

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
им. И.К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.22.654

На правах рукописи  
УДК 616.36-008.5-053.31(043.3)

**Зейвальд Светлана Викторовна**

**НЕОНАТАЛЬНЫЕ ЗАТЯЖНЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2023

Работа выполнена на кафедре педиатрии медицинского факультета КРСУ им. Б.Н.Ельцина на базе ГДКБ СМП и ГПЦ города Бишкек.

**Научный руководитель**

**Боконбаева Сырга Джоомартовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Малахов Александр Борисович**  
доктор медицинских наук  
профессор кафедры  
детских болезней КИДЗ  
им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

**Нуруева Замира Аттокуровна**  
кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой  
Педиатрии 1 медицинского факультета ОшГУ

**Ведущая организация:** Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова (720017, г. Бишкек, улица Боконбаева, 144а).

Защита диссертации состоится 26 июня 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д. 14.22.654 по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Международной Высшей школе медицины, Кыргызской Государственной Медицинской Академии имени И.К. Ахунбаева и Национальном Центре Охраны Материнства и Детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720054, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Интергельпо, 1ф, в конференц - зале. Ссылка доступна к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-bfw-jbt-k7a>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Международной Высшей школы медицины (720054, г. Бишкек, улица Интергельпо 1 ф), Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национальный Центр Охраны Материнства и Детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720038, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 190) и на сайте диссертационного совета <https://www.vak.kg>.

Автореферат разослан 23 мая 2023г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор медицинских наук,  
старший научный сотрудник

А.О. Атыканов

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
ВЖК - внутрижелудочковые кровоизлияния  
ВУИ – внутриутробная инфекция  
ВЧК – внутричерепные кровоизлияния  
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных  
ГДКБ СМП – городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи  
ГИЭ – гипоксически – ишемическая энцефалопатия  
ГПЦ – городской перинатальный центр  
ДИОПВ – дородовое излитие околоплодных вод  
ИМВП – инфекция мочевыводящих путей  
НБ – непрямой билирубин  
ОБ – общий билирубин  
ОЗПКК – операция заменного переливания компонентов крови  
ПБ – прямой билирубин  
РМИЦ – Республиканский медико-информационный центр  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦСМ – центр семейной медицины  
OR– отношение шансов  
OR– отношение шансов  
Se – тест на чувствительность  
Sp – тест на специфичность  
V<sup>-</sup> – прогностически положительный результат  
V<sup>+</sup> – прогностически отрицательный результат

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Патологическая гипербилирубинемия является одной из лидирующих причин перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности детей (Н.П. Шабалов, 2017; А.В. Дегтярева с соавт., 2015; Н.Н. Володин с соавт., 2019; В.О. Olusanya, 2018; М.У. Birhanu, 2021). В мировом масштабе у 18% живорожденных (у 24 миллионов) отмечаются проявления патологической желтухи. Из них у 481.000 развивается тяжелая степень гипербилирубинемии, у 114.000 отмечается летальный исход и у 63.000 детей наблюдаются тяжелые неврологические нарушения. [Бутани с соавт., 2016] Актуальность изучения проблемы неонатальных желтух в Кыргызстане определяется тем, что в структуре детской заболеваемости и смертности перинатальная патология вышла на первое место (РМИЦ МЗ КР, 2021).

С введением в стране ВОЗовских критериев живорожденности в стране возросла актуальность изучения особенностей патологических желтух у недоношенных детей. Известно, что риск развития тяжелой желтухи и повышенной нейротоксичности непрямого билирубина у недоношенных детей выше, чем у доношенных новорожденных, обусловленных морфофункциональной незрелостью их органов и систем [Амин С.Б., 2016, Zhang F, 2020, Salman M, 2021, Раджу Т.Н., Watchko JF., 2016, Кубышкина А.В. с соавт. 2019, Вычигжанина]. Однако нет данных о клинико-лабораторных особенностях течения патологических желтух у недоношенных детей.

В современных условиях ранней выписки детей из роддома диагностика заболевания затруднена и запоздала. Дети нередко поступают в стационар уже с развившейся энцефалопатией [О. Erdeve, 2018; R.T. Kassa, 2018]. В стране не проводилось исследований региональной этиоструктуры затяжных патологических желтух у новорожденных детей. Нет данных об особенностях течения затяжных патологических желтух различного генеза у новорожденных детей. Актуальны исследования особенностей структуры, клиники, динамики развития и дифференциальной диагностики затяжных неонатальных желтух у доношенных и недоношенных детей.

Большую актуальность представляет изучение комплекса экологических факторов риска: медико-биологических и социальных, значимых в реализации затяжных неонатальных патологических желтух. Однако, изолированное изучение риск – факторов не может полноценно прогнозировать развитие заболевания. Необходимо ранжирование предикторов затяжных желтух у доношенных и недоношенных детей.

Ранее в Кыргызстане подобных исследований не проводилось. Все вышеизложенное обусловило актуальность проблемы и определило цель и задачи исследования.

**Связь темы диссертации основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научным учреждением.** Данная диссертационная работа является частью исследований научной школы «Экопатология детей Кыргызстана».

**Цель исследования.** Определить ранговую значимость факторов риска развития неонатальных патологических желтух, этиоструктуру и клинико-лабораторные особенности затяжных неонатальных патологических желтух у доношенных и недоношенных детей для оптимизации лечебно-диагностических и профилактических программ.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить медико-биологические и социальные факторы риска и их ранговую значимость в развитии затяжных неонатальных желтух.
2. Выявить этиоструктуру затяжных неонатальных патологических желтух различного генеза у доношенных и недоношенных детей.
3. Определить клинико-лабораторные особенности течения затяжных желтух различного генеза у доношенных и недоношенных новорожденных детей.
4. Провести сравнительную оценку определения гипербилирубинемии у больных детей биохимическим методом и методом не инвазивной транскутанной билирубинометрии с разработкой алгоритма наблюдения и профилактики патологических неонатальных желтух.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

1. Впервые изучены и ранжированы медико-биологические и социальные факторы риска развития затяжных патологических неонатальных желтух. В ранговой значимости наиболее высоко доказательны: низкий образовательный уровень матерей (OR=6,53), досрочное излитие околоплодных вод (OR=5,42), генитальная патология матерей (OR=4,70) и угроза прерывания беременности (OR=3,69).
2. Особенностью этиоструктуры неонатальных патологических желтух является преобладание ( $p<0,001$ ) желтух смешанного генеза в сочетаниях с сепсисом, ВУИ, ВЖК и ГБН. Гемолитические желтухи чаще всего обусловлены ГБН и сочетаниями с ВЖК, ВЧК, кефалогематомами. В основе конъюгационных желтух лежит морфофункциональная незрелость печени, обусловленная недоношенностью.

3. Клинико-лабораторными особенностями патологических желтух на современном этапе является затяжное течение вплоть до 5 и более недель жизни с запоздалой диагностикой. Наиболее частым проявлением заболевания является ГИЭ с синдромом угнетения ( $p < 0,001$ ), или возбуждения ( $p < 0,01$ ) и синдром двигательных нарушений ( $p < 0,05$ ). У недоношенных детей отмечается атипичность клинической картины заболевания с более низкими ( $p < 0,001$ ) показателями по оценочным таблицам (Крамера, AVPU/АГБО и Глазго). У больных детей отмечаются высокие показатели общего билирубина и его непрямой фракции, свидетельствующие о выраженном нарушении пигментного обмена, более выраженные у недоношенных детей. Показатель аминокислотного обмена лучше ( $p < 0,05$ ) у доношенных детей.

4. Установлена идентичность показателей билирубинометрии биохимическим и транскутанным методами, что является основой для ориентировочного контроля за динамикой затяжных неонатальных желтух на всех этапах наблюдения за больными детьми с разработкой алгоритма профилактики патологических неонатальных желтух.

#### **Практическая значимость полученных результатов:**

1. Представленные ранжированные предикторы позволяют прогнозировать и выделить группу матерей риска развития неонатальных патологических желтух у их детей и являются ориентиром для своевременной профилактики и диагностики затяжных желтух у новорожденных детей на уровне первичного звена здравоохранения

2. Выявленная атипичность клиники, волнообразность течения патологических желтух у недоношенных позволяет прогнозировать развития, течение и тяжесть заболевания для проведения своевременных лечебно-диагностических мероприятий.

3. Внедрение метода не травматичной чрезкожной билирубинометрии расширяет возможности мониторинга за детьми группы риска в родильных домах и ЦСМ.

4. Разработанный алгоритм диагностики расширяет возможности профилактических мероприятий и консервативной терапии без применения ОЗПКК.

#### **Экономическая значимость полученных результатов.**

Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение будет иметь медико-экономический эффект за счет раннего выявления детей группы риска развития заболевания, мониторинга гипербилирубинемии, назначения своевременных лечебно-профилактических мероприятий и расширение менее затратной, чем операция заменного переливания крови, консервативной терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В развитии затяжных неонатальных патологических желтух играет роль комплекс медико-биологических и социальных факторов риска, с более высокой ранговой значимостью у недоношенных детей. Наиболее рангово значимы риски: досрочное излитие околоплодных вод ( $OR=5,42$ ), низкий образовательный уровень матерей ( $OR=6,53$ ), урогенитальная (кольпиты -  $OR=4,70$ ) и экстрагенитальная (ЖДА -  $OR=2,56$ ) заболеваемость матерей, первые беременности матерей ( $OR=3,67$ ) и патологическое течение беременности ( $OR=3,69$ ).
2. Особенностью структуры патологических неонатальных желтух является преобладание смешанного генеза заболевания с более выраженным полиморфизмом у недоношенных детей. В динамике отмечается изменчивость структуры заболевания с ростом желтух смешанного и конъюгационного генеза и снижением желтух гемолитического генеза.
3. Клинической особенностью неонатальных патологических желтух в современных условиях является поздняя диагностика и госпитализация, тяжелое, затяжное, волнообразное течение с атипичностью клинической картины у недоношенных детей. Оценочные шкалы реакции AVPU/АГБО и ком по шкале Глазго являются объективными методами определения степени тяжести заболевания и степени неврологических поражений. Гипербилирубиновая энцефалопатия чаще отмечается у недоношенных, чем доношенных детей, с развитием умеренного оглушения ( $p<0,05$ ), глубокого оглушения ( $p<0,01$ ), сопора и комы ( $p<0,01$ ). У недоношенных больных более выражены нарушения пигментной функции печени с повышенным уровнем непрямого билирубина ( $p<0,05$ ), чем аминокислотного обмена (АЛТ  $p<0,05$ ) и снижение компенсаторной реакции костномозгового кроветворения с более низким в крови уровнем ретикулоцитов ( $p<0,05$ ).
4. Длительность и волнообразность динамики не прямой гипербилирубинемии с поражением функции ЦНС на фоне сниженной компенсаторной функции костномозгового кроветворения диктует необходимость мониторинга заболевания на всех уровнях здравоохранения. Внедрение метода чрезкожной билирубинометрии на уровне первичного звена здравоохранения является альтернативой травматичного биохимического метода и расширяет возможности мониторинга, прогнозирования заболевания и выбора методов профилактики и лечения.

**Личный вклад соискателя.** В ходе выполнения работы автором лично проводилась организация исследования, сбор материала для динамического

клинического и гематологического исследования. Самостоятельно производился расчёт ранговой значимости по специальным формулам, а также статистическая обработка материала, анализа и интерпретации результатов исследований, а также подготовка рукописей к публикациям.

**Апробация результатов исследования.** Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры педиатрии КРСУ им. Б.Н. Ельцина, кафедры пропедевтики детских болезней и кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии КГМА имени И.К. Ахунбаева от 30 июня 2022 г, протокол №1.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке», (Кыргызстан, г. Бишкек, 2018), научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке», посвященной 25-летию медицинского факультета КРСУ (Кыргызстан, г. Бишкек, 2019,2020,2021,2022г.).

А также результаты исследования были доложены на Международной научно-практической конференции: «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования», приуроченной к 75-летию декана медицинского факультета КРСУ, профессора Анэса Гургеновича Зарифьяна (Кыргызстан, г. Бишкек, 2021г.); практическая конференция для врачей ЦСМ Чуйской области и города Бишкек «Актуальные вопросы неонатологии» (Кыргызстан, г. Бишкек, 2023г.).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты данного исследования внедрены в практику ГДКБ СМП и ГПЦ города Бишкек (измерение степени желтухи с помощью транскутанной билирубинометрии и занесение показателей в обменную карту новорожденного; алгоритм наблюдения новорожденного с помощью транскутанной билирубинометрии).

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 8 статей. Все статьи опубликованы в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, рекомендованного для публикации материалов диссертационных работ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 120 страницах компьютерного набора, шрифтом Times New Roman, кириллица (шрифт 14, интервал 1,5) на русском языке. Диссертация состоит из введения, главы обзор литературы, глава материал и методы исследования, и глава собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Диссертационная работа иллюстрирована 55



таблицами и 15 рисунками. Материалы исследования изложены на 120 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 12 рисунками. Указатель литературы включает 34 работ русскоязычных и 152 зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**В введении** диссертации отражена актуальность исследования, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1. Обзор литературы.** Проведено изучение и анализ публикаций, отражающих современное представление об этиологии, структуре, факторах риска развития, особенностях клинического течения, современных методах диагностики и лечения неонатальных желтух. Отмечается недостаточность исследований по региональной этиоструктуре и особенностям клинического течения затяжных желтух у недоношенных и доношенных детей, что стало обоснованием к проведению нашего исследования.

### **Глава 2. Представлены материал и методы исследования.**

Исследование проводилось на базе Городской Детской Клинической Больницы Скорой Медицинской Помощи (ГДКБ СМП) г. Бишкек в отделениях неотложной неонатологии и реанимации новорожденных детей, в Городском Перинатальном Центре (ГПЦ) г. Бишкек в отделениях реанимации новорожденных и патологии новорожденных детей.

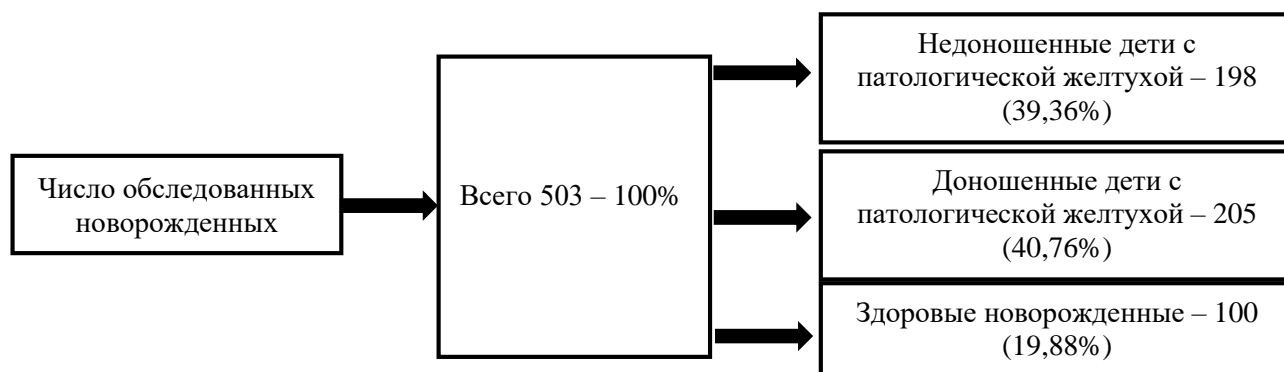
**Объект исследования:** 503 новорожденных детей, рандомизированных на 3 группы (рисунок 2.1):

1-ая - 198 недоношенных новорожденных детей с затяжной желтухой.

2-ая - 205 доношенных новорожденных детей с затяжной желтухой.

3-ая контрольная группа – 100 здоровых новорожденных детей.

### **Дизайн исследования**



## ЭТАПЫ

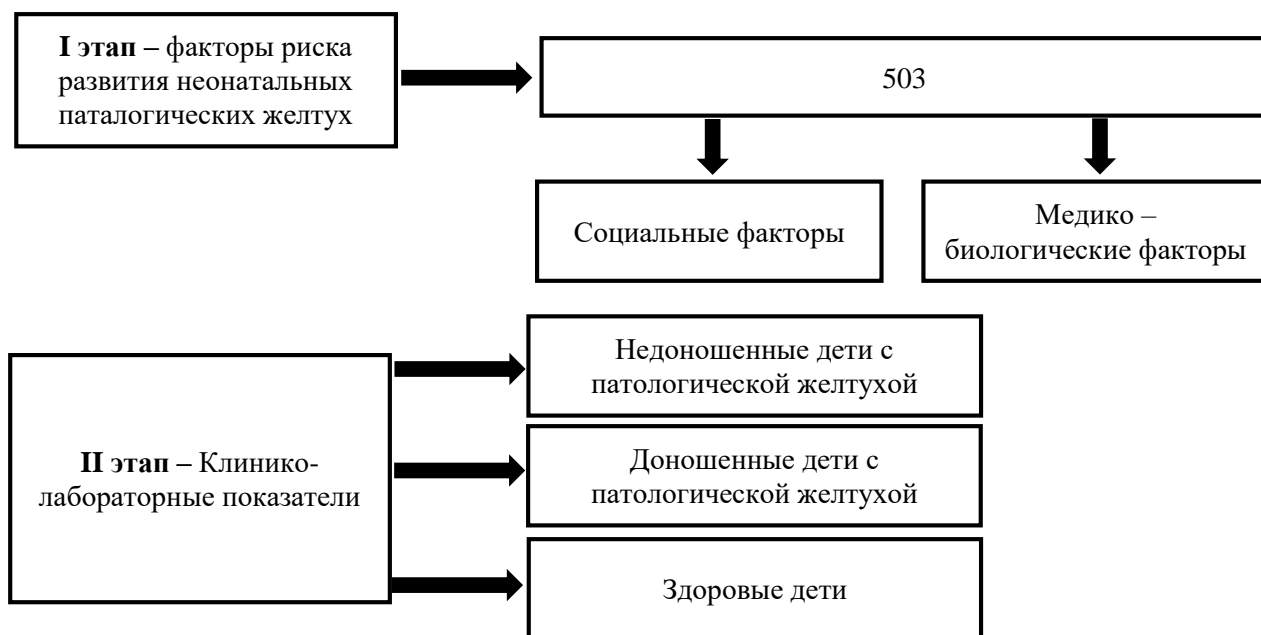


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

**Методы исследования.** Исследование проведено с использованием клинико-anamнестических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

**1. Клинико-anamнестический метод** исследования проведен на основе разработанной нами анкеты: «Карта клинического обследования новорожденного ребёнка с патологической желтухой» из 25 пунктов.

**2. Клиническое обследование** осуществлялось с помощью общепринятых физикальных методов с соблюдением стандартных условий для недоношенных и доношенных больных новорожденных детей. Обследование включало изучение анамнеза заболевания и жизни, жалоб при поступлении в стационар и клинических проявлений заболевания.

**3. Функциональная и лабораторная диагностика.** Развернутый анализ крови проводился на гематологическом анализаторе «Mindray BC-2300», «HumaCaunt 80TS». Определение группы крови и резус – фактора проводился с помощью цоликлонов. Биохимические исследования проводились на анализаторе «Mindray BA-88A». Уровень общего билирубина и его фракций изучался на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 800. Определение ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, маркеры гепатитов проводилось с помощью ИФА на аппарате Stat Fax 4200 Awareness Technology (США) - новейшем автоматическом роботе-анализаторе, включающем в себя

высокопроизводительные и высокоточные модули для биохимического и иммуноферментного анализа.

**Инструментальные методы исследования** включали: УЗИ органов брюшной полости и нейросонографию с использованием соответствующих датчиков на многофункциональном аппарате «SonoaceR7» компании Samsung Medison. Проводился неинвазивный метод определения уровня билирубина – транскутанная билирубинометрия на аппарате Билитест – 2000, производства России.

**Статистические методы исследования.** Данные проведенных исследований были внесены в таблицу пакета статистического программного обеспечения SPSS 16.0. Достоверность показателей закодирована следующими кодами: \* -  $p < 0,05$  (95,0%); \*\* -  $p < 0,01$  (99,0%); \*\*\* -  $p < 0,001$  (99,9 %).

Ранговая значимость факторов риска реализации неонатальных затяжных патологических желтух проводилась методами доказательной медицины (Кельмансон И.А. 2004) с вычислением тестов на чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного результата (PPV), прогностичность отрицательного результата (PPV), диагностической эффективности (J) и отношения шансов риска (OR).

### **Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение**

#### **3.1. Медико-биологические и социальные факторы риска развития неонатальных патологических желтух.**

При изучении и ранжировании установлены наиболее высоко доказательные медико-биологические и социальные риск-факторы реализации патологических желтух у новорожденных детей (табл.3.1)

Таблица 3.1 - Наиболее 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
ДИОПВ	43%	88%	77%	61%	0,66	5,42
Генитальная патология	23%	94%	94%	23%	0,37	4,70
Угроза прерывания беременности	39%	85%	91%	26%	0,50	3,69
1-ая беременность у матерей доношенных детей	37%	86%	73%	58%	0,62	3,61
1-ая беременность матерей недоношенных детей	37%	86%	84%	41%	0,54	3,67
1-ые роды матери у матерей доношенных детей	42%	83%	71%	59%	0,63	3,54

1-ые роды матери у матерей недоношенных детей	36%	86%	84%	40%	0,52	3,47
Возраст матерей 35 лет и старше	18%	94%	86%	37%	0,50	3,48
ОРВИ	64%	59%	86%	29%	0,63	2,56
ЖДА матерей	29%	86%	67%	56%	0,58	2,51
Патология околоплодных вод	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
Гестоз	59%	52%	83%	24%	0,57	1,58
Юные матери	6%	96%	75%	34%	0,36	1,55
Индукцированные роды	12%	92%	59%	52%	0,53	1,55
Выкидыши в анамнезе	16%	89%	57%	52%	0,53	1,47
Анемия у матерей	48%	61%	83%	23%	0,51	1,45
Гипертензия	4%	97%	85%	20%	0,23	1,42
ИМВП матерей	7%	94%	56%	98%	0,50	1,25

У части новорожденных детей, прошедших исследование на догоспитальном этапе положительный ИФА на ВУИ включены как фактор риска развития заболевания. Из 247 больных с затяжной патологической желтухой в 91,67% ( $p<0,001$ ), выявлена микст-инфекция ( $p<0,001$ ), с большим полиморфизмом ( $p<0,05$ ) у недоношенных детей.

### 3.2. Этиоструктура и клинико-лабораторные особенности течения неонатальных затяжных патологических желтух.

Этиоструктура затяжных неонатальных гипербилирубинемий представлена желтухами смешанного, конъюгационного и гемолитического генеза, как у доношенных, так и недоношенных детей ( $p>0,05$ ) (рисунок 3.1).

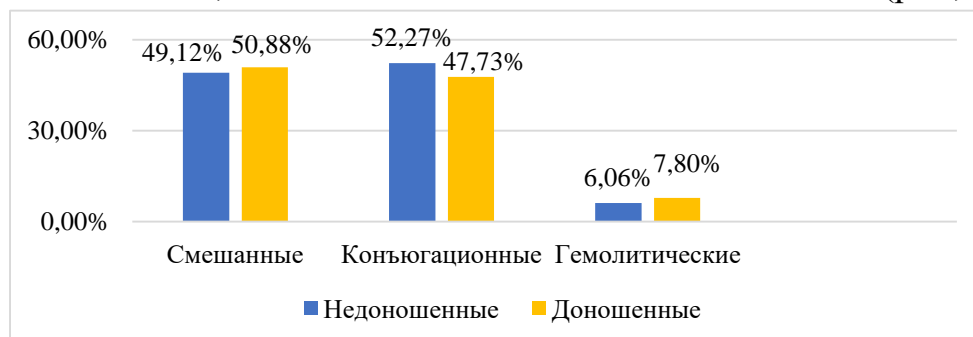


Рисунок 3.1 - Структура желтух различного генеза у больных детей.

При смешанном генезе заболевания структура полиморфна и представлена в большинстве случаев ( $p<0,001$ ), как у доношенных (95,17%), так и у

недоношенных детей (70,72%), в сочетании с сепсисом, недоношенностью, ГБН, ВЖК (Шабалов Н.П., 2017).

При желтухах с пониженным клиренсом билирубина, у детей обеих групп превалирует конъюгационный генез заболевания (соответственно: 97,83% и 100%,  $p>0,05$ ).

При гемолитическом генезе заболевания у доношенных детей желтухи обусловлены чаще ГБН ( $p<0,001$ ) и кефалогематомой. У недоношенных детей структура полиморфна и обусловлена сочетаниями ГБН с ВЖК, ГБН с ВЧК, и полицитемией.

В обеих группах диагностика и госпитализация детей наблюдается на протяжении 5 и более недель жизни, что свидетельствует о поздней диагностике и затяжном течении заболевания.

Имеются различия в генезе гипербилирубинемий: у недоношенных детей больше ( $p<0,05$ ) конъюгационных желтух, у доношенных преобладают ( $p<0,05$ ) желтухи смешанного генеза. В динамике структура желтух меняется: идет снижение желтух гемолитического генеза, конъюгационные желтухи нарастают, достигая пика к 3-ей неделе и медленно снижаются к 5-ой неделе. Желтухи же смешанного генеза нарастают ( $p<0,05$ ) ко 2-ой неделе жизни и стабильно держаться на этих показателях в дальнейшем (рисунок 3.2).

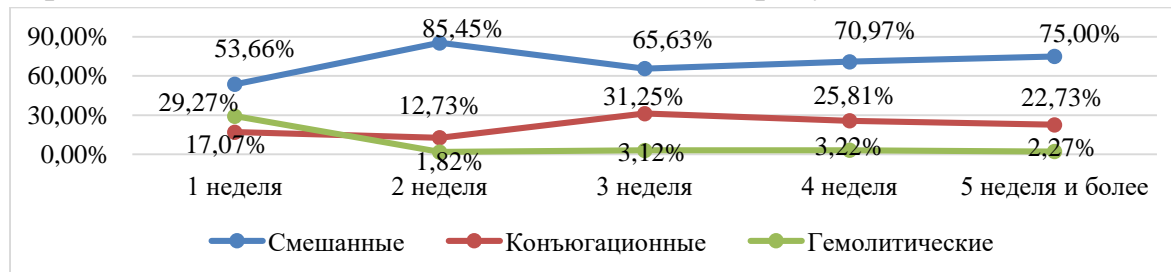


Рисунок 3.2 - Динамика затяжных желтух различного генеза.

У доношенных детей заболеваемость нарастает ко 2-ой неделе жизни, затем идет постепенное снижение к 5-ой неделе жизни. У недоношенных детей рост заболеваемости идет на 1-ой неделе жизни, снижается – ко 2-ой неделе, далее идет стабильный рост и к 5-ой неделе жизни. (рисунок 3.3).

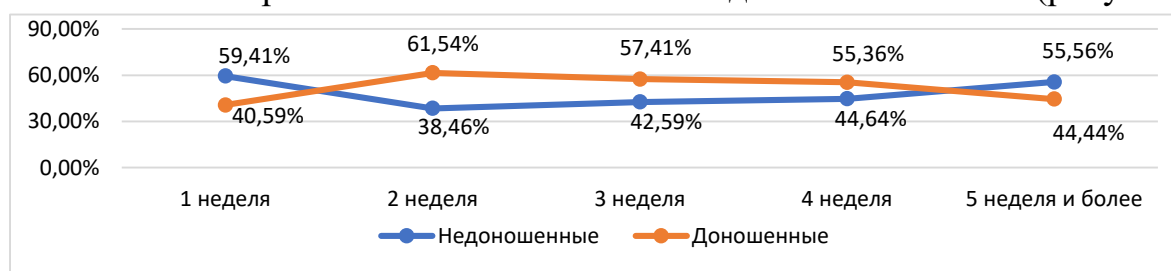


Рисунок 3.3 - Динамика затяжных желтух у новорожденных детей.

Для оценки клинической тяжести затяжных желтух нами разработана таблица, включающая кардинальные симптомы заболевания (табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Ключевые критерии оценки тяжести патологических желтух

Степень тяжести	Средняя	Тяжелая
Шкала Крамера	3 зона	4-5 зона
Билитест	38	43
Шкала AVPU (АГБО)	Г	Б О
Шкала ком Глазго	12 баллов	8

При оценке по шкале Крамера установлено, что большинство детей ( $p<0,001$ ) госпитализируются с тяжелой степенью заболевания. Причем чаще ( $p<0,05$ ) доношенные дети (рисунок 3.4).

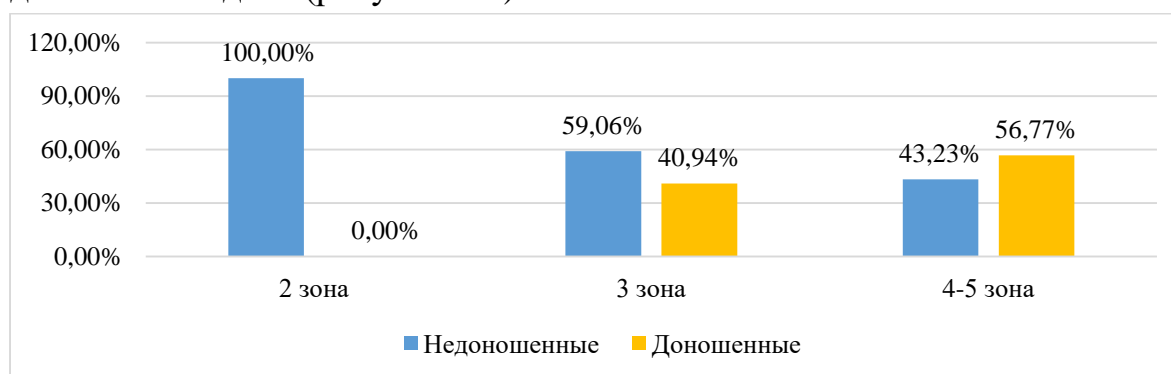


Рисунок 3.4 - Оценка тяжести желтух по шкале Крамера.

При оценке состояния больных детей по шкале реакции AVPU/АГБО отмечается, что А имеют только у 24,94% больных детей. Основная масса детей ( $p<0,01$ ) реагируют только на голос (V) и на боль (P) (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Оценка состояния детей по шкале AVPU/АГБО

Степень тяжести	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные	Итого
A Aler	7 (3,54%)	93 (45,81%)*	100 (24,94%)
V Voice	114 (57,58%)*	83 (40,89%)*	197 (49,13%)*
P Painful	73 (36,86%)	27 (13,30%)	100 (24,94%)
U Unresponsive	4 (2,02%)	-	4 (0,99%)
Итого:	198(100%)	203 (100%)	401 (100%)

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

При оценке сознания по шкале Глазго установлено, что 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 (рисунок 3.5).

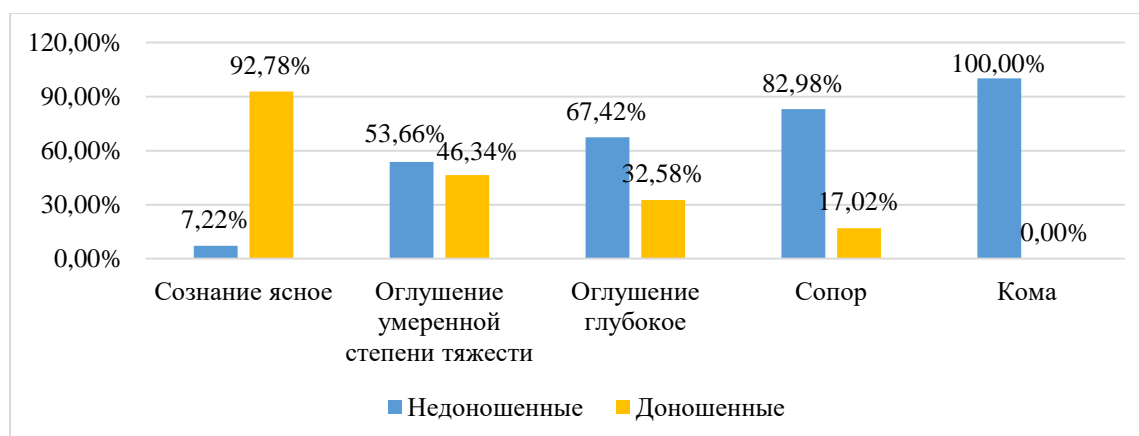


Рисунок 3.5 - Оценка сознания по Глазго.

Для затяжных неонатальных желтух различного генеза как у доношенных, так и у недоношенных детей ( $p>0,05$ ) характерна непрямая гипербилирубинемия тяжелой степени (рисунок 3.6).

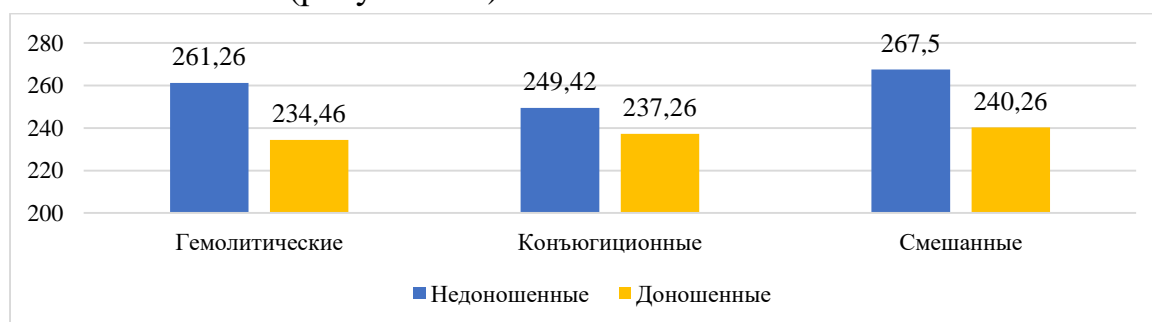


Рисунок 3.6 - Уровень непрямого билирубина у больных детей.

При желтухах гемолитического генеза отмечается значительный ретикулоцитоз, свидетельствующий о стимуляции эритропоэза продуктами разрушения эритроцитов. Но у недоношенных детей эта компенсаторная реакция выражена в меньшей степени из-за морфофункциональной незрелости кроветворной системы (табл.3.4).

Таблица 3.4 – Показатели крови у доношенных и недоношенных новорожденных

Показатели	Эр. 10х12		ГБ в г/л		Р в ‰		НБ ммоль/л		Билитест	
По генезу заболевания										
Группа	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Гемолитиче ские	4.73	4.79	160.4	156.9	16.37	20.58	261.26	234.4	39.23	36.75
	±0.2	±	2±8.	±	±1.2	±0.9	±29.1	6±19	±13.	±7.89
	3	1.14	16*	8.43	4	8	8*	.75	91*	
Конъюгацио нные	4.6±	4.57	146.9	149.78	2,6±	5.56	249.42	237.2	32.38	38,5±
	0.09	±0.7	8±3.	±3.91	0,97	±1.4	±10.6	6±9.	±8.5	5,96
		3	64			3**	7	33	4	

Смешанные	5.02 ±0.3 *	4.72 ±0.7 6	151.9 3±2. 45	149.51 ±3.19	4.41 ±2.3 4**	3.36 ±0.9 8	267.5 ±6.84 *	240.2 6±5. 49	36.12 ±11. 33	38.06 ±6.37
По степени тяжести заболевания										
Средняя	4.63 ±0.7 6	4.67 ±0.7 9	149.2 8±29 .29	154.28 ±30.5 8	5.8± 8.52* 4**	21.09 ±20. 4**	230.61 ±58.2 2	227.9 2±63 .13	37.44 ±8.5 8	37.98 ±6.19
Тяжелая	5.46 ±5.5 1*	4.56 ±0.8 1	151.0 9±24 .5	151.82 ±21.9 4	3.05 ±0.9 9	21.09 ±20. 49**	339.46 ±61.3 0**	285.0 3±73 .85*	44.93 ±11. 36*	42.61 ±6.96 *

Установлена идентичность показателей билирубинометрии биохимическим и транскутанным методами, что является основой для ориентировочного контроля за динамикой заболевания на всех этапах наблюдения (табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели билирубинметрии биохимическим и транскутанным методами определения

Группа	Недоношенные новорожденные		Доношенные новорожденные	
Общий билирубин	В крови мкмоль/л	Билитест ЕД	В крови мкмоль/л	Билитест ЕД
1-ая неделя	284.97±13.1	39,45±1,55	309.3±14.1**	41,86±1,29
2-ая неделя	320.28±12.59**	39.09±2.27	271.0±13.0*	38.55±0.97
3-ья неделя	295.4±14.17*	36.95±2.58	295.4±14.17**	34.13±1.49
4-ая неделя	297.83±18.43*	35.2±2.59	237.5±13.59	37.28±0.85
5-ая неделя	247.37±12.47	28.37±1.78	252.2±6.3	36.97±0.76*

На основании полученных данных нами разработана таблица клинико-лабораторной дифференциальной диагностики неонатальных патологических желтух (табл. 3.6).

Таблица 3.6 – Дифференциальная диагностика неонатальных затяжных желтух

Группа	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные
Этиология ВУИ		
- моно-инфекция	+	+
- микст-инфекция	++	+
Структура ВУИ	++	-



- полиморфизм при смешанном генезе		
Жалобы		
- желтушность кожных покровов	+	+++
- беспокойство ребенка.	+	+++
- сонливость, вялость детей,	+++	+
- рвоту и срыгивания ( $p < 0,05$ ).	++	++
- апноэ, одышку, аспирацию, судороги	+++	-
Выписка из роддома		
- ранняя	+++	-
- поздняя		+++
Оценка по шкале Крамера		
- 2 зона	+++	-
- 3-я зона	++	+
- 4-5-ая зоны	++	+++
Оценка по шкале АГБО		
A	+	+
V	+	+
P	+++	+
U	+	-
Оценка по Глазго		
Ретикулоцитоз	++	+++
Непрямая гипербилирубинемия	+++	++

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ранговой значимости предикторов затяжных неонатальных желтух у недоношенных детей наиболее высоко доказательными показателями обладают: низкий образовательный уровень матерей ( $OR=6,53$ ), досрочное излитие околоплодных вод ( $OR=5,42$ ), генитальная патология матерей ( $OR=4,70$ ) и патология беременности и родов ( $OR=3,69$ ).
2. В структуре затяжных неонатальных патологических желтух преобладает смешанный генез заболевания. На ранних этапах у недоношенных детей преобладают желтухи смешанного генеза, у доношенных – гемолитического

генеза. В динамике отмечается рост желтух смешанного ( $p<0,001$ ) и конъюгационного генеза ( $p<0,01$ ), снижение - гемолитического генеза.

3. Особенностью затяжных неонатальных патологических желтух является позднее выявление заболевания, обуславливающее тяжесть клинического течения с тяжелой степенью ( $p<0,01$ ) гипербилирубинемии. У доношенных детей запоздалая диагностика обусловлена ранней выпиской из роддома, затрудняющей своевременную диагностику при типичной клинической картине ( $p<0,001$ ). У недоношенных детей позднее обращение обусловлено выраженным полиморфизмом клинической картины с нетипичными симптомами: сонливостью, вялостью ( $p<0,01$ ), рвотой и частыми срыгиваниями ( $p<0,05$ ). Клинические показатели оценочных таблиц Крамера, АГБО и Глазго достоверно ниже у недоношенных больных ( $p<0,001$ ).
4. Ретикулоцитоз, как компенсаторная реакция на гипоксию и повышенный гемолиз эритроцитов, более выражен ( $p<0,05$ ) у доношенных детей. Непрямая гипербилирубинемия соответствует тяжести заболевания и более выражена у недоношенных детей ( $p<0,05$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В целях прогнозирования и профилактики неонатальных гипербилирубинемий разработан алгоритм профилактических мероприятий для практического здравоохранения и алгоритм наблюдения новорожденных с помощью транскутанной билирубинометрии (табл. 3.7, рисунок 3.7).

Таблица 3.7 - Алгоритм профилактики патологических неонатальных желтух

1. Этапы	Мероприятия	Действия
1-ый этап – Планируемая беременность	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Организация матерей группы риска:</li> <li>- первая беременность,</li> <li>- 3- и более беременностей</li> <li>- юный и старший возраст матерей,</li> <li>- отягощённый акушерский анамнез</li> <li>- экстра- и урогенитальная заболеваемость</li> <li>- низкий социальный статус семей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Полное клинико-лабораторное обследование, особенно на ВУИ,</li> <li>- Лечение заболеваний, санация хронических очагов инфекции,</li> <li>- ЗОЖ,</li> <li>- фолиевая кислота</li> </ul>

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.

Алгоритм наблюдения новорожденного с помощью транскутанной билирубинометрии

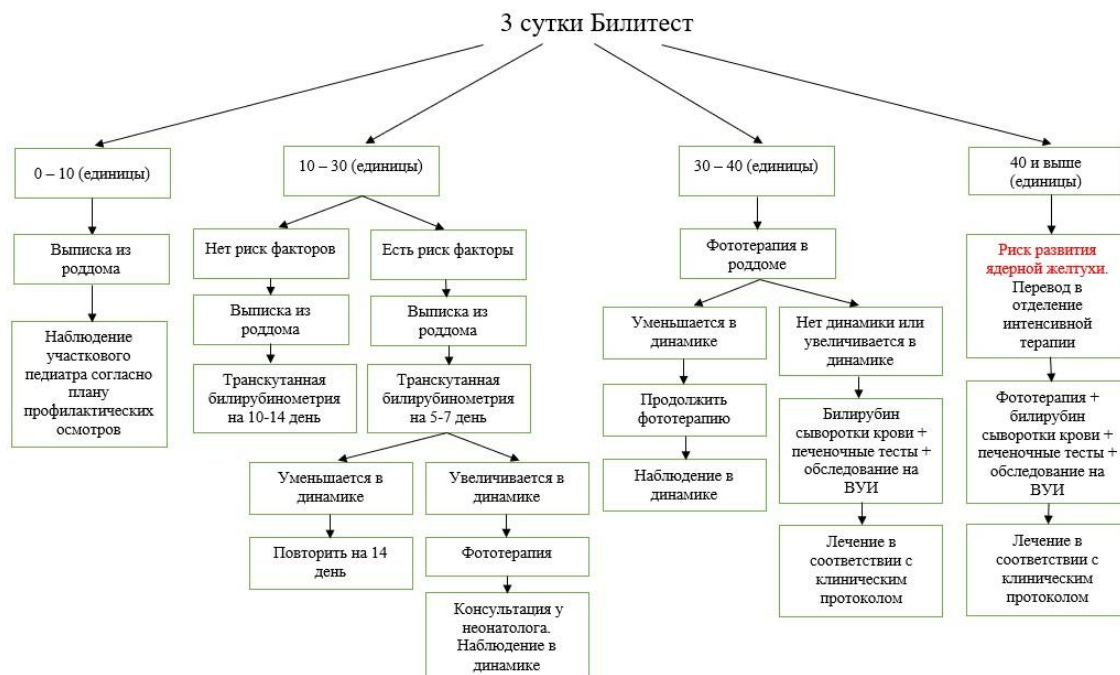


Рисунок 3.7 - Алгоритм наблюдения новорожденного с помощью транскутанной билирубинометрии.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Зейвальд С.В.** Неонатальные патологические желтухи [Текст] /Боконбаева С.Дж.// Вестник Кыргызско – Российского Славянского Университета. – Т.19, 2019. - № 1. – С. 68 - 71. - <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/17/390>
2. **Зейвальд С.В.** Предикторы патологических желтухи –недоношенных новорожденных [Текст] /Боконбаева С.Дж. Афанасенко Г.П.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2020. - № 7.- С.24-28. - <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13095>
3. **Зейвальд С.В.** Риск-факторы развития патологической гипербилирубинемии недоношенных и доношенных новорожденных детей [Текст] /Боконбаева С.Дж. Афанасенко Г.П.// Вестник Кыргызско – Российского Славянского Университета. – Т.21, 2021. - № 1. – С. 3 - 11. - <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/161/6789>
4. **Зейвальд С.В.** Ранговая значимость факторов риска развития патологической желтухи в неонатальном периоде [Текст] /Зейвальд С.В.// Вопросы устойчивого развития общества. Интернет журнал. 2021г. 10.34755/IROK.2021.68.87.055. <http://adm.nauka20-35.ru/Files/ArticleFiles/e4c99e2c-20fa-420c-b928-f27b1ed697a0.pdf>
5. **Зейвальд С.В.** Особенности клинического течения неонатальных патологических желтух у доношенных и недоношенных детей. [Текст] /Зейвальд С.В. // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии. – 2021. - № 3. – С. 72 - 80. - <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/123/132>
6. **Зейвальд С.В.** Клинико-лабораторные особенности затяжных неонатальных желтух [Текст] /Боконбаева С.Дж. Афанасенко Г.П.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 6. – С. 34-40. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13227>
7. **Зейвальд С.В.** Оценка неврологического статуса у новорожденных с патологической гипербилирубинемией /Боконбаева С.Дж. Афанасенко Г.П., Ким Е.Г.// Вопросы устойчивого развития общества. Интернет журнал №12, 2021г. DOI 10.34755/IROK.2021.71.16.008. - <https://adm.nauka20-35.ru/Files/ArticleFiles/15b26cc4-1ac9-4f28-aa77-81c881d718d1.pdf>
8. **Зейвальд С.В.** Факторы риска реализации и клинико-лабораторные особенности течения затяжных неонатальных патологических желтух у недоношенных новорожденных /Боконбаева С.Дж. Афанасенко Г.П., Ким Е.Г.//

**Зейвальд Светлана Викторовна «Создуккан неонаталдык патологиялык сары оорулар» деген темадагы 14.01.08 – педиатрия адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **КОРУТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** ымыркайлар, патологиялык сары оорулар, гипербилирубинемия, айына жетип төрөлгөндөр, ара төрөлгөндөр, коркунуч факторлору, клиника, билирубин, кан көрсөткүчтөрү.

**Изилдөөнүн объектилери:** 3 топко бөлүштүрүлгөн 503 ымыркай:  
1-си – создуккан сары оорудан жабыркаган 198 ара төрөлгөн бала;  
2-си – создуккан сары оорудан жабыркаган 205 жетилип төрөлгөн бала;  
3-сү – текшерүүчү топ – 103 жетилип төрөлгөн дени сак бала.

**Изилдөөнүн максаты.** Неонаталдык патологиялык сары ооруларды өрчүтүүчү коркунуч факторлорунун баскычтык маанисин жана дарылоо-дарт аныктоо, оорунун алдын алуу программаларын оптималдаштыруу үчүн жетилип төрөлгөн жана ара төрөлгөн ымыркайлардын создуккан неонаталдык патологиялык сары оорусунун этиоструктурасын жана клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

**Изилдөө ыкмалары.** Изилдөө клиникалык-анамнестик, лаборатордук, аспаптык, бактериологиялык, генетикалык, иммундук жана статистикалык ыкмалардын жардамы менен жасалды.

**Изилдөөнүн жыйынтыгы:** Энелердеги далилденген коркунуч факторлору болуп төмөнкүлөр саналат: татаалдашкан акушерлик анамнез (OR=1,91), энелердин экстрагениталдык (ТЖАК – OR=2,56) жана урогениталдык (кольпиттер – OR=4,70) оорулары, энелердин биринчи кош бойлуулугу (OR=3,67), кош бойлуулуктун патологиялык абалда өтүшү (OR=3,69), КСТЧК (OR=5,42), киндикке оролуп калышы (OR= 2,03), каканак суусунун патологиясы (OR=2,13), материалдык-турмуштук шарттарынын начардыгы (OR=1,92) жана энелердин билим деңгээлинин төмөндүгү (OR=6,53).

Неонаталдык патологиялык сары оорулардын түзүлүшүнүн аймактык өзгөчөлүктөрү болуп, аралаш генездеги сары оорунун басымдуулук кылышы саналат. Оорунун клиникалык агымынын өзгөчөлүгү болуп, сары оорунун создугушу жана оор абалда ( $p<0,01$ ) ооруканага жаткыруу саналат. Жетилип төрөлгөн балдардагы оорунун кеч аныкталышын төрөт үйүнөн эрте чыгаруу шарттайт, ал типтүү клиникалык көрүнүштү өз убагында аныктоону кыйындатат

( $p < 0,001$ ). Ара төрөлгөн балдарда энелердин кеч кайрылуусу типтүү эмес төмөнкүдөй клиникалык белгилерге ээ полиморфизм менен шартталат: уйкучулдук, шалдыроо ( $p < 0,01$ ), кусуу жана кулгуу ( $p < 0,05$ ). Билирубинди кандан курчап турган ткандарга диффузиялоого жана кандагы жалпы билирубинди аныктоонун биохимиялык ыкмаларына негизделген транскутандык билирубин метриянын көрсөткүчтөрүнүн так окшоштугу такталды ( $p > 0,05$ ).

**Алынган жыйынтыктардын илимий жаңычылдыгы.** Биринчи жолу жетилип төрөлгөн жана ара төрөлгөн ымыркайлардын создуккан патологиялык неонаталдык сары ооруларын өрчүтүүчү коркунуч факторлор изилдөөгө алынып, топторго бөлүштүрүлдү. Бүгүнкү күндө патологиялык сары оорулардын өзгөчөлүгү болуп, 5 жумага чейин, кээде андан да ашык убакытка чейин созулуп, түзүлүшүн өзгөртүп жиберилиши саналат. Жетилип төрөлгөн жана ара төрөлгөн ымыркайлардагы ар түрдүү генездеги создуккан патологиялык сары оорулардын өтүшүнүн клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрү аныкталды.

**Колдонуу боюнча сунуштар:** иштин жыйынтыктарын республиканын амбулатордук-бейтапканалык мекемелеринин тажрыйбасына жана клиникалык ординаторлорду окутуу программаларына жана дарыгерлерди дипломдон кийинки даярдоо циклдери киргизүү сунушталат.

**Колдонуу чөйрөсү:** неонатология, педиатрия поликлиникасы.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Зейвальд Светланы Викторовны на тему «Неонатальные затяжные патологические желтухи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.**

**Ключевые слова:** новорожденные, патологические желтухи, гипербилирубинемия, доношенный, недоношенный, факторы риска, клиника, билирубин, показатели крови.

**Объект исследования:** 503 новорожденных детей, рандомизированных на 3 группы:

1-ая - 198 недоношенных новорожденных детей с затяжной желтухой.

2-ая - 205 доношенных новорожденных детей с затяжной желтухой.

3-ая контрольная группа – 100 здоровых новорожденных детей.

**Цель исследования:** Определить ранговую значимость факторов риска развития неонатальных патологических желтух, этиоструктуру и клинико-лабораторные особенности затяжных неонатальных патологических желтух у доношенных и недоношенных детей для оптимизации лечебно-диагностических и профилактических программ.

**Методы исследования.** Исследование проведено с использованием клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

**Результаты исследования:** Доказательными факторами риска у матерей являются: отягощенный акушерский анамнез (OR =1,91), экстрагенитальная (ЖДА - OR=2,56) и урогенитальная (кольпиты - OR=4,70) заболеваемость матерей, первые беременности матерей (OR=3,67), патологическое течение беременности (OR=3,69), ДИОПВ (OR=5,42), обвитие пуповины (OR=2,03), патология околоплодных вод (OR=2,13), неудовлетворительный материально-бытовые условия (OR=1,92) и низкий образовательный уровень матерей (OR=6,53).

Особенность структуры неонатальных патологических желтух является преобладание желтух смешанного генеза. Особенностью клинического течения заболевания является затяжное течение и госпитализация с тяжелой степенью ( $p<0,01$ ) желтухи. У доношенных детей запоздалая диагностика обусловлена ранней выпиской из роддома, затрудняющей своевременную диагностику при типичной клинической картине ( $p<0,001$ ). У недоношенных детей позднее обращение матерей обусловлено выраженным полиморфизмом с нетипичными клиническими симптомами: сонливостью, вялостью ( $p<0,01$ ), рвотой и срыгиваниями ( $p<0,05$ ). Установлены идентичные показатели транскутанной билирубинометрии, основанные на диффузии билирубина из крови в окружающую ткань и биохимического метода определения общего билирубина крови ( $p>0,05$ ).

**Научная новизна:** впервые изучены и ранжированы факторы риска развития затяжных патологических неонатальных желтух у доношенных и недоношенных детей. Особенностью патологических желтух на современном этапе является затяжное течение вплоть до 5 и более недель жизни с изменчивостью их структуры в динамике. Выявлены клинико-лабораторные особенности течения затяжных патологических желтух различного генеза у доношенных и недоношенных детей.

**Рекомендации по использованию:** результаты работы рекомендуются внедрить в практику амбулаторно – поликлинических учреждений Республики, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

**Область применения:** Неонатология, поликлиническая педиатрия.

## SUMMARY

**dissertation of Svetlana Viktorovna Zeyvald on the topic "Neonatal prolonged pathological jaundice", submitted for the degree of PhD in the specialty 14.01.08 – Pediatrics.**

**Keywords:** newborns, pathological jaundice, hyperbilirubinemia, term infant, premature infant, risk factors, clinic, bilirubin, blood parameters.

**The object of the study:** 503 newborn children divided into 3 groups:

1st - 198 premature newborns with prolonged jaundice.

2nd - 205 full-term newborns with prolonged jaundice.

The 3rd control group consisted of 100 healthy full-term newborns.

**The purpose of the study:** To determine the rank significance of risk factors for the development of neonatal pathological jaundice, etiostructure and clinical and laboratory features of prolonged neonatal pathological jaundice in full-term and premature infants to optimize therapeutic, diagnostic and preventive programs.

**Research methods:** clinical and anamnestic, laboratory, instrumental and statistical methods.

**Results of the study:** Evidence-based risk factors in mothers are: burdened obstetric history (OR =1.91), extragenital (IDA - OR=2.56) and urogenital (colpitis - OR=4.70) morbidity of mothers, first pregnancies of mothers (OR=3.67), pathological course of pregnancy (OR=3.69), DIOPV (OR=5.42), umbilical cord entanglement (OR=2.03), pathology of amniotic fluid (OR=2.13), unsatisfactory material and living conditions (OR=1.92) and low education level of mothers (OR=6.53).

A feature of the structure of neonatal pathological jaundice is the predominance of jaundice of mixed genesis. A feature of the clinical course of the disease is a prolonged course and hospitalization with severe ( $p < 0.01$ ) jaundice. In full-term infants, delayed diagnosis is due to early discharge from the hospital, which makes timely diagnosis difficult with a typical clinical picture ( $p < 0.001$ ). In premature infants, the late treatment of mothers is due to pronounced polymorphism with atypical clinical symptoms: drowsiness, lethargy ( $p < 0.01$ ), vomiting and regurgitation ( $p < 0.05$ ). Identical indicators of transcutaneous bilirubinometry based on the diffusion of bilirubin from the blood into the surrounding tissue and a biochemical method for determining total blood bilirubin ( $p > 0.05$ ) were established.

**Scientific novelty:** risk factors for the development of prolonged pathological neonatal jaundice in full-term and premature infants have been studied and ranked for the first time. A feature of pathological jaundice at the present stage is a prolonged course up to 5 or more weeks of life with variability of their structure in dynamics. Clinical and laboratory features of the course of prolonged pathological jaundice of various genesis in full-term and premature infants were revealed.

**Recommendations for health care use:** the results of the study are recommended to be implemented in the practice of outpatient institutions of the Kyrgyz Republic, as well as in the training program of clinical residents and postgraduate training cycles of doctors.

**Scope of application:** Neonatology, outpatient pediatrics.



