–100.
5. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988–2005. *Pediatrics.* 2009;123(2):524–532.

6. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):59–64.
7. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol.* 2009;29 Suppl 1:S20–S24.
8. Brooks JC, Fisher-Owens SA, Wu YW, Strauss DJ, Newman TB. Evidence suggests there was not a “resurgence” of kernicterus in the 1990s. *Pediatrics.* 2011;127(4):672–679.
9. Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ and bilirubin encephalopathy; a Danish populationbased study. *Acta Paediatr.* 2012;101(4):384–389.
10. Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, Shah V. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007–2008. *Pediatrics.* 2012;130(4): e886–e890.