

УДК 616.36-008.5-053

## РИСК-ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

*С.Дж. Боконбаева, С.В. Зейвальд, Г.П. Афанасенко*

В структуре детской заболеваемости и смертности перинатальная патология за последние годы вышла на первое место. Среди всех патологий, возникающих в перинатальном периоде, значимое место занимает патологическая неонатальная желтуха, которая при несвоевременном лечении может вызывать тяжелое поражение головного мозга. Проведено исследование недоношенных и доношенных новорожденных детей с проявлениями гипербилирубинемии. Целью исследования явилось выявление факторов риска развития гипербилирубинемии у недоношенных и доношенных младенцев. Использовалась параметрическая описательная статистика. В основную группу вошли недоношенные дети с гипербилирубинемией ( $n = 295$ ), доношенные дети с патологической желтухой ( $n = 212$ ). Контрольную группу составили 50 доношенных здоровых новорожденных детей. Критериями отбора служили оценка иктеричности кожных покровов и слизистых по шкале Крамера, показатели билирубина в соответствии с номограммой в различные сроки гестации, показатели транскутанной билирубинометрии с помощью билитеста, появление желтухи в первые 36 часов и сохранение гипербилирубинемии более 2-х недель у доношенных и более 3-х недель у недоношенных младенцев. Выявлено, что прогностически неблагоприятными факторами являются отягощенный акушерский анамнез, паритет беременности и родов, патологическое течение беременности, возраст матерей, гендерное соотношение. В структуре неонатальных патологических желтух у недоношенных младенцев преобладают желтухи смешанного и конъюгационного генеза, реже – гемолитического генеза. Большое значение имеет динамическое наблюдение за новорожденными после выписки из родильного дома, так как младенцы выписываются через 3 дня с проявлениями неонатальной желтухи, а поступают на 2–3-й неделе жизни в реанимационное отделение с клиникой ядерной желтухи.

*Ключевые слова:* недоношенные; доношенные; новорожденные; факторы риска; патологическая желтуха; гипербилирубинемия.

---

## АРА ТӨРӨЛГӨН ЖАНА МӨӨНӨТҮНДӨ ТӨРӨЛГӨН ЫМЫРКАЙЛАРДА ПАТОЛОГИЯЛЫК ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯНЫН ӨРЧҮП КЕТҮҮ КОРКУНУЧУ-ФАКТОРЛОРУ

*С.Дж. Боконбаева, С.В. Зейвальд, Г.П. Афанасенко*

Акыркы жылдары балдар ооруларынын жана өлүмүнүн түзүмүндө перинаталдык патология биринчи орунга чыкты. Перинаталдык мезгилде пайда болгон бардык патологиялардын арасында неонаталдык сарык орчундуу орунду ээлейт, аны өз учурунда дарылабаса, мээнин катуу жабыркашына алып келиши мүмкүн. Гипербилирубинемиянын белгилери байкалган ара төрөлгөн жана мөөнөтүндө төрөлгөн ымыркайларга изилдөө жүргүзүлдү. Изилдөөнүн максаты ара төрөлгөн жана мөөнөтүндө төрөлгөн ымыркайларда гипербилирубинемиянын өрчүп кетүү коркунучунун факторлорун аныктоо болуп эсептелген. Параметрдик сүрөттөмө статистикасы колдонулду. Негизги топко гипербилирубинемия менен ара төрөлгөн ымыркайлар ( $n = 295$ ), мөөнөтүндө төрөлгөн патологиялык сарык менен жабыркаган ымыркайлар ( $n = 212$ ) кирди. Көзөмөлдөө тобу 50 толук кандуу дени сак жаңы төрөлгөн ымыркайлардан турган. Тандоонун критерийлери болуп Крамер шкаласы боюнча теринин жана былжырлуу челдин саргайышын, кош бойлуулуктун ар түрдүү мезгилдериндеги номографияга ылайык билирубиндин көрсөткүчтөрүн, билипесттин жардамы менен транскутулярдык билирубинометриянын индекстерин, биринчи 36 саатта сарыктын башталышын жана гипербилирубинемиянын мөөнөтүндө төрөлгөн ымыркайларда 2 жумадан ашык жана ара төрөлгөн ымыркайларда 3 жумадан ашык мөөнөткө сакталышын баалоо болду. Акушердик анамнезге, кош бойлуулуктун жана төрөттүн паритетине, кош бойлуулуктун патологиялык өтүшүнө, энелердин жашына, гендердик катышка байланыштуу болжолдуу жагымсыз факторлор бар экендиги аныкталды. Ара төрөлгөн ымыркайлардын патологиялык сарык түзүмүндө аралаш жана конъюгациялык генездин сарыгы басымдуулук кылат, гемолитикалык генездин сарыгы сейрек байкалат. Төрөт үйүнөн чыккандан кийин жаңы төрөлгөн ымыркайларга байкоо жүргүзүү чоң мааниге ээ, анткени ымыркайлар 3 күндөн кийин жаңы төрөлгөндөрдүн сарык оорусунун белгилери менен чыгарылып, 2–3-жумادا клиникалык ядролук сарык оорусу менен жандандыруу бөлүмүнө жаткырылат.

*Түйүндүү сөздөр:* ара төрөлгөн ымыркайлар; мөөнөтүндө төрөлгөн ымыркайлар; жаңы төрөлгөн ымыркайлар; тобокелдик факторлору; патологиялык сарык; гипербилирубинемия.

## RISK-FACTORS FOR REALIZATION OF PATHOLOGICAL JAUNDICE IN PREMATURE AND PREMATURE AND FULL-TERM NEWBORNS

*S.Dzh. Bokonbaeva, S.V. Zeivald, G.P. Afanasenko*

In the structure of childhood morbidity and mortality, perinatal pathology has come to the front in recent years. Among all the pathologies that occur in the perinatal period, a significant place is occupied by pathological neonatal jaundice, which, if not treated promptly, can cause severe brain damage. A study of premature and full-term newborns with manifestations of hyperbilirubinemia was carried out. The aim of the study was to identify risk factors for the development of hyperbilirubinemia in premature and full-term infants. Parametric descriptive statistics were used. The main group included premature newborns with hyperbilirubinemia ( $n = 295$ ), full-term infants with pathological jaundice ( $n = 212$ ). The control group consisted of 50 full-term healthy newborns. The selection criteria were the assessment of the icterus of the skin and mucous membranes according to the Kramer scale, the bilirubin indices in accordance with the nomogram at different gestational periods, the indices of transcutaneous bilirubinometry using bilipest, the onset of jaundice in the first 36 hours and the persistence of hyperbilirubinemia for more than 14 days in full-term and more than 21 days in premature infants. It was revealed that prognostically unfavorable factors are aggravated obstetric history, parity of pregnancy and childbirth, pathological course of pregnancy, age of mothers, gender ratio. In the structure of neonatal pathological jaundice in premature infants, jaundice of mixed and conjugated genesis prevails, less often of hemolytic genesis. Observation of newborns after discharge from the maternity hospital is of great importance, since infants are discharged after 3 days with manifestations of neonatal jaundice, and, on 2–3 week of life, are admitted to the intensive care unit with nuclear jaundice clinical picture.

*Keywords:* premature; full-term; newborns; risk factors; pathological jaundice; hyperbilirubinemia.

**Введение.** Неонатальная желтуха является важной причиной неонатальной заболеваемости и смертности детей во многих странах мира [1–3]. В Кыргызстане перинатальная патология занимает первое место в структуре детской заболеваемости и смертности (РМИЦ МЗ КР, 2020), ввиду чего их изучение представляется на современном этапе наиболее актуальным.

После введения ВОЗ критериев живорожденности необходимость изучения проблем недоношенных в КР резко возросла, так как недоношенные дети являются основной группой риска по перинатальной заболеваемости и смертности детей [4, 5].

**Цель исследования** – изучение риск-факторов развития и клинико-лабораторных показателей течения неонатальных патологических жёлтух, что необходимо для расширения и усовершенствования лечебно-профилактических программ.

**Материал и методы исследования.** Всего обследовано 554 новорожденных, разделённых на 3 группы: первая группа включала 295 новорожденных, рожденных со сроком гестации менее 38 недель и имевших патологическую гипербилирубинемия, вторая – 212 новорожденных, родившихся позднее 38 недель, также имеющих патологическую желтуху и третья группа – контрольная – составляла 50 доношенных здоровых новорожденных.

Критериями отбора служили уровень билирубина и его фракций в соответствии с номограммой Бутани, степень клинических проявлений гипербилирубинемии по шкале Крамера, показатели неинвазивной транскутанной билирубинометрии [6, 7], появление иктеричной окраски кожных покровов сразу после рождения, сохранение гипербилирубинемии более 2-х недель у доношенных и больше 3-х недель у недоношенных детей.

Все данные внесены в программное обеспечение SPSS 16.0, при помощи которой проведен статистический анализ.

**Результаты и обсуждение.** Нами исследованы риск-факторы реализации патологической гипербилирубинемии у доношенных и недоношенных новорожденных. Учитывались следующие показатели: материнский возраст, гендерное соотношение новорожденных, паритет беременностей и родов, а также патология течения беременности.

При изучении возраста матерей выявлено, что во всех группах преобладали ( $p < 0,001$ ) женщины от 20 до 35 лет (рисунок 1).

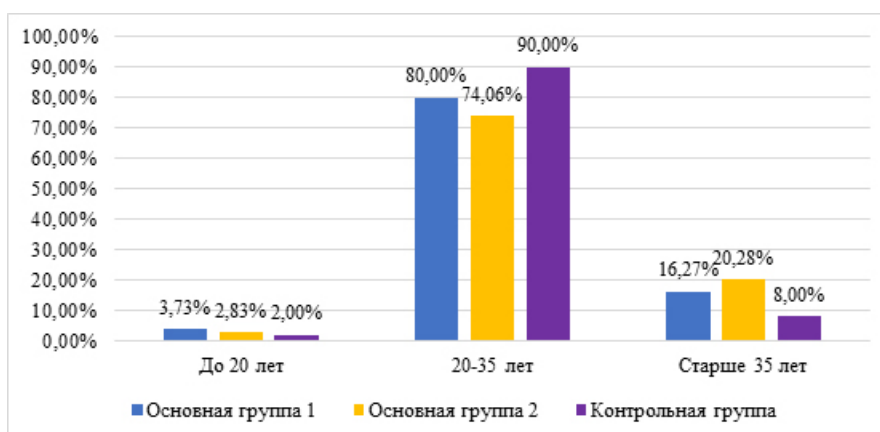


Рисунок 1 – Возраст матерей исследованных групп детей

Наши данные совпадают с исследованиями иранских и индийских ученых, которые также указывают на преобладание матерей оптимального фертильного возраста при неонатальных патологических желтухах [8, 9].

При сравнительном анализе возрастных показателей между основными группами установлено, что юных матерей было достоверно больше в первой основной группе ( $p < 0,001$ ), чем во второй. Матерей оптимального фертильного возраста больше в первой группе, чем во второй ( $p < 0,01$ ). Матери старшего возраста в обеих группах были практически в равных ( $p > 0,05$ ) соотношениях (рисунок 2).

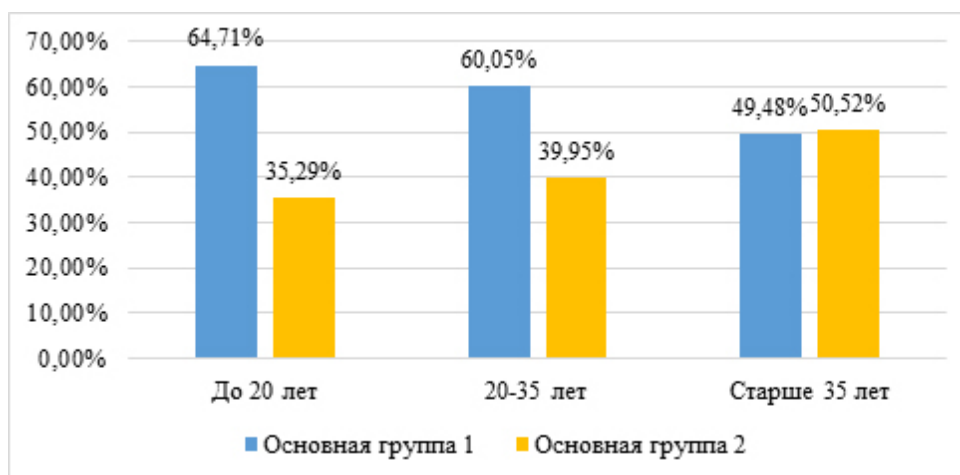


Рисунок 2 – Возраст матерей исследованных групп детей

Гендерный анализ показал, что в целом, в контрольной группе и группе больных доношенными детьми преобладают ( $p < 0,05$ ) мальчики (рисунок 3).

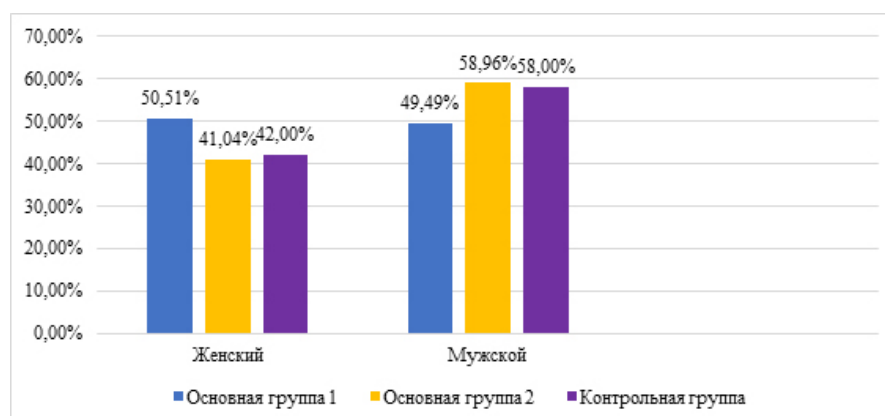


Рисунок 3 – Гендерное соотношение по группам

При сравнительном анализе между основными группами в группе больных недоношенных детей определяется достоверное ( $p < 0,01$ ) преобладание девочек. В группе доношенных больных гендерные различия недостоверные (53,87 и 46,13 %;  $p > 0,05$ ), хотя также имеется тенденция к преобладанию девочек (рисунок 4). Наши данные не совпадают с исследованиями в Чили, в котором патологическая гипербилирубинемия чаще развивалась у мальчиков (2019 г.) [10]. Риск рождения больных недоношенных девочек обусловлен более повышенной ранимостью яйцеклетки, чем сперматозоида, так как оба мейоза мужской половой клетки совершаются всего за 2 месяца, а женской – мейоз более длительный.

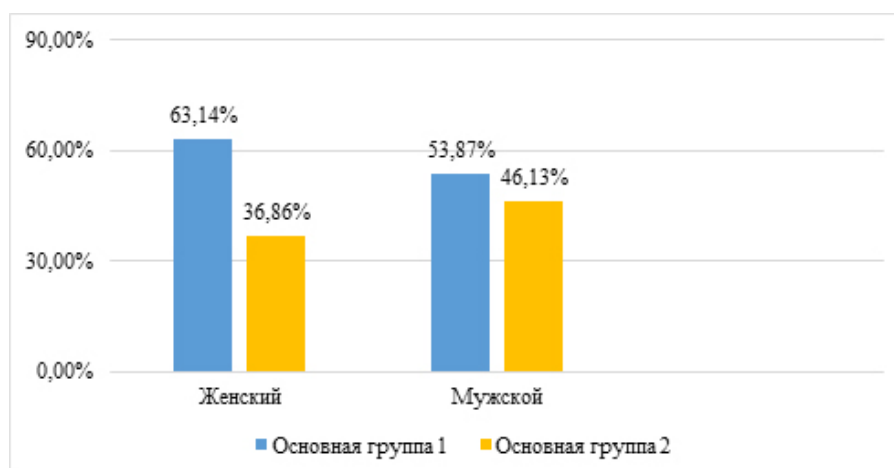


Рисунок 4 – Гендерное соотношение по группам

Нами проведен анализ влияния паритета беременности и родов на риск реализации патологических желтух. В целом установлено, что у матерей не всякая беременность заканчивалась родами. Так, беременностей было на 303 больше, чем число родов. Причины были разнообразны: аборт, выкидыш и социальные факторы. В целом и по группам меньше всего больных детей рождалось от первой беременности и родов. Несколько больше ( $p > 0,05$ ) было детей от второй беременности и родов. Большинство (от  $p < 0,01$  до  $p < 0,001$ ) детей рождались от трех и более беременностей и родов (рисунки 5, 6).

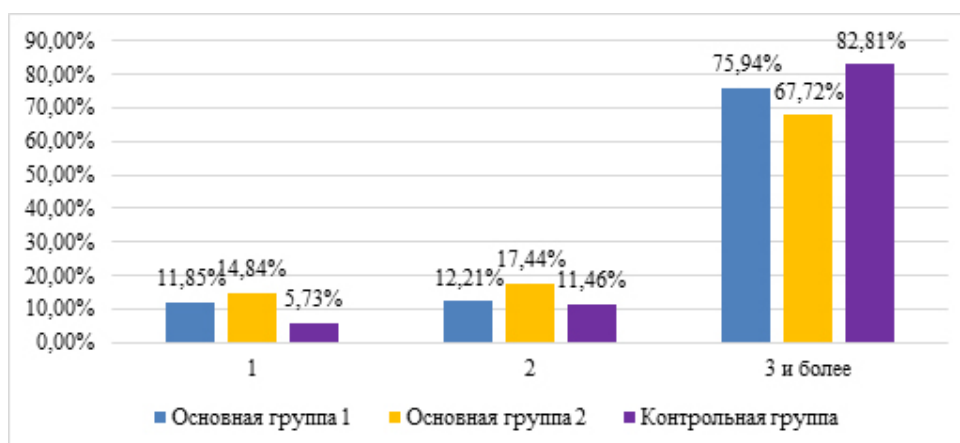


Рисунок 5 – Паритет беременностей матерей

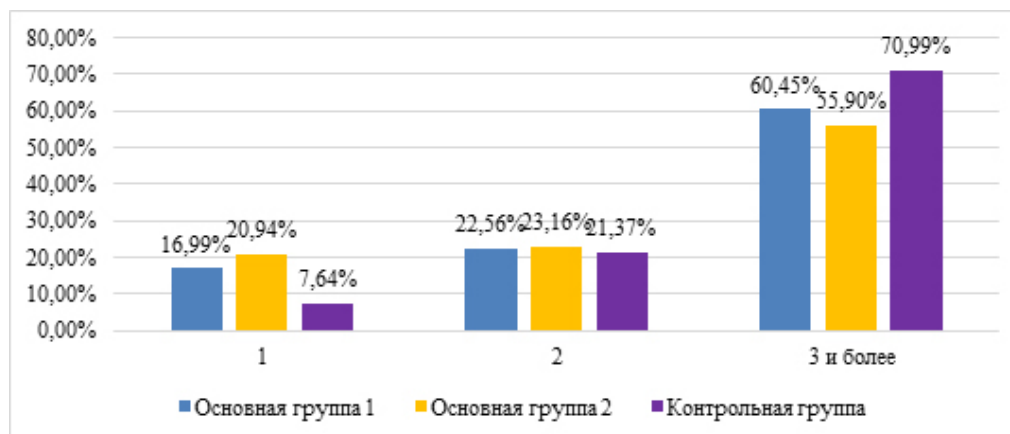


Рисунок 6 – Паритет родов матерей

Следовательно, риск-факторами развития патологических желтух у детей является паритет беременностей и родов: чем больше беременностей и родов, тем выше риск развития неонатальных патологических желтух, особенно у недоношенных детей ( $p < 0,01$ ). Однако следует отметить, что первобеременные и первородящие матери чаще наблюдаются в первой группе, чем во второй ( $p < 0,05$ ). Известно, что одной из причин невынашивания беременности являются БППП. В исследованиях российских ученых [11] преобладали дети от второй беременности первых родов.

Анализ акушерского анамнеза матерей выявил крайнюю отягощенность по всем патологиям, имеющим влияние на формирование, развитие и здоровье ребёнка. В целом, отягощенный акушерский анамнез с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) чаще и более выражен в группе больных недоношенных детей, в меньшей степени ( $p < 0,01$ ) – у больных доношенных детей, чем у детей контрольной группы. У матерей первой группы в 7 раз чаще наблюдались: прерывания беременности, в 6 раз чаще – выкидыши и антенатальная гибель плода, в 5 раз чаще – внематочная беременность, в 2,3 раза чаще – замершие беременности, чем у матерей контрольной группы (рисунок 7).

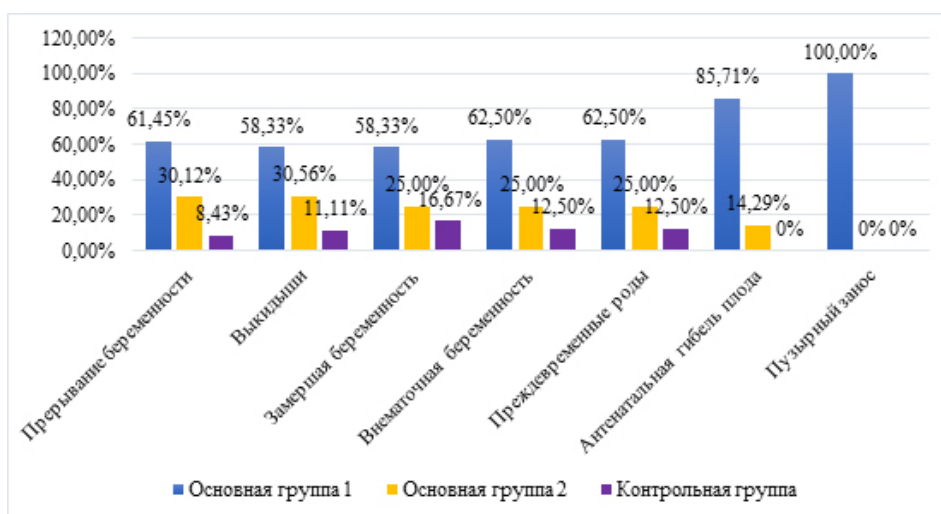


Рисунок 7 – Акушерский анамнез матерей

В акушерском анамнезе у матерей больных недоношенных детей достоверно чаще, чем у матерей больных желтухой доношенных детей, отмечаются замершие беременности и преждевременные роды ( $p < 0,01$ ), прерывание беременности и самопроизвольные выкидыши ( $p < 0,05$ ), в 2 раза чаще – внематочная беременность, в 6 раз чаще – антенатальная гибель плода. Пузырный занос – одно из самых грозных осложнений – наблюдался только в первой основной группе (рисунок 8).



Рисунок 8 – Акушерский анамнез матерей

В структуре неонатальных патологических желтух у недоношенных детей с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) преобладают желтухи смешанного и конъюгационного генеза, реже – гемолитического генеза. Причём чаще ( $p < 0,05$ ) отмечаются желтухи смешанного генеза. Паренхиматозные и обтурационные желтухи выявлены в единичных случаях (таблица 1).

Таблица 1 – Структура затяжных патологических желтух у недоношенных детей

Желтухи	Количество, n	Проценты, %
Смешанного генеза	140	47,46 ***
Конъюгационные	113	38,30 ***
Гемолитические	38	12,88
Паренхиматозные	3	1,02
Обтурационные	1	0,34
Итого:	295	100

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

При анализе уровня билирубина у исследованных недоношенных детей со всеми видами патологических желтух гемолитического, конъюгационного и смешанного генеза в первые 7 дней жизни с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) установлено преобладание непрямой фракции билирубина. Причём уже со второго дня жизни идёт рост ( $p < 0,05$ ) непрямой гипербилирубинемии, превышающий критический уровень уже на 4–5-й дни жизни ( $p < 0,001$ ), затем идёт ее снижение (рисунок 9).

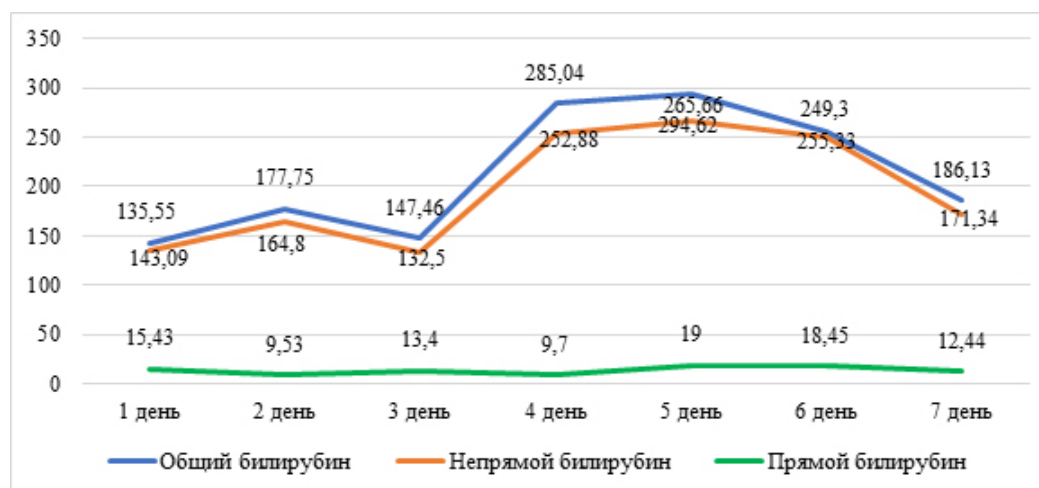


Рисунок 9 – Динамика билирубина в первую неделю жизни

При анализе уровня билирубина желтух различного генеза установлено, что достоверно высокие показатели общего билирубина в крови больных отмечаются при желтухах смешанного генеза ( $p < 0,01$ ), далее – конъюгационного ( $p < 0,05$ ) и ( $p > 0,05$ ) – гемолитического генеза.

В динамике уровень общего билирубина при всех видах желтух продолжает достоверно (от  $p < 0,05$  до  $p < 0,01$ ) повышаться к 3-й неделе жизни, затем снижается (рисунок 10).

Непрямая гипербилирубинемия доходит до высокого критического уровня уже на первой неделе жизни (от  $p < 0,05$  до  $p < 0,01$ ). Однако дети выписываются через 3 дня домой с диагнозом Неонатальная желтуха, где наблюдение некачественное, и на втором пике (2–3-я неделя жизни) поступают в реанимационное отделение с клиникой ядерной желтухи (рисунок 11).

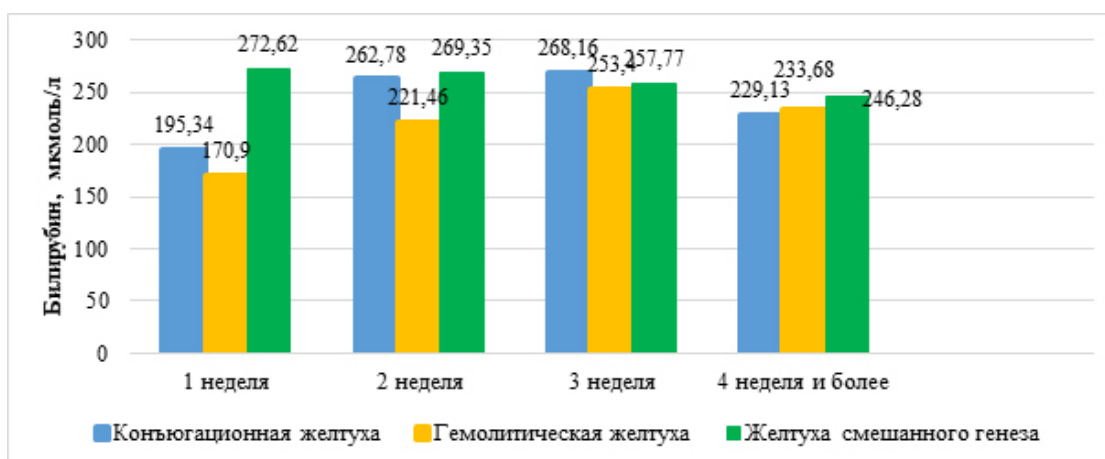


Рисунок 10 – Уровень общего билирубина в крови больных детей

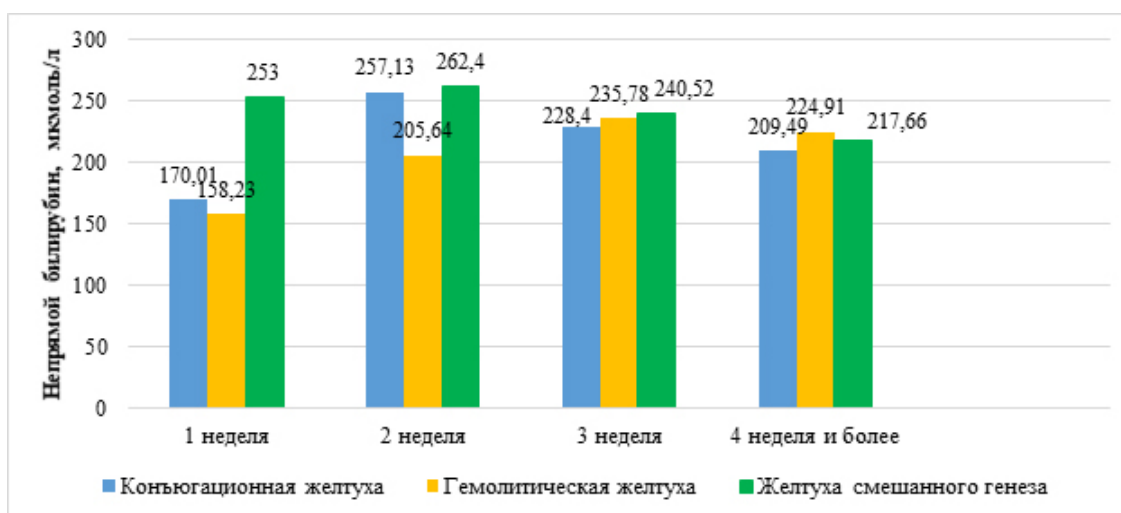


Рисунок 11 – Уровень непрямого билирубина в крови больных детей

**Заключение.** Анализируя наше исследование, мы отметили, что имеется множество значимых факторов риска развития у недоношенных детей патологической гипербилирубинемии: возраст матери, гендерная принадлежность, патологическое течение беременности, паритет беременности и родов, отягощённый акушерский анамнез. Также важно динамическое наблюдение за новорожденными, так как младенцы выписываются через 3 дня из родильного дома с проявлениями неонатальной желтухи, а поступают на втором пике (2–3-я неделя жизни) в реанимационное отделение с клиникой ядерной желтухи.

#### Литература

1. *Agyerpong I.* Оформление оценки здоровья / I. Agyerpong, T. Corrah, Y. Guo et al. // Ланцет. 2015; 385: 1377–79.
2. *Бутани В.К.* Неонатальная гипербилирубинемия и резус-болезнь новорожденного: оценки заболеваемости и обесценения на 2010 год на региональном и глобальном уровнях / В.К. Бутани, А. Зипурский, Н. Blencowe [и соавт.] // *Pediatr Res.* 2013; 74 (Suppl 1): 86–100.



3. *Olusanya B.O.* Значимость желтухи новорожденных в детской смертности в мире: результаты ГББ 2016 / B.O. Olusanya, S. Teeple, N.J. Kassebaum // Педиатрия. 2018; 141: e20171471.
4. *Lee B.K., Le Ray I., Sun J.Y., Wikman A., Reilly M., Johansson S.* Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles // *Acta Paediatr.* 2016. Vol. 105. No. 12. P.1444–1450.
5. *Amos R.C., Jacob H., Leith W.* Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98) // *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017. Vol. 102. No. 4. P. 207–209.
6. *Bromiker R., Goldberg A., Kaplan M.* Israel transcutaneous bilirubin normogram predicts significant Hyperbilirubinemia // *Journal of Perinatology.* 2017; P. 1–4.
7. *Raba A.A., O'Sullivan A., Miletin J.* Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy in preterm infants: a prospective observational study // *BMJ Paediatr Open.* 2020 Jul. 16;4(1):e000681.
8. *Reza Tavakolizadeh, Anahita Izadi, Golnar Seirafi, Leila Khedmat and Sayed Yousef Mojtahedi.* Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran // *Eur J Transl Myol.* 2018. Jul 10. Vol. 28. No. 3. P. 7618.
9. *Huq S., Hossain S.M., Haque S.M.T., Tarafder M.A.* Knowledge Regarding Neonatal Jaundice Management among Mothers: A Descriptive Study Done In a Tertiary Level Hospital of Dhaka City // *Anwer Khan Modern Medical College Journal.* 2017. Jul. Vol. 8. No. 2. P. 121–127.
10. *Stephanie Campbell Wagemann, Patricia Mena Nannig.* Severe hyperbilirubinemia in newborns, risk factors and neurological outcomes // *Rev. chil. pediatr.* Santiago. 2019. June. Vol. 90. No. 3. P. 267–274.
11. *Лундина Г.В.* Факторы риска и течение неонатальных желтух у недоношенных и маловесных новорожденных / Г.В. Лундина, А.И. Отинова / Пермский государственный медицинский университет имени академика. Е.А. Вагнера // *Вятский медицинский вестник.* 2015. № 2. С. 66–68.