

**ФАКТОРЫ РИСКА РЕАЛИЗАЦИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАТЯЖНЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЖЕЛТУХ У НЕДОНОШЕННЫХ
НОВорожденных**

С.Дж. Боконбаева, С.В. Зейвальд, Г.П. Афанасенко, Е.Г.Ким

Кыргызско-Российский Славянский Университет,
медицинский факультет, кафедра педиатрии,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

sbokonbaeva@gmail.com

vitaminkalana@mail.ru

el_kim2005@mail.ru

galina_afanasenko@mail.ru

Аннотация. Патологические желтухи у новорожденных детей являются лидирующей причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Целью нашего исследования явилось выявление и ранжирование факторов риска и клинико-лабораторных особенностей течения затяжных неонатальных патологических желтух у недоношенных детей. Объектом исследования явились новорожденные с патологической гипербилирубинемией: недоношенные новорожденные (198 детей) и доношенные новорожденные (205 детей). Оценка тяжести состояния проводилась по уровню непрямой гипербилирубинемии, клиническим проявлениям и оценкам по шкалам Крамера, АГБО и Глазго. Установлено, что имеется множество доказательно значимых факторов риска развития затяжной неонатальной патологической гипербилирубинемии, более выраженных у недоношенных детей. У недоношенных детей отмечается атипичная клиническая картина, более тяжелое затяжное течение с высокой непрямой гипербилирубинемией ($p<0,05$).

Ключевые слова: недоношенные, новорожденные, патологическая гипербилирубинемия, факторы риска, шкала АГБО, шкала ком Глазго, билирубин, показатели крови.

**ЭРТЕ ТОРӨЛГӨН ЫМЫРКАЙЛАРДА УЗАККА СОЗУЛГАН
НЕОНАТАЛДЫК ПАТОЛОГИЯЛЫК САРЫКТЫН ЖҮРҮШҮНҮН
КЛИНИКАЛЫК-ЛАБОРАТОРИЯЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮН ИШКЕ
АШЫРУУ ҮЧҮН ТОБОКЕЛЧИЛИК ФАКТОРЛОРУ**

С.Дж. Боконбаева, С.В. Зейвальд, Г.П. Афанасенко, Е.Г.Ким

Кыргыз-Россия Славян университети,
медициналык факультети, педиатрия бөлүмү,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Жаңы төрөлгөн ымыркай балдардын өлүмдөрүнүн негизги себеби, патологиялык сарык неонаталдык оорулары болуп саналууда. Биздин изилдөөбүздүн максаты эрте төрөлгөн ымыркайлардагы узакка созулган неонаталдык патологиялык сарыктын агымынын тобокелдик факторлорун жана клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрүн аныктоо жана ранжирлөө болгон. Изилдөөнүн объектиси болуп патологиялык гипербилирубинемия менен эрте төрөлгөн (198) жана мөөнөтүндө төрөлгөн (205) ымыркай болгон. Абалдын оордугун баалоо гипербилирубинемиянын кыйыр деңгээлин, клиникалык көрүнүштөрүн Крамер, АГБО жана Глазго шкалалары боюнча баалоо деңгээлине ылайык жүргүзүлгөн. Узакка созулган неонаталдык патологиялык гипербилирубинемияны өнүктүрүү үчүн олуттуу тобокелдик факторлорунун көптөгөн далилдери бар экендигин аныкташкан, алар эрте төрөлгөн ымыркайларда көбүрөөк байкалат. Эрте төрөлгөн балдарда дагы гипербилирубинемиянын кыйыр деңгээлинин узакка созулган оор атипикалык клиникалык көрүнүштөрү байкалат ($p<0,05$).

Негизги сөздөр: эрте төрөлгөндөр, ымыркайлар, патологиялык гипербилирубинемия, тобокел факторлору, АГБО шкаласы, Глазго, Крамер шкалалары, билирубин, кандын көрсөткүчтөрү.

RISK FACTORS OF REALIZATION AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF PROLONGED NEONATAL PATHOLOGICAL JAUNDICE IN PREMATURE NEWBORNS

S.Dj. Bokonbaeva, S.V. Zeivald, E.G. Kim

Kyrgyz – Russian Slavic University,
faculty of medicine, department of pediatrics,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. Pathological jaundice in newborns is the leading cause of neonatal morbidity and mortality. The purpose of our study was to identify and rank risk factors and clinical and laboratory features of the course of prolonged neonatal pathological jaundice in premature infants. The object of the study were newborns with pathological hyperbilirubinemia: premature newborns (198 children) and full-term newborns (205 children). The severity of the condition was assessed by the level of indirect hyperbilirubinemia, clinical manifestations and assessments on the Kramer, AVPU and Glasgow scales. It has been established that there are many evidently significant risk factors for the development of prolonged neonatal pathological hyperbilirubinemia, more pronounced in premature infants. Premature infants have an atypical clinical picture, a more severe prolonged course with high indirect hyperbilirubinemia ($p<0.05$).

Key words: premature infants, newborns, pathological hyperbilirubinemia, risk factors, AVPU scale, Glasgow com scale, bilirubin, blood parameters.

Введение. Недоношенность является одной из основных этиологических причин или неблагоприятным преморбидным фоном, обуславливающим лёгкость возникновения, тяжесть клинического течения и исхода неонатальных заболеваний. В развитии патологической неонатальной гипербилирубинемии играют роль множество медико-биологических и социальных предикторов: неблагоприятный преморбидный фон матери, патология течения беременности и родов [1-6]. Однако их значимость еще недостаточно изучена у недоношенных больных желтухой детей. Актуальны сравнительные исследования патологической желтухи среди доношенных и недоношенных детей, выявление и ранжирование факторов риска и особенностей клинического течения для улучшения качества лечебно-профилактических мероприятий перинатальной медицины [7,8].

Цель исследования. Изучить факторы риска реализации и клинко-лабораторные особенности течения затяжных неонатальных патологических желтух для расширения и усовершенствования лечебно-профилактических программ.

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились 503 новорожденных, разделённых на 3 группы:

1-я основная - 198 недоношенных детей с патологической гипербилирубинемией,

2-я основная - 205 доношенных детей с патологической гипербилирубинемией,

3-я контрольная – 100 здоровых доношенных новорожденных.

Критериями отбора служили показатели билирубина в соответствии с графиком пороговых значений различные сроки гестации, клинические проявления желтухи по шкале Крамера, показателей транскутанной билирубинометрии и сохранение гипербилирубинемии более 14 дней у доношенных и более 21 дня у недоношенных новорожденных.

Все данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны с помощью прикладного пакета SPSS 16.0. Достоверными результатами считаются при показателе $p < 0,05$. Ранговая значимость факторов риска реализации неонатальных затяжных патологических желтух проводилась методами доказательной медицины (Кельмансон И.А. 2004).

Результаты и их обсуждение. Нами исследованы и ранжированы медико-биологические и социальные предикторы затяжных патологических желтух у исследованных групп новорожденных детей (табл. 1).

Таблица 1 - Ранговозначимые предикторы затяжных патологических желтух у новорожденных детей

Риск-фактор	Se	Sp	PV+	PV-	J	OR
Низкий образовательный уровень	45%	89%	94%	29%	0,53	6,53
Кольпит	23%	94%	94%	23%	0,37	4,70
Угроза прерывания	39%	85%	91%	26%	0,50	3,69
1-ая беременность матери	37%	86%	84%	41%	0,54	3,67
Возраст матерей 35 лет и старше	18%	94%	86%	37%	0,50	3,48

1-е роды матери	42%	83%	71%	59%	0,63	3,54
ОРВИ	64%	59%	86%	29%	0,63	2,56
ЖДА матерей	29%	86%	67%	56%	0,58	2,51
Патология ОПВ	13%	94%	66%	53%	0,54	2,13
Обвитие пуповины	15%	92%	64%	53%	0,54	2,03
Не удовлетворительные мат-быт. условия	11%	94%	88%	21%	0,27	1,92
Преждевременные роды в анамнезе	8%	96%	64%	52%	0,53	1,91
Генитальные заболевания	16%	89%	59%	52%	0,53	1,60
Девочки	55%	57%	72%	39%	0,55	1,59
Гестоз	59%	52%	83%	24%	0,57	1,58
Индукцированные роды	12%	92%	59%	52%	0,53	1,55
Юные матери	6%	96%	75%	34%	0,36	1,55
Выкидыши в анамнезе	16%	89%	57%	52%	0,53	1,47
ЖДА	48%	61%	83%	23%	0,51	1,45
ИМВП матерей	7%	94%	56%	98%	0,50	1,25

Выявлены различия и в структуре заболеваемости матерей. У матерей недоношенных детей преобладает экстрагенитальная заболеваемость против урогенитальной ($p<0,05$). У матерей доношенных детей они находятся практически в равных ($p>0,05$) соотношениях (табл. 2).

Таблица 2 - Заболеваемость матерей исследованных групп детей

Группа	Недоношенные	Доношенные
Заболевания	Кол-во, %	Кол-во, %
Экстрагенитальные	86 (43,44%)*	45 (21,95%)
Урогенитальные	47 (23, 73%)	37 (18,05%)
Здоровые	65 (32,83%)	123 (60,0%)*
Итого	198 (100%)	205 (100%)

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

При анализе акушерского анамнеза матерей, как предиктора затяжных патологических желтух, установлена отягощенность практически по всем патологиям у матерей недоношенных детей, влияющим на формирование, развитие и здоровье ребёнка (рис. 1).

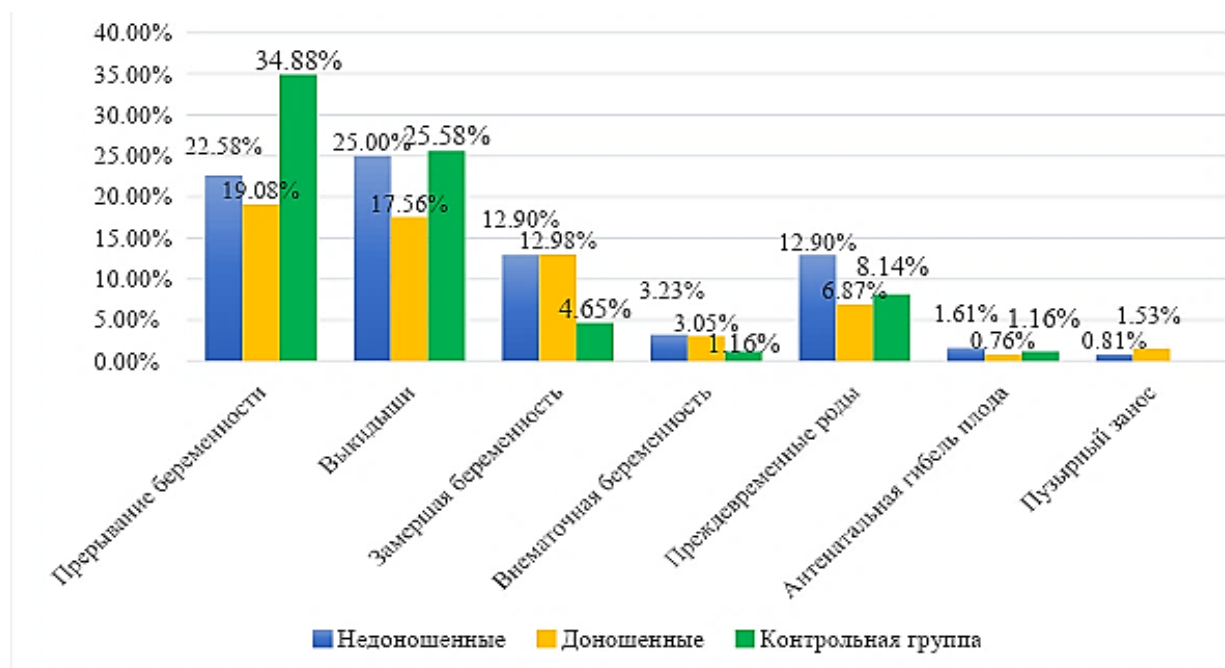


Рисунок 1. Акушерский анамнез матерей.

У матерей больных недоношенных детей установлена многочисленная патология течения данной беременности. Это ОРВИ, гестозы, ЖДА и угроза прерывания беременности ($p < 0,001$). Реже - кольпиты ($p < 0,01$) и патология околоплодных вод ($p < 0,05$).

При ранжировании выявлены наиболее доказательные предикторы беременности (табл. 3).

Выявлены доказательные риски патологического течения родов у недоношенных детей (табл. 4).

Таблица 3 - Ранговая значимость рисков патологического течения беременности

Риск-фактор	Se	Sp	PV+	PV-	J	OR
Кольпит	23%	94%	94%	23%	0,37	4,70
Угроза прерывания	39%	85%	91%	26%	0,50	3,69
ОРВИ	64%	59%	86%	29%	0,63	2,56
Гестоз	59%	52%	83%	24%	0,57	1,58
ЖДА	48%	61%	83%	23%	0,51	1,45
Гипертензия	4%	97%	85%	20%	0,23	1,42

Таблица 4 - Ранговая значимость рисков патологического течения родов

	Se	Sp	PV+	PV-	J	OR
Индукцированные роды	12%	92%	59%	52%	0,53	1,55
Обвитие пуповины	15%	92%	64%	53%	0,54	2,03
Патология ОПВ	13%	94%	66%	53%	0,54	2,13
ДИОПВ	43%	88%	77%	61%	0,66	5,42

Нами изучен спектр основных ВУИ: ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и различных вариантов микст-инфекций у 247 больных неонатальной патологической желтухой.

Положительный результат выявлен в 91,67% детей. Большой полиморфизм отмечен в группе недоношенных детей с преобладанием ($p<0,05$) микст-инфекции (табл. 5).

Таблица 5 - Соотношение моно- и микст инфекций при патологических желтухах смешанного генеза

Группа	Недоношенные	Доношенные	Итого
	Кол-во, %	Кол-во, %	Кол-во, %
Моноинфекция	13 (13,54%)	25 (16,56%)	38 (100%)
Микстинфекция	67 (69,79%)	104 (68,87%)	171 (100%)
Отрицательный	16 (16,67%)	22 (14,57%)	38 (100%)
ИТОГО	96 (38,87%)	151(61,13%)	247 (100%)

В структуре затяжных патологических желтух с высокой степенью достоверности ($p<0,001$) преобладают желтухи смешанного генеза, далее

следуют желтухи конъюгационного генеза. Реже определяются желтухи гемолитического генеза (рис. 2).

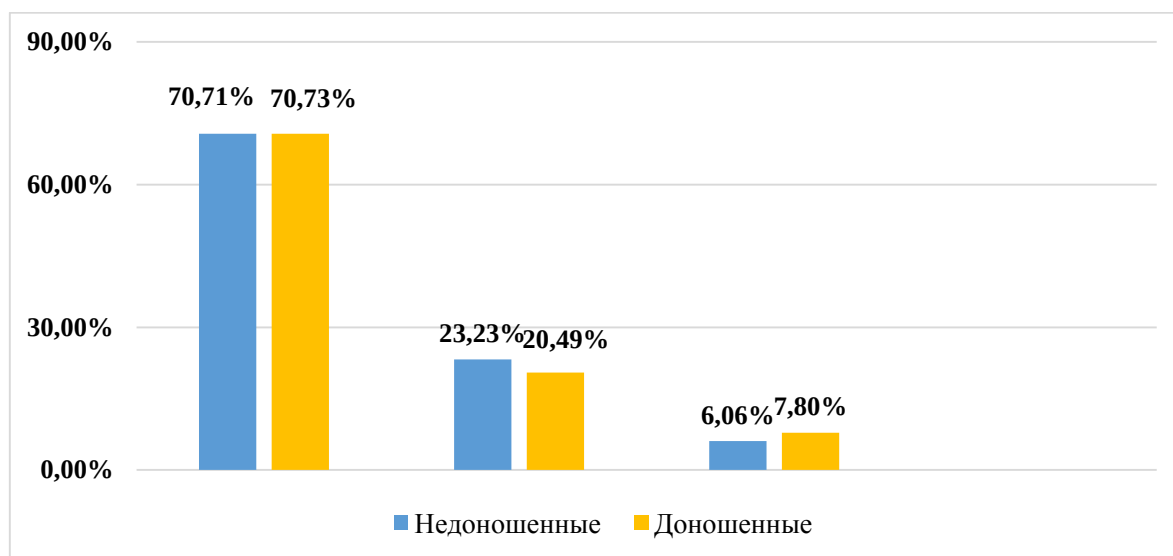


Рисунок 2. Структура неонатальных патологических желтух.

При смешанном генезе заболевания структура полиморфна и представлена в большинстве случаев ($p<0,001$) сочетаниями конъюгационных желтух с ВУИ. Отмечаются сочетания недоношенности с ВУИ, ВУИ, сепсиса и ВЖК, ВУИ, сепсиса и ГБН (рис. 3).

У недоношенных детей выявлена атипичность клинической картины заболевания: сонливость, вялость, беспокойство, апноэ, одышка, аспирация, судороги (рис. 4).

У недоношенных детей с нарастанием тяжести желтухи достоверно снижаются оценки по шкале АГБО (рис. 5).

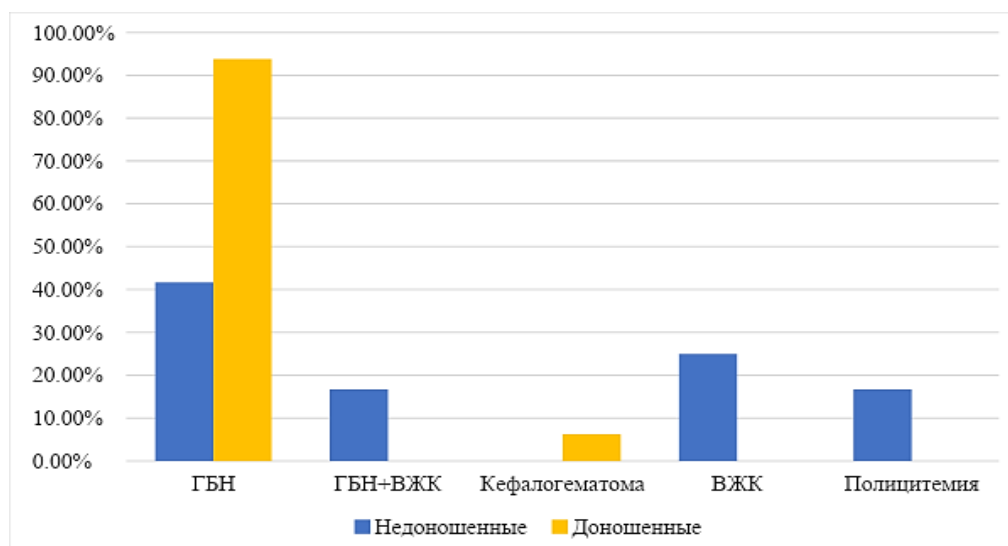


Рисунок 3. Структура неонатальных желтух.

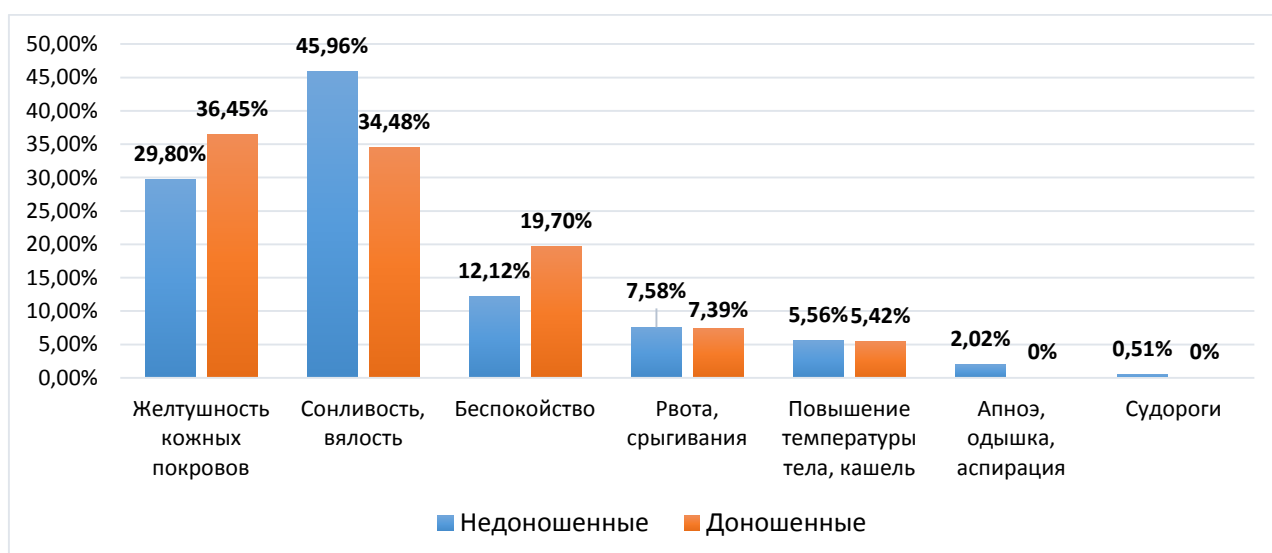


Рисунок 4. Клинические проявления затяжных желтух у недоношенных детей.

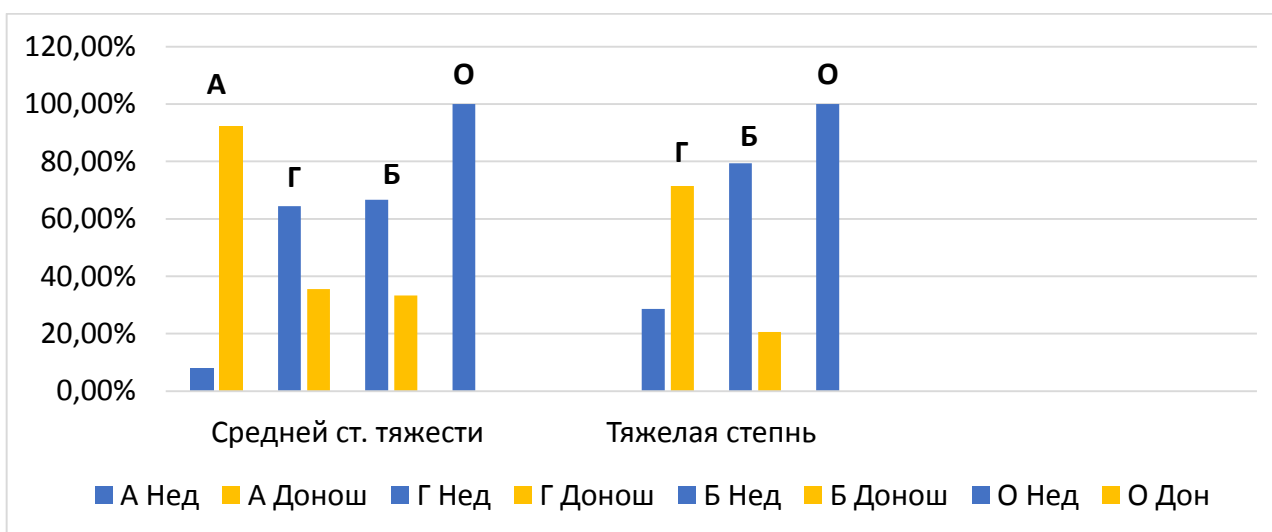


Рисунок 5. Оценка по шкале АГБО.

При оценке сознания по шкале Глазго у большинства недоношенных детей

отмечается глубокое нарушение сознания вплоть до комы (рис. 6).

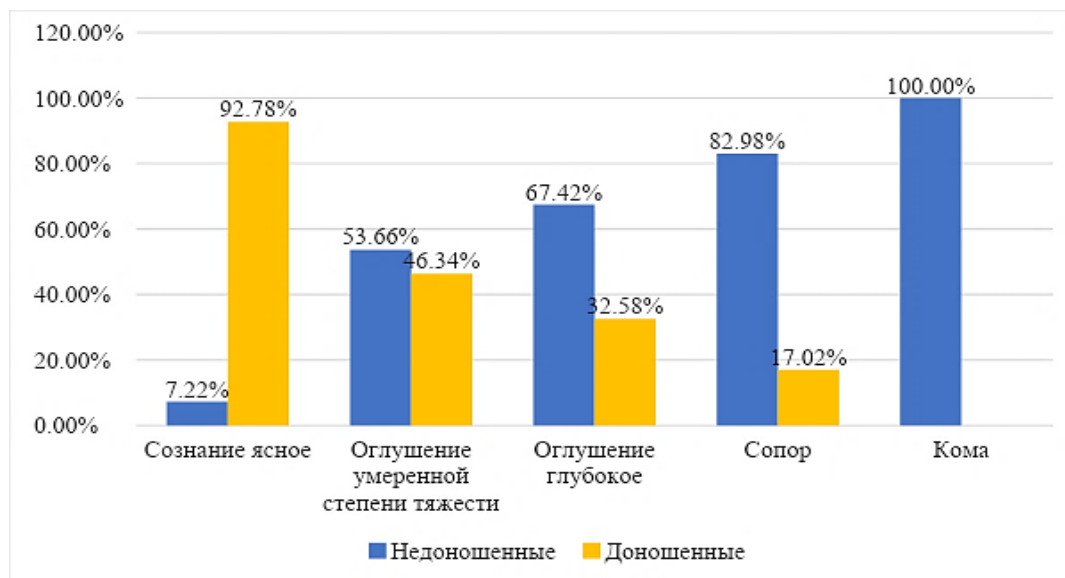


Рисунок 6. Оценка по шкале ком Глазго.

При транскутанной билирубинометрии наиболее высокие показатели билитеста ($p < 0,05$)

определяются при тяжелой степени заболевания как у доношенных, так и у недоношенных детей (табл. 9).

Таблица 9 - Показатели транскутанной билирубинометрии у новорожденных с затяжной желтухой различного генеза

Билирубин общий мкмоль/л	Недоношенные	Доношенные
Средняя степень тяжести	37,44±8,58	37,98±6,19
Тяжелая степень	44,93±11,36*	42,61±6,96*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

При сравнительном анализе непрямой гипербилурубинемии между группами установлено достоверное ($p < 0,05$)

преобладание НБ у недоношенных детей (рис. 7).

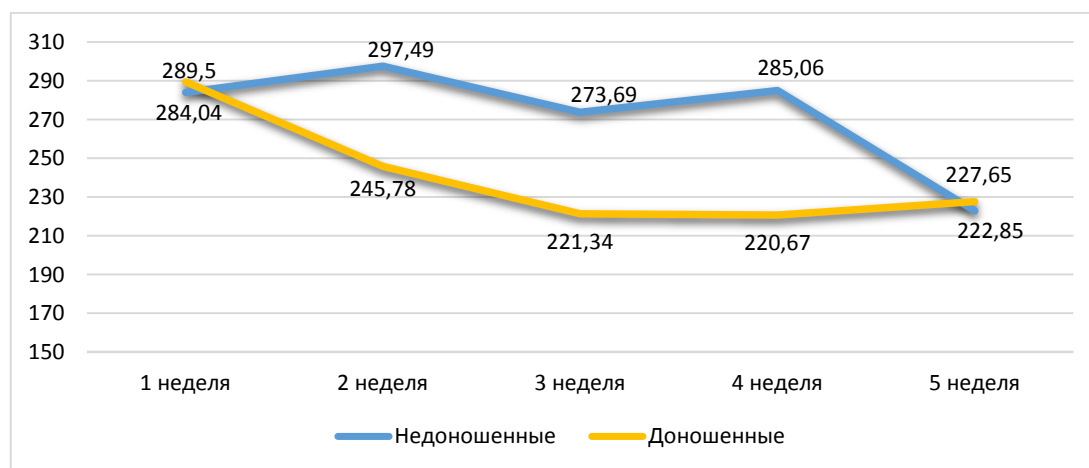


Рисунок 7. Динамика непрямого билирубина.

Разработан алгоритм профилактических мероприятий для практического здравоохранения (табл. 10).

Таблица 10 - Алгоритм профилактики патологических неонатальных желтух

ЦСМ	Мероприятия	Действия
1-ый этап – Планируемая беременность	1. Организация матерей группы риска: - первая беременность, - 3- и более беременностей - юный и старший возраст матерей, - отягощённый акушерский анамнез - экстра- и урогенитальная заболеваемость - низкий социальный статус семей	1. Полное клинико-лабораторное обследование, особенно на ВУИ, - Лечение заболеваний, санация хронических очагов инфекции, - ЗОЖ, - фолиевая кислота
2-ой этап Беременность	- Мониторинг течения беременности	- Профилактика ОРВИ, - ЗОЖ
3-ий этап. Роддом	- Щадящее ведение родов, - ранний мониторинг билирубинемии	- Взятие пуповинной крови на ОБ и его фракции, - транскутанная билирубинометрия - решение о выписке или переводе в стационар
4-ый этап ЦСМ	Мониторинг состояния здоровья	- Клинический осмотр, - транскутанная билирубинометрия - решение о консервативной терапии на дому, - госпитализация.

Заключение:

1. Анализ исследования позволяет заключить, что имеется множество доказательно значимых факторов риска развития затяжной патологической гипербилирубинемии, особенно у недоношенных детей.

2. В ранговой значимости факторов риска преобладает низкий образовательный уровень матерей, их урогенитальная и экстрагенитальная заболеваемость, патологическое течение беременности и родов.

3. В структуре преобладает гипербилирубинемии смешанного генеза, чаще в сочетании с ВУИ.

4. У недоношенных детей достоверно чаще, чем у доношенных детей отмечается нарушение сознания в виде умеренного оглушения ($p<0,05$), глубокого оглушения ($p<0,01$), сопора ($p<0,01$) и комы. Причем с ростом тяжести желтухи нарастает степень нарушения сознания, более выраженное у недоношенных детей.

5. У недоношенных детей наблюдается атипичная клиническая картина с более тяжелым течением и преобладанием НБ ($p<0,05$) практически во все недели наблюдения с запоздалая диагностикой заболевания.

Литература

1. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. Неврологический последствия гипербилирубинемии у новорожденных: определения, диагностика и лечение расстройств спектра межжелудочковой железы (KSDs). *Curr Pediatr Rev* 2017;13:199–209.
2. Helal NF, Ghany E, Abuelhamd WA, Alradem A. Characteristics and outcome of newborn admitted with acute bilirubin encephalopathy to a tertiary neonatal intensive care unit. *World J Pediatr.* 2019;15:42–8. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0200-4>
3. Diala UM, Wennberg RP, Abdulkadir I, Farouk ZL, Zabetta C, Omoyibo E. Patterns of acute bilirubin encephalopathy in Nigeria: a multicenter pre-intervention study. *J Perinatol.* 2018;38:873–80. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0094-y>
4. Pace EJ, Brown CM, DeGeorge KC. Neonatal hyperbilirubinemia: an evidence-based approach. *J Fam Pract.* 2019;68:E4–11.
5. Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res.* 2019;85(2):183–90. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0224-4>
6. Campbell Wagemann S, Mena Nannig P. Severe hyperbilirubinemia in newborns, risk factors and neurological outcomes. *Rev Chil Pediatr* 2019;90(3):267-74. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.772>
7. Zhang F, Chen L, Shang S, Jiang K. A Clinical prediction rule for acute bilirubin encephalopathy in neonates with extreme hyperbilirubinemia: a retrospective cohort study. *Medicine.* 2020;99(9):e19364. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019364>
8. Cordero Ch, Laura A, Croen L, Engel SM, Siega-Riz AM, Herring A. Neonatal jaundice in association with autism spectrum disorder and developmental disorder. *J Perinatol.* 2020 February; 40(2):219–225. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0452-4>