

УДК 616.36-008.5-053.32

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАТЯЖНЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

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

*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru, galina\_afanasenko@mail.ru*

Патологические неонатальные желтухи характеризуются повышением уровня билирубина выше физиологических норм. Риск тяжелой желтухи и токсического влияния на головной мозг у недоношенных детей выше, чем у доношенных новорожденных. Исследование различий течения патологической гипербилирубинемии среди доношенных и недоношенных детей началось сравнительно недавно, что обуславливает актуальность нашего исследования. Целью нашего исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных патологических желтух у недоношенных и доношенных детей для расширения и усовершенствования лечебно-профилактических программ. Объектом исследования явились новорожденные с патологической желтухой, которые были разделены на группы: недоношенные новорожденные (198 детей) и доношенные новорожденные (205 детей). Клинико-лабораторные показатели проявления желтухи оценивались по шкале Крамера, уровню ретикулоцитов, гемоглобина, билирубина сыворотки крови. Диагностика внутриутробных инфекций (ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, краснухи) проводилась с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В результате нашего исследования выявлено, что особенностью структуры неонатальных патологических желтух является преобладание желтух смешанного генеза. В этиологии ВУИ достоверно чаще отмечаются микст-инфекции с выраженным полиморфизмом у недоношенных детей. Исследования позволяют констатировать, что у всех больных отмечаются достоверно высокие показатели общего билирубина и его непрямого фракции при желтухах различного генеза, более выраженные у недоношенных детей. В практической медицине идентичные показатели билирубинемии позволяют рекомендовать более доступный, щадящий и безопасный метод транскутанной билирубинеметрии.

**Ключевые слова:** недоношенные, новорожденные, патологические желтухи, гипербилирубинемия, внутриутробные инфекции, билирубин, показатели крови

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE

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

*Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru, galina\_afanasenko@mail.ru*

Pathological neonatal jaundice is characterized by an increase of bilirubin level above the physiological norms. The risk of severe jaundice and toxic effects on the brain in premature infants is higher than in full-term newborns. The study of differences in the course of pathological hyperbilirubinemia among full-term and premature infants is began relatively recently, which determines the relevance of our study. The aim of our research is to study the clinical and laboratory features of the course of neonatal pathological jaundice in premature and full-term children to expand and improve treatment and prevention programs. The object of the study was newborns with pathological jaundice, which were divided in two groups: premature newborns (198 children) and full-term newborns (205 children). Clinical and laboratory indicators of jaundice were evaluated on the Kramer scale, the level of reticulocytes, hemoglobin, and serum bilirubin. Diagnosis of intrauterine infections (HSV, CMV, chlamydia, mycoplasma, toxoplasma, rubella) was carried out using immuno-enzyme analysis (IEA). As a result of our study, it was revealed that the peculiarity of the structure of neonatal pathological jaundice is the predominance of jaundice of mixed genesis. In the etiology of IUI, mixed infections with pronounced polymorphism are significantly more common in premature infants. Studies allow us to state that all patients have significantly high levels of total bilirubin and its indirect fraction in jaundice of various origins, more pronounced in premature infants. In practical medicine, identical indicators of bilirubinometry allow us to recommend a more affordable, gentle and safe method of transcutaneous bilirubinometry.

**Keywords:** premature infants, newborns, pathological jaundice, hyperbilirubinemia, intrauterine infections, bilirubin, blood parameters

Патологические неонатальные желтухи характеризуются повышением уровня билирубина выше физиологических норм, что может привести к токсическому влиянию на головной мозг [1–3]. У недоношенных детей более высокий риск тяжелой желтухи с билирубин-индуцированной нейротоксичностью, чем у доношенных детей, обусловлен повышенной выработкой билирубина,

морфофункциональной незрелостью печени при поглощении и конъюгации билирубина и повышенной энтерогепатической циркуляции билирубина из-за незрелости кишечника и отсроченного энтерального кормления [4, 5]. Риск тяжелой желтухи и нейротоксичности НБ у недоношенных детей выше, чем у доношенных новорожденных [6, 7]. Исследование различий тече-

ния патологической гипербилирубинемии среди доношенных и недоношенных детей началось сравнительно недавно [8]. Переход на критерии живорожденности ВОЗ, повышение перинатальной заболеваемости и смертности в Кыргызстане обуславливает актуальность исследования патологических неонатальных желтух.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения неонатальных патологических желтух у недоношенных и доношенных детей для расширения и усовершенствования лечебно-профилактических программ.

#### Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились новорожденные с патологической желтухой, которые были разделены на группы: 1-я группа – недоношенные новорожденные (198 детей), 2-я группа – доношенные новорожденные (205 детей).

Оценка тяжести состояния в клинике проводилась по изменению показателей билирубина (зона нормального уровня билирубина, зона показаний к фототерапии, зона показаний к заменному переливанию крови) в соответствии с номограммой Бутани в различные сроки гестации до 14 дней. После двух недель предлагается подразделение желтух по уровню общего билирубина на 3 степени тяжести: 1 степень (до 80 мкмоль/л), 2 степень (от 80 до 300 мкмоль/л) и 3 степень (более

300 мкмоль/л). Клинико-лабораторные показатели проявления желтухи оценивались по шкале Крамера, уровню ретикулоцитов, гемоглобина, билирубина сыворотки крови. Определение уровня билирубина также проводилось с помощью транскутанной билирубинометрии аппаратом Билитест-2000. Диагностика внутриутробных инфекций (ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, краснухи) проводилась с помощью ИФА. Все данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны с помощью прикладного пакета SPSS 16.0. Достоверными результатами считаются при показателе  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе структуры установлено преобладание (77,07%,  $p < 0,001$ ), желтух смешанного генеза. Далее следуют желтухи конъюгационного и гемолитического генеза (рис. 1).

Анализ тяжести гипербилирубинемии по шкале Крамера определил, что как у недоношенных, так и у доношенных детей преобладают ( $p < 0,001$ ) желтухи смешанного генеза (рис. 2).

При анализе периферической крови установлено, что уровень гемоглобина в крови у недоношенных и доношенных детей не превышает возрастных нормативов ( $p > 0,05$ ) при желтухах различного генеза (рис. 3).

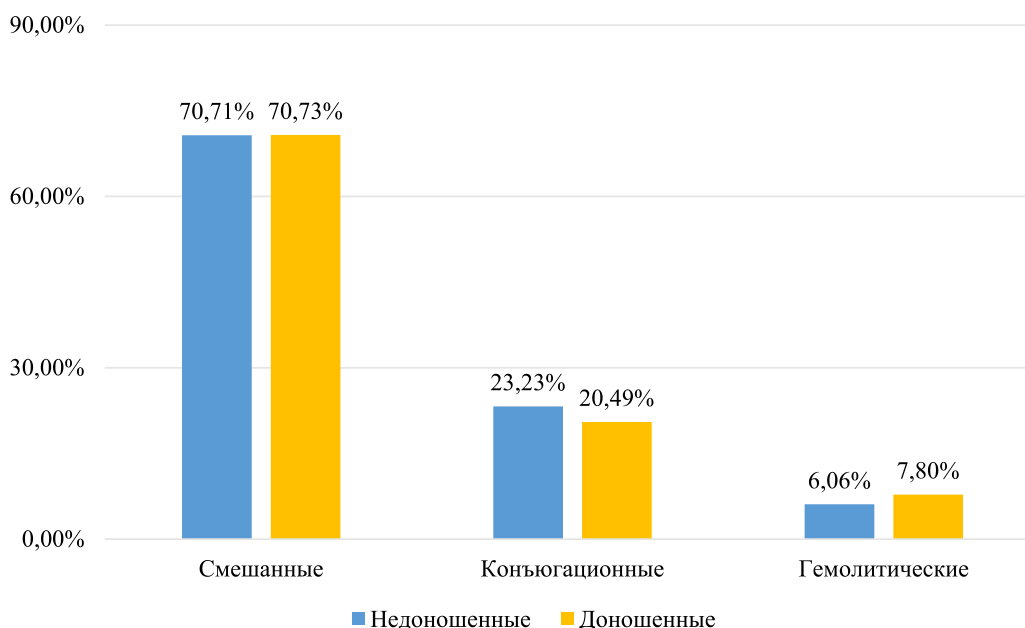


Рис. 1. Структура неонатальных желтух

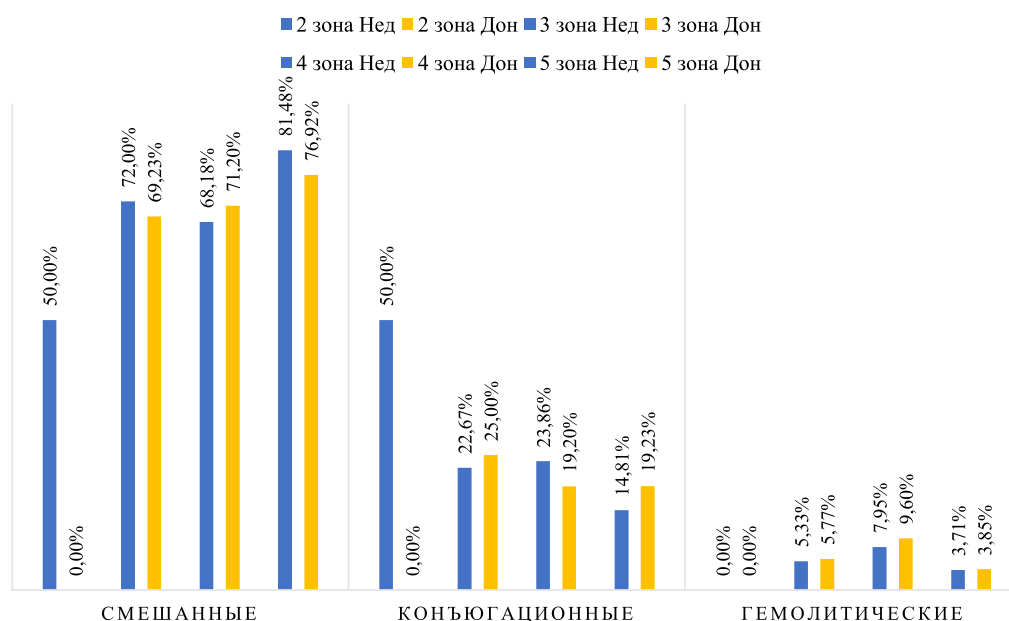


Рис. 2. Оценка по шкале Крамера тяжести желтух у больных детей

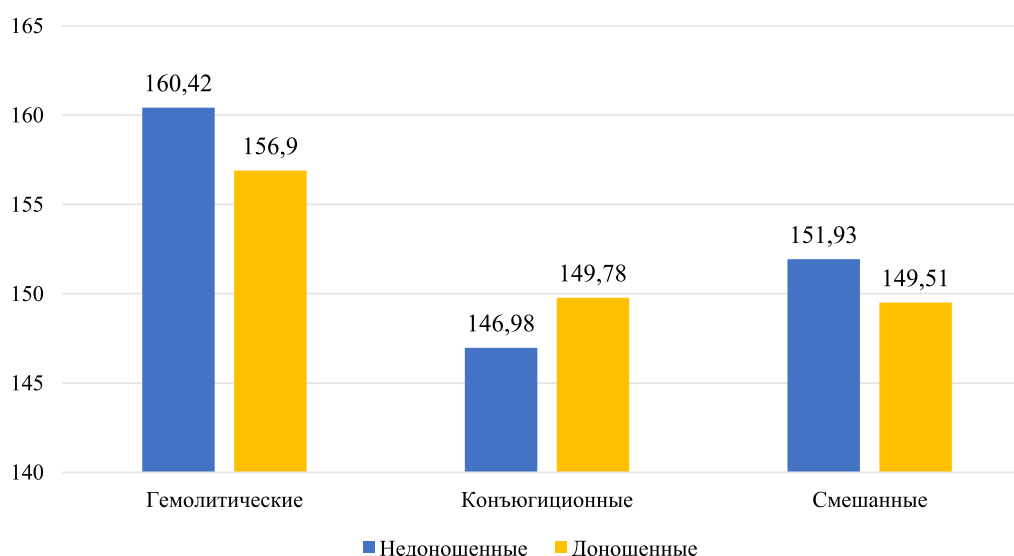


Рис. 3. Уровень гемоглобина в крови у детей

Поскольку в структуре неонатальных патологических желтух преобладают желтухи смешанного генеза (71,07%,  $p < 0,001$ ), нами проведен анализ динамики непрямого билирубина у доношенных и недоношенных детей в первые пять недель жизни. У недоношенных детей идет рост НБ на первой ( $p < 0,05$ ) и второй ( $p < 0,01$ ) неделях жизни. Далее идет достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение вплоть до пятой недели. Иная динамика НБ у доношенных детей. С первой по пятую неделю жизни идет динамичное снижение (табл. 1).

**Таблица 1**  
Динамика НБ при желтухах смешанного генеза

НБ (мкмоль/л)	Недоношенные	Доношенные
1-я неделя	284,04 ± 13,57*	289,5 ± 13,3**
2-я неделя	297,49 ± 15,05**	245,78 ± 13,84*
3-я неделя	273,69 ± 13,87*	221,34 ± 13,7
4-я неделя	285,06 ± 18,15*	220,67 ± 11,3
5-я неделя	222,85 ± 12,25	227,65 ± 7,85

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

При сравнительном анализе непрямой гипербилирубинемии между группами установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) преобладание НБ у недоношенных детей практически во все недели наблюдения, особенно на 2-й неделе ( $p < 0,01$ ) жизни. (рис. 4).

При анализе динамики показателей ОБ у детей при желтухах смешанного генеза двумя методами исследования установлена идентичная динамика: у недоношенных детей достоверный рост ( $p < 0,01$ ) на второй неделе жизни, со снижением ( $p < 0,05$ ) в каждую последующую неделю. У доношенных детей на протяжении всего срока наблюдения отмечается значительное стабильное (от  $p < 0,01$  до  $p < 0,05$ ) снижение ОБ (табл. 2).

При сравнительном анализе методов биохимического определения ОБ в крови и транскутанной билирубинометрии динамика показателей практически идентична (рис. 5, 6).

Следовательно, особенностью затяжных неонатальных желтух является гипербилирубинемия за счет его непрямой фракции, более выраженная у недоношенных детей. Выявлены достоверные различия в динамике затяжных неонатальных желтух у недоношенных и доношенных детей. У недоношенных детей после двухнедельного роста ( $p < 0,01$ ) отмечается снижение ( $p < 0,05$ ) в каждую последующую неделю. У доношенных детей в динамике отмечается стабильное (от  $p < 0,01$  до  $p < 0,05$ ) снижение ОБ на протяжении всего срока наблюдения. Установлена идентичность показателей билирубинометрии биохимическим и транскутанным методами, что является основой для ориентировочного контроля над динамикой затяжных неонатальных желтух на всех этапах наблюдения за больными детьми.

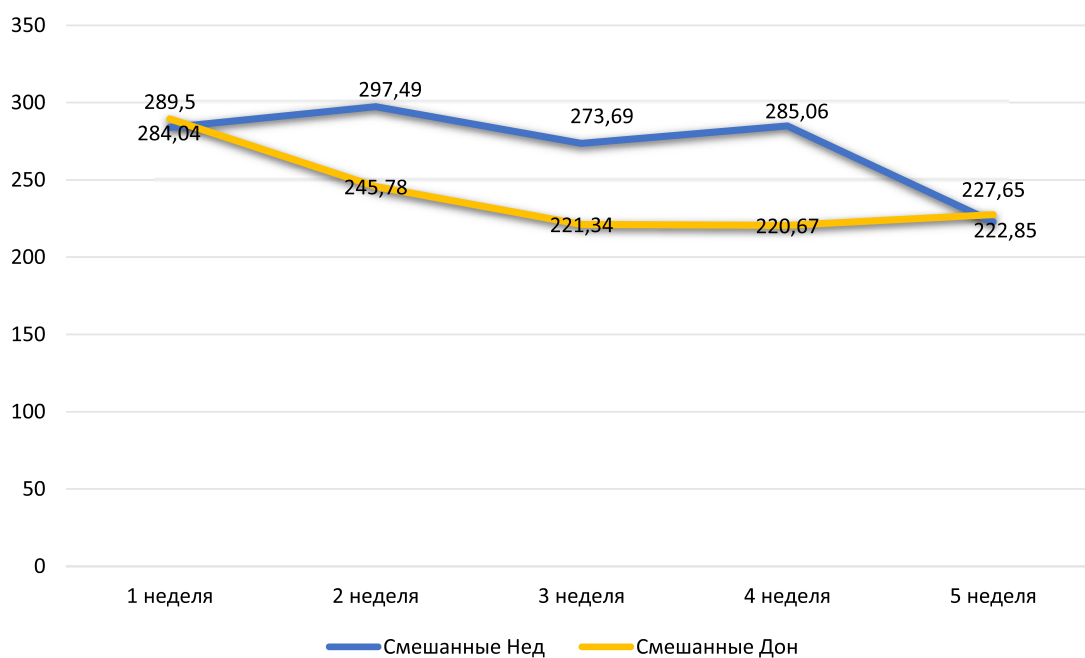


Рис. 4. Динамика НБ в крови больных детей

Таблица 2

Динамика сывороточного билирубина и показателей билитеста при желтухах смешанного генеза

Группа ОБ	Недоношенные		Доношенные	
	В крови мкмоль/л	Билитест ЕД	В крови мкмоль/л	Билитест ЕД
1-я неделя	284,97 ± 13,1	39,45 + 1,55	309,3 ± 14,1**	41,86 + 1,29
2-я неделя	320,28 ± 12,59**	39,09 + 2,27	271,0 ± 13,0*	38,55 + 0,97
3-я неделя	295,4 ± 14,17*	36,95 + 2,58	295,4 ± 14,17**	34,13 + 1,49
4-я неделя	297,83 ± 18,43*	35,2 + 2,59	237,5 ± 13,59	37,28 + 0,85
5-я неделя	247,37 ± 12,47	28,37 + 1,78	252,2 ± 6,3	36,97 + 0,76*

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

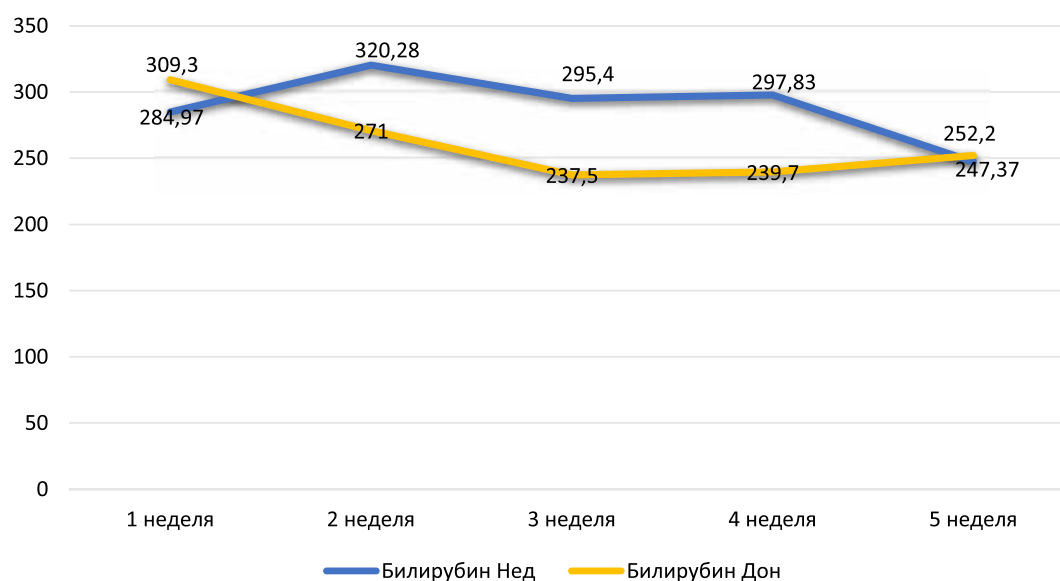


Рис. 5. Динамика ОБ в крови больных детей

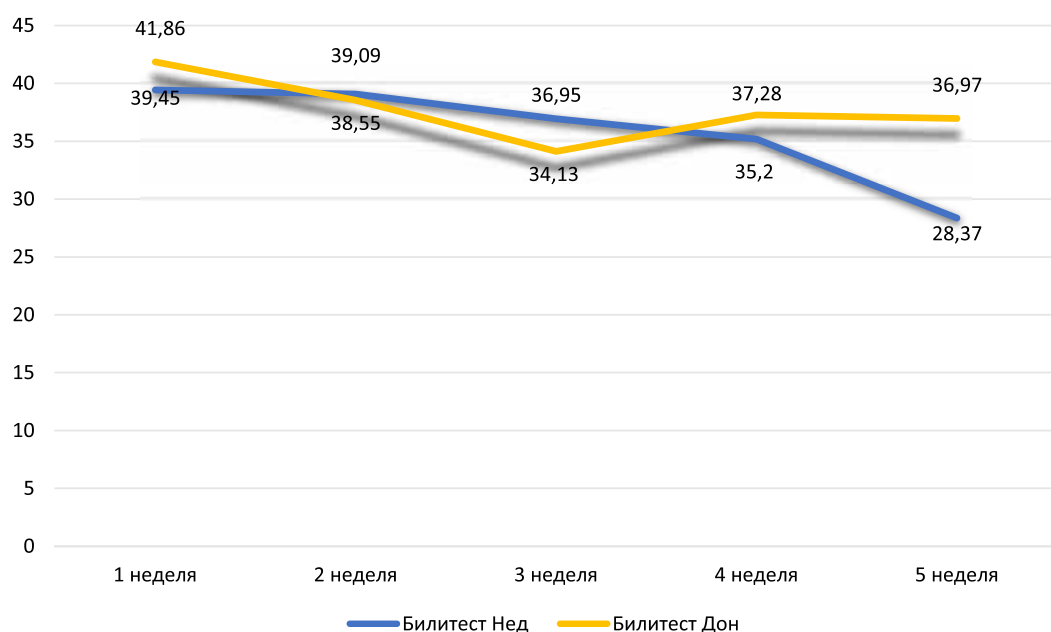


Рис. 6. Динамика ОБ при транскутанной билирубинометрии у больных детей

При анализе обследования на ВУИ: ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы и микст-инфекции (247 больных). Положительный результат выявлен у 209 (91,67%,  $p < 0,001$ ) детей. По группам с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) преобладает микст-инфекция, в большинстве случаев сочетания ВПГ и ЦМВ ( $p < 0,001$ ). Моноинфекции представлены ЦМВ и ВПГ практически

в равных соотношениях ( $p > 0,05$ ) в целом и по группам (рис. 7).

При сравнительном анализе установлено, что моноинфекция между основными группами отмечается практически в равных соотношениях ( $p > 0,05$ ), а микст-инфекции достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладают в группе недоношенных детей. Отсутствие ВУИ в 2 раза чаще наблюдается у доношенных детей (рис. 8).

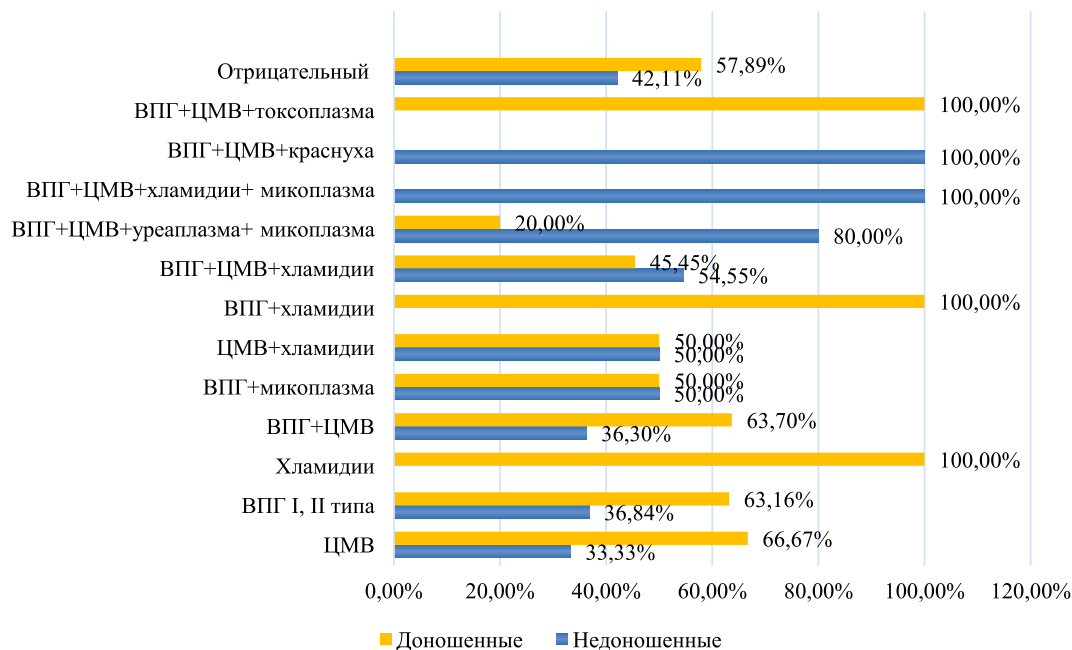


Рис. 7. Этиоструктура ВУИ у больных

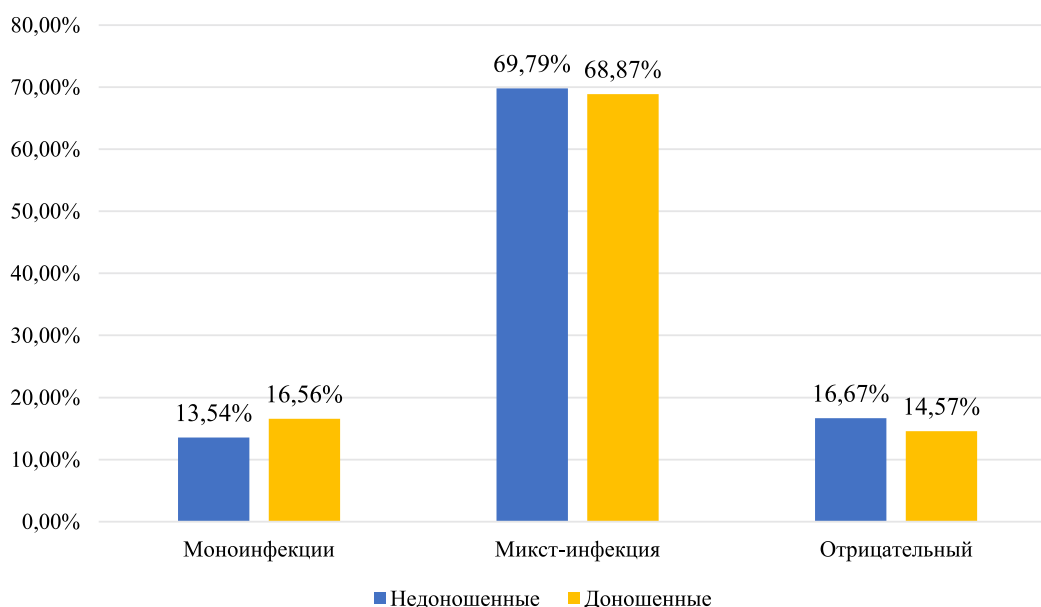


Рис. 8. Соотношение структуры ВУИ в группах

**Заключение**

Особенностью структуры неонатальных патологических желтух является преобладание желтух смешанного генеза. В этиологии ВУИ достоверно чаще отмечаются микст-инфекции с выраженным полиморфизмом у недоношенных детей. Уровень гемоглобина и количество эритро-

цитов наблюдались в равных соотношениях при желтухах различного генеза у доношенных и недоношенных детей. Исследования позволяют констатировать, что у всех больных отмечаются достоверно высокие показатели общего билирубина и его непрямої фракции при желтухах различного генеза, более выраженные у недоношенных детей. В практической медицине идентич-

ные показатели билирубинометрии позволяют рекомендовать более доступный, щадящий и безопасный метод транскутанной билирубинометрии.

#### Список литературы

1. Gupta A., Gupta P., Ali SSL, Gupta S. Effect of mode of delivery: Normal, induced and caesarean section on neonatal serum bilirubin. *Indian J Clin Anat Physiol*. 2016. Vol. 3. No. 3. P. 269–272.
2. 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.
3. Christensen R.D., Agarwal A.M., George T.I., Bhutani V.K., Yaish H.M. Acute neonatal bilirubin encephalopathy in the State of Utah 2009–2018. *Blood Cells Mol Dis*. 2018. No. 72. P. 10–13.
4. Раджу Т.Н. Физиология развития позднего и среднего уровня недоношенности // *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012. № 17. С. 126–31.
5. Watchko J.F. Билирубин-индуцированная нейротоксичность у недоношенных новорожденных // *Клиническая перинатология*. 2016. № 43. С. 297–311.
6. Амин С.Б., Ван Х., Лароя Н., Орландо М. Несвязанный билирубин и нарушение спектра слуховой невропатии у недоношенных младенцы с сильной желтухой // *J Pediatr* 2016. № 173. С. 84–89.
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. No. 99. P. 19364.
8. Christina Cordero, Laura A. Schieve, Lisa A. Croen, Stephanie M. Engel, Anna Maria, Siega-Riz, Amy H. Herring, Catherine J. Vladutiu, Carl J. Seashore & Julie L. Daniels Neonatal jaundice in association with autism spectrum disorder and developmental disorder. *J Perinatol*. 2020. Vol. 40. No. 2. P. 219–225.