

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЗАТЯЖНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ КОНЬЮГАЦИОННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

УДК 616.633.937—053.31—037

Поступила 25.02.2011 г.



**В.В. Солнцев**, врач-педиатр<sup>1</sup>; аспирант кафедры госпитальной педиатрии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Детская городская поликлиника №1, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**Цель исследования** — выявить факторы риска, достоверно влияющие на формирование затяжных вариантов течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование клинико-биохимических показателей у 100 детей в возрасте от 4 нед до 3 мес с проявлениями затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии и у 40 детей без таких проявлений.

**Результаты.** На основе анализа динамики снижения показателей уровня общего билирубина и особенностей течения затяжной гипербилирубинемии выделено три варианта течения патологического состояния: доброкачественное, волнообразное и резистентное. Определены прогностические критерии формирования затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии.

**Ключевые слова:** новорожденные, затяжная гипербилирубинемия, факторы риска, варианты течения, прогнозирование.

## English

### Prognosis of prolonged clinical course variants of neonatal conjugated hyperbilirubinemia

**V.V. Solntsev**, Pediatrician<sup>1</sup>; Postgraduate, the Department of Hospital Pediatrics<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Children City Polyclinic No.1, N. Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod

**The purpose of the study** is to reveal risk factors that have a reliable effect on prolonged clinical course variants of prolonged conjugated hyperbilirubinemia.

**Materials and Methods.** There has been carried out a prospective study of clinical biological indexes in 100 children aged from 4 weeks to 3 months with manifestations of a prolonged variant of conjugated hyperbilirubinemia and 40 children without these manifestations.

**Results.** Based on the analysis of dynamics of total bilirubin level decrease and the characteristics of prolonged course of hyperbilirubinemia, there have been distinguished three variants of pathological condition: benign, undulating and resistant. And prognostic criteria of forming prolonged variants of neonatal conjugated hyperbilirubinemia have been determined.

**Key words:** newborns, prolonged hyperbilirubinemia, risk factors, clinical course variants, prognosis.

Визуальное проявление конъюгационной гипербилирубинемии — желтуха, проявлением которой является желтушное прокрашивание кожи и слизистых оболочек. Неонатальные гипербилирубинемии могут быть физиологическими, встречаться у здорового ребенка и в то же время служить проявлением целого ряда заболеваний. Поэтому неонатальную желтуху следует рассматривать как симптом потенциальной опасности [1, 2]. В последние годы большая часть неонатальных желтух протекает с высоким уровнем билирубина в сыворотке крови и принимает

затяжное течение, нередко переходя границы первого месяца жизни, вследствие чего формируется высокий риск развития осложнений, обусловленных нейротоксичностью непрямого билирубина [3, 4]. В связи с этим приобретают актуальность работы, позволяющие прогнозировать развитие затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных.

**Цель исследования** — выявить прогностические критерии развития затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных в

Для контактов: Солнцев Виктор Владимирович, тел. моб. +7 903-847-00-91; e-mail: solwic@yandex.ru.

зависимости от факторов риска, участвующих в формировании данного патологического состояния.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование клинико-биохимических показателей у детей в возрасте от 4 нед до 3 мес жизни с проявлениями затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии. Изучены медико-биологические факторы риска и их влияние на формирование затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии на основании специально разработанной анкеты [5]. Проанализированы динамика показателей общего билирубина и его фракций, особенности течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии.

Основную группу наблюдения составили 100 детей с затяжным характером течения конъюгационной гипербилирубинемии (средний возраст —  $53,4 \pm 1,8$  сут), из них мальчиков — 62%, девочек — 38%. Все дети были вакцинированы против гепатита В в первые 24 ч жизни. В исследование не включались дети с установленными причинами желтухи (явно текущий инфекционный процесс, желтуха от грудного молока и др.), с врожденными пороками, с физиологической желтухой.

Контрольная группа ( $n=80$ ) была сформирована методом «случай—контроль» (средний возраст —  $34,26 \pm 8,17$  сут) из детей, не имевших проявлений гипербилирубинемии. Обе группы сравнимы по абсолютным показателям (возраст матери, срок гестации, масса тела ребенка при рождении и др.) ( $p>0,1$ ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых непараметрических методов с помощью программы Microsoft Excel, лицензионных статистических программ Biostat и Statistica 6.0. Достоверными считались различия между группами при вероятности ошибки менее 5% ( $p<0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что к факторам риска, ассоциированным с развитием у новорожденных затяжных вариантов конъюгационной гипербилирубинемии, следует отнести: угрозу прерывания беременности в 1-м и 2-м триместрах (85% случаев у матерей основной группы и 40% — контрольной группы;  $\chi^2=8,108$ ;  $p=0,004$ ), наличие ОПГ-гестоза у беременных (83 и 46,3% соответственно;  $\chi^2=5,049$ ;  $p=0,025$ ), гипохромную анемию беременных I и II степеней тяжести (94 и 56,3% соответственно;  $\chi^2=4,302$ ;  $p=0,038$ ), что в итоге приводит к формированию хронической гипоксии плода (84 и 50% соответственно;  $\chi^2=4,068$ ;  $p=0,044$ ), осложнениям в течении родов в виде преждевременного излития околоплодных вод (91 и 52,5% соответственно;  $\chi^2=4,795$ ;  $p=0,029$ ) и медикаментозной стимуляции родовой деятельности (74 и 32,5%;  $\chi^2=8,529$ ;  $p=0,003$ ). Большую роль играет наличие асфиксии при рождении (71 и 43%;  $\chi^2=3,932$ ;  $p=0,047$ ), требующей проведения реанимационных мероприятий новорожденных (75 и 44%;  $\chi^2=4,036$ ;  $p=0,045$ ) и последующей терапии (100 и 46,3%;  $\chi^2=9,422$ ;  $p=0,002$ ), что вызывает позднее прикладывание ребенка к груди (25 и 50%;  $\chi^2=4,921$ ;  $p=0,027$ ) и смешанное вскармливание в раннем неонатальном периоде (79 и 43,8%;  $\chi^2=4,973$ ;  $p=0,026$ ). Выявление в раннем неонатальном периоде гипоксического перинатального поражения головного мозга

(92 и 56,3%;  $\chi^2=3,909$ ;  $p=0,048$ ) также ассоциировано с затяжным вариантом течения конъюгационной гипербилирубинемии.

Указанные факторы риска участвуют в формировании хронической внутриутробной гипоксии плода, осложняющейся нередко асфиксией в родах, что ведет к гипоксическому поражению различных органов и систем, в том числе, возможно, и печени. В результате этого задерживается становление глюкуронилтрансферной системы у новорожденного, происходит диссоциация комплекса «билирубин—альбумин», повышается проницаемость сосудов и гематоэнцефалического барьера, следствием чего может явиться формирование затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии, что согласуется с данными литературы [4, 6, 7]. Клиническая картина при этом будет зависеть от тяжести перенесенной перинатальной гипоксии.

Исследование динамики уровня общего билирубина и его фракций в основной группе показало повышение данных показателей у всех детей, уровень общего билирубина при этом колебался в пределах  $45,1—277,4$  мкмоль/л с преобладанием непрямой фракции. Желтушный синдром формировался за счет повышения уровня непрямого билирубина. На основании анализа динамики снижения уровня общего билирубина выборка из 100 пациентов была разделена на три подгруппы в зависимости от особенностей течения затяжной гипербилирубинемии.

1. Доброкачественное течение — 47 детей. Уровень билирубина снижался постепенно на фоне проводимой терапии и достигал нормальных показателей к 57—60-м суткам жизни.

2. Волнообразное течение — 34 ребенка. Данная подгруппа характеризовалась постепенным снижением уровня общего билирубина к 22—28-м суткам жизни, а затем вновь постепенным нарастанием в среднем на  $27,8 \pm 5,3$  мкмоль/л в период с 29-х по 35-е сутки жизни (5-я неделя жизни). Снижение уровня билирубина регистрировалось к 57—75-м суткам жизни (9—11-я недели), нормализация данного показателя регистрировалась на 85—91-е сутки жизни (13-я неделя).

3. Резистентное течение — 19 детей. Здесь снижение уровня билирубина происходило медленнее, чем в предыдущих группах. Уровень общего билирубина снижался до  $115,7 \pm 6,6$  мкмоль/л к 22—28-м суткам и, несмотря на проводимую терапию, сохранялся в этих пределах до 60-х суток с последующим постепенным снижением. Нормализация уровня билирубина регистрировалась к 90—113-м суткам жизни.

Перечисленные варианты течения конъюгационной гипербилирубинемии могут быть использованы при определении тактики ведения новорожденных с данным патологическим состоянием.

Исходя из полученных данных мы предположили, что для каждого из перечисленных вариантов течения решающую роль должны играть определенные группы факторов риска. Исследуя значимые уровни корреляционных связей и предполагаемые влияния указанных факторов риска на формирование вариантов течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии у па-

циентов основной группы, мы выявили соответствие определенных групп факторов риска вариантам течения данного патологического состояния. Так, при конъюгационной гипербилирубинемии с доброкачественным течением установлена достоверная корреляционная связь с такими факторами риска, как хроническая гипоксия плода ( $r=0,410$ ;  $p=0,000$ ) и, как следствие, развитие перинатального гипоксического поражения головного мозга легкой степени тяжести ( $r=0,239$ ;  $p=0,016$ ). При конъюгационной гипербилирубинемии с волнообразным течением выявлены достоверные корреляционные связи с проведением медицинских аборт у матерей в анамнезе ( $r=0,277$ ;  $p=0,005$ ), угрозой прерывания беременности в 1-м и 2-м триместрах ( $r=0,228$ ;  $p=0,022$ ), медикаментозной стимуляцией родовой деятельности ( $r=0,308$ ;  $p=0,001$ ), что способствовало развитию асфиксии при рождении ( $r=0,202$ ;  $p=0,043$ ), а в раннем неонатальном периоде — развитию перинатального гипоксического или гипоксически-геморрагического поражения головного мозга легкой и средней степеней тяжести ( $r=0,205$ ;  $p=0,040$ ). При конъюгационной гипербилирубинемии с резистентным течением коррелировали следующие факторы риска: проведение медицинских абортов у матерей в анамнезе ( $r=0,249$ ;  $p=0,012$ ), ОПГ-гестоз ( $r=0,233$ ;  $p=0,019$ ), острые респираторные инфекции, перенесенные матерью во время беременности ( $r=0,233$ ;  $p=0,019$ ), прием лекарственных препаратов матерью во время беременности ( $r=0,216$ ;  $p=0,030$ ); тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода ( $r=0,205$ ;  $p=0,040$ ), оперативные роды путем планового кесарева сечения ( $r=0,291$ ;  $p=0,003$ ). Данные факторы риска способствовали развитию асфиксии при рождении ( $r=0,221$ ;  $p=0,026$ ), позднему прикладыванию ребенка к груди и, как правило, в последующем смешанному вскармливанию ( $r=0,199$ ;  $p=0,046$ ). У этих пациентов в раннем неонатальном периоде диагностировано перинатальное гипоксическое или гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга средней степени тяжести ( $r=0,205$ ;  $p=0,040$ ).

В то же время в контрольной группе установлена достоверная корреляционная связь между ранним прикладыванием новорожденного ребенка к груди (в родовом зале в течение первых 20 мин после рождения) и

отсутствием затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии ( $r=0,335$ ;  $p=0,000$ ).

Необходимо отметить, что наибольшая группа факторов риска соответствовала резистентному течению — самому неблагоприятному; при волнообразном течении зарегистрировано четыре фактора риска, а при доброкачественном течении — всего два, т.е. чем более неблагоприятное течение затяжной конъюгационной гипербилирубинемии, тем большее количество факторов риска оказывают влияние на ее формирование.

**Заключение.** Проведенный анализ выявил группы факторов риска, достоверно влияющих на формирование затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии. Оценка их позволяет прогнозировать формирование затяжной конъюгационной гипербилирубинемии антенатально, интранатально и в раннем неонатальном периоде и своевременно принять меры к профилактике данного патологического состояния.

## Литература

1. Булатов В.П., Даминова С.И., Трофимова И.Ш., Сторожева А.Л. Активность гамма-глутамилтранспептидазы-5-нуклеотидазы у новорожденных с синдромом желтухи. Казанский медицинский журнал 2002; 5: 351—353.
2. Таболин В.А., Урывчиков Г.А. Клинические формы желтух у новорожденных. Педиатрия 1987; 9: 79—82.
3. Левицкая С.К., Елиневская Г.Ф. Лечение и профилактика конъюгационной желтухи у новорожденных. Акушерство и гинекология 1990; 1: 51—53.
4. Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д. Неонатология. М: Медицина; 1998.
5. Халецкая О.В., Солнцев В.В. Затяжные варианты течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных: факторы риска и их профилактика. Медицинский альманах 2009; 4(9): 99—102.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Неонатальные желтухи. М; 2004.
7. Мехрякова И.А. и др. Некоторые аспекты гипербилирубинемии на современном этапе. В кн.: Материалы научной сессии ПГМА—ИГМА. Пермь; 2005; с. 147—150.