

УДК 612.357.131:616.153-053.3

ЗАТЯЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ КОНЬЮГАЦИОННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

О.В. Халецкая^{1,2}, В.В. Солнцев^{1,3}, ¹ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития», ²МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1», ³МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1», г. Н. Новгород

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

В статье представлен анализ перинатальных и постнатальных факторов риска формирования затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных. В результате проведенного исследования установлены факторы риска, ассоциированные с формированием данного патологического состояния. На основании полученных данных представлена концепция, раскрывающая причины и возможные механизмы формирования затяжных гипербилирубинемий, обозначены подходы профилактики данного патологического состояния.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, факторы риска, профилактика.

This article presents an analysis of maternal, perinatal and post-natal risk factors shaping the protracted course of neonatal hyperbilirubinemia in newborns. Research established the risk factors associated with the formation of the pathological condition. On the basis of data obtained concept, exposes common causes and possible mechanisms for the formation of protracted course of neonatal hyperbilirubinemia, marked approaches for the prevention of the pathological condition.

Key words: newborns, hyperbilirubinemia, risk factors, prevention.

Актуальность

В России ежегодно у 62–80% новорожденных появляется клиника желтухи [1]. Несмотря на множество исследований, проведенных в разные годы для изучения причин этого состояния периода новорожденности, актуальность данной проблемы не уменьшается [1, 2, 3]. В данном периоде наиболее часто наблюдаются нарушения метаболизма, связанные с повышением билирубина в сыворотке крови. Определенная часть данных состояний проходит для ребенка транзиторно и не требует специальной коррекции. Однако в последние годы большая часть неонатальных желтух протекает с высоким уровнем билирубина в сыво-

ротке крови и принимает затяжное течение, в следствие чего формируется высокий риск развития осложнений, обусловленных нейротоксичностью непрямого билирубина [3], что в свою очередь обуславливает необходимость ранней диагностики и адекватной терапии данного состояния. В литературе нет достаточных данных о факторах риска формирования затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у детей. Наряду с этим ощущается дефицит лекарственных препаратов, способствующих быстрому и эффективному купированию гипербилирубинемий. Недооценка динамики развития патологического процесса при выраженной гипербилирубинемии, запоздалое

терапевтическое вмешательство могут привести к летальному исходу или тяжёлой инвалидизации. С другой стороны, желтуха в период новорожденности является самой частой причиной необоснованного и длительного лечения с использованием инвазивных методов и большого количества лекарственных препаратов, небезразличных для организма новорожденного [2, 3].

Цель исследования – установить факторы риска, ассоциированные с формированием затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных, и разработать подходы профилактики данного патологического состояния.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено на базе МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» (главный врач Л.А. Смирнова), МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1» (главный врач Н.В. Кисель). Было проведено проспективное исследование клинко-биохимических показателей у детей в возрасте от 3 недель до 2 месяцев жизни с проявлениями затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии (сохранение гипербилирубинемии свыше 3 недель жизни). В соответствии с целью исследования были изучены медико-биологические факторы риска формирования затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии у детей первых месяцев жизни на основании специально разработанной анкеты.

Основную группу наблюдения составили дети в количестве 80 человек (средний возраст $38,4 \pm 0,8$ дней), имевшие проявления конъюгационной гипербилирубинемии, из них мальчиков было 61,3% (49 из 80), девочек – 38,7% (31 из 80). Основная группа наблюдения была сформирована из детей, госпитализированных в МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» и поступивших на учет в МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1» с затяжным характером течения гипербилирубинемии.

Критерии включения в исследование:

1. Дети в возрасте до 2 месяцев жизни включительно.
2. Наличие затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии (сохранение гипербилирубинемии свыше 3 недель жизни).
3. Вакцинация против гепатита В в первые 24 часа жизни.

Критерии исключения из исследования:

1. Дети с установленными причинами желтухи (явно текущий инфекционный процесс, желтуха от грудного молока и др.).
2. Дети с врожденными пороками.
3. Дети с физиологической желтухой.

Контрольная группа детей (средний возраст составил $34,26 \pm 8,17$ месяцев) была отобрана методом «случай-контроль». В контрольную группу были включены дети, наблюдавшиеся с диагнозом перинатальное гипоксическое поражение головного мозга легкой и средней степени тяжести и не имевшие проявлений желтухи в неонаталь-

ном периоде. В контрольную группу включались пациенты, наблюдавшиеся в МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1». Диагноз ставился по результатам осмотра невролога с учётом данных анамнеза и объективного исследования. Всем пациентам проводилась нейросонография.

Основная и контрольная группы по абсолютным показателям (возраст матери, срок гестации, масса тела ребёнка при рождении и др.) оказались сравнимы ($p > 0,1$).

Целью анкетирования было изучение перинатальных факторов риска, ассоциированных с развитием затяжного течения гипербилирубинемии.

Изучаемые факторы риска были разделены на две основные группы:

1. Преморбидные факторы, к которым были отнесены: состояние соматического и репродуктивного здоровья родителей до беременности, возраст родителей к началу беременности, выявлялись вредные факторы со стороны матери и отца (курение, употребление алкоголя, наркотиков, профессиональные вредности), особенности условий жизни, психологический климат в семье и т. п. Специально изучались исходы предыдущих беременностей (выкидыши, аборт, мертворождения, рождение здоровых и больных детей).

2. Перинатальные факторы риска, включающие:

- особенности течения данной беременности, при этом выяснялось наличие токсикоза, ОПГ-гестоза, обострения имеющихся хронических заболеваний у матери, перенесённые острые вирусные заболевания во время беременности, угроза прерывания, многоплодие. Уточнялось, получала ли мать медикаментозную терапию во время беременности и какие препараты принимала;
- особенности течения родов – на каком сроке беременности, их продолжительность, характер, ягодичное и ножное предлежание, тугое обвитие пуповиной, преждевременное излитие околоплодных вод, применение инструментальных пособий и медикаментозной стимуляции родовой деятельности, кесарево сечение. Сами по себе физиологические процессы в родах сопровождаются экстремальными стрессовыми влияниями на организм новорожденного. Но при различных нарушениях родовой деятельности эти влияния значительно усугубляются и становятся чрезмерными, повреждая различные органы и системы ребёнка. Особенно усугубляются эти процессы в случае внутриутробной гипоксии, обусловленной патологическим течением беременности, что взаимно отягощает дальнейшее развитие различных органов и систем;
- состояние ребёнка при рождении и в периоде новорожденности: признаки асфиксии в родах, сроки прикладывания к груди, характер вскармливания в родильном доме и в домашних условиях, проведение лечебных мероприятий в период новорожденности в родильном доме, амбулаторных и стационарных условиях.

Результаты исследования

Сравнительный анализ частоты встречаемости факторов риска формирования затяжных вариантов течения конъюгационных гипербилирубинемий у новорожденных выявил достоверные отличия между основной и контрольной группами по ряду показателей.

Так, в основной группе достоверно чаще, чем в контрольной, наблюдалась антенатальная гипоксия плода, осложнённая асфиксией в родах.

Среди преморбидных факторов риска достоверно чаще в анамнезе регистрировались сведения о проведённых медицинских абортах у матерей основной группы по сравнению с контрольной – в 82,5% случаев (66 из 80) по сравнению с 37,5% (30 из 80) ($\chi^2=7,860$; $p=0,005$).

Перинатальные факторы риска достоверно чаще встречались в основной группе, чем в контрольной, среди них:

- острые респираторные инфекции, перенесенные матерью во время беременности в I и II триместрах, регистрировались в 83,8% случаев в основной группе (67 из 80) по сравнению с 36,3% в контрольной группе (29 из 80) ($\chi^2=8,820$; $p=0,003$);
- угроза прерывания беременности в I и II триместрах были отмечены в 91,3% случаев у матерей основной группы (73 из 80) по сравнению с 40% (32 из 80) у матерей контрольной группы ($\chi^2=9,119$; $p=0,003$);
- наличие ОПГ–гестоза у беременных наблюдалось в 81,3% случаев в основной группе (65 из 80) по сравнению с 46,3% в контрольной группе (37 из 80) ($\chi^2=4,209$; $p=0,040$);
- гипохромная анемия 1-й и 2-й степени тяжести выявлена у 95% беременных основной группы (76 из 80) по сравнению с 56,3% (45 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=4,074$; $p=0,044$);
- хроническая гипоксия плода была зарегистрирована в 97,5% случаев (78 из 80) в основной группе и в 57,5% (46 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=4,204$; $p=0,040$).

Таким образом, у матерей основной группы достоверно чаще регистрировались факторы риска антенатальной хронической гипоксии плода по сравнению с контрольной группой. Также следует отметить наличие у матерей основной группы отягощённости по внутриутробным инфекциям, что является стимулом к изучению состояния специфического иммунитета, в первую очередь, к герпетическим инфекциям у детей основной группы для оценки вклада инфекционного фактора в развитие затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии.

Нарушения в течение родов достоверно чаще регистрировались в основной группе по сравнению с контрольной группой, среди них:

- тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода отмечалось в 97,5% случаев (78 из 80) по сравнению с 41,3% (33 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=10,258$; $p=0,001$);
- медикаментозная стимуляция родовой деятельности проводилась в 67,5% случаев (54 из 80) в основной группе

по сравнению с 32,5% (26 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=5,933$; $p=0,015$);

- преждевременное излитие околоплодных вод у рожениц было отмечено в 91,3% случаев (73 из 80) в основной группе по сравнению с 52,5% (42 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=4,394$; $p=0,036$).

Асфиксию при рождении перенесли 80% новорожденных основной группы (64 из 80) по сравнению с 46,3% (37 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=3,948$; $p=0,047$). Реанимационные мероприятия в связи с возникшей асфиксией потребовались 77,5% новорожденных основной группы (62 из 80) по сравнению с 43,8% (35 из 80) контрольной группы ($\chi^2=4,185$; $p=0,041$).

Прикладывание новорожденных к груди матери в родовом зале достоверно реже наблюдалось в основной группе – лишь в 20% случаев (16 из 80) по сравнению с 50% в контрольной группе (40 из 80) ($\chi^2=6,871$; $p=0,009$) в связи с тяжестью состояния детей при рождении.

Перинатальное гипоксическое или гипоксическо-геморрагическое поражение головного мозга лёгкой и средней степени тяжести было диагностировано в раннем неонатальном периоде в 96,3% случаев у новорожденных основной группы (77 из 80) по сравнению с 56,3% детей (45 из 80) контрольной группы.

Новорожденные, получавшие в раннем неонатальном периоде лечение по поводу перенесённой внутриутробной гипоксии/асфиксии при рождении, повышенного уровня билирубина в крови, составили 100% в основной группе по сравнению с 46,3% (37 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=8,616$; $p=0,003$). Раствор викасола вводился новорожденным основной группы в 100% случаев по сравнению с 60% (48 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=4,185$; $p=0,045$).

Учитывая отягощённый перинатальный анамнез и состояние после перенесённой гипоксии/асфиксии, смешанное вскармливание с рождения до $4\pm 0,7$ дней жизни получали 90% новорожденных основной группы (72 из 80) по сравнению с 43,8% (35 из 80) детей контрольной группы ($\chi^2=7,128$; $p=0,008$).

Таким образом, новорожденные основной группы достоверно чаще по сравнению с контрольной группой имели признаки перенесённой перинатальной гипоксии/асфиксии при рождении, что потребовало проведения реанимационных и последующих реабилитационных мероприятий, повлекло за собой смешанное вскармливание с рождения и позднее прикладывание ребенка к груди.

Также необходимо отметить обнаруженные в ходе исследования определённые тенденции и по ряду других изучаемых факторов риска формирования затяжных гипербилирубинемий. Так, в основной группе наблюдения, по сравнению с контрольной, чаще встречались следующие факторы риска:

- приём лекарственных препаратов матерью во время беременности зарегистрирован в 85% случаев (68 из 80) в

основной группе по сравнению с 51,3% (41 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=3,534$; $p=0,060$);

- у 5 матерей основной группы была диагностирована инфицированность герпетическими инфекциями, в то время как в контрольной группе данный фактор риска не зарегистрирован ($\chi^2=3,948$; $p=0,080$);

- оперативные роды путем планового кесарева сечения отмечены у 23,8% (19 из 80) матерей основной группы в связи с тяжелым течением ОПГ-гестоза по сравнению с 11,3% (9 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=2,374$; $p=0,123$);

- наличие заболеваний печени и синдрома желтух у родственных было отмечено в 28,8% случаев (23 из 80) в основной группе по сравнению с 15% (12 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=2,250$; $p=0,134$);

- возраст матери менее 18 и более 36 лет наблюдался в 11,3% (9 из 80) в основной группе и в 3,8% (3 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=1,883$; $p=0,170$);

- искусственное вскармливание детей с рождения зарегистрировано в 22,5% случаев (18 из 80) в основной группе по сравнению с 13,8% наблюдений (11 из 80) в контрольной группе ($\chi^2=0,990$; $p=0,320$).

Проведенный анализ свидетельствует о достоверно отягощенном перинатальном анамнезе у пациентов с затяжным вариантом течения конъюгационной гипербилирубинемии по факторам перинатальной гипоксии. Следует также отметить роль инфекционного фактора и уточнить в дальнейшем вклад внутриутробных инфекций в формирование данного патологического состояния.

Обсуждение

Согласно проведенному нами исследованию, к факторам риска, ассоциированным с развитием у новорожденных затяжных вариантов конъюгационных гипербилирубинемий, следует отнести такие факторы, как угроза прерывания беременности, ОПГ-гестоз, анемия у матери во время беременности, что в итоге приводит к формированию хронической гипоксии плода и к осложнениям в течении родов в виде преждевременного излития околоплодных вод, медикаментозной стимуляции родовой деятельности. Наличие асфиксии при рождении, требующей проведения реанимационных мероприятий и последующей терапии, в связи с этим позднее прикладывание ребенка к груди и смешанное вскармливание в раннем неонатальном периоде, выявление в раннем неонатальном периоде гипоксического перинатального поражения головного мозга 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, печени. В результате этого задерживается становление глюкуронилтрансферазной 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, 5]. Клиническая картина при этом будет зависеть от тяжести перенесенной перинатальной гипоксии.

Вероятно, определённый вклад в формирование затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии также вносят вегетативные нарушения, обусловленные перинатальным гипоксическим поражением головного мозга, что можно рассматривать как вариант нейросоматических расстройств у новорожденных.

Кроме того, нами выявлено достоверное отягощение анамнеза у матерей основной группы по такому фактору, как перенесенные острые инфекции во время беременности, что требует дальнейшего уточнения роли инфекционного фактора и вклада внутриутробных инфекций в формирование затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии.

Заключение

Таким образом, учитывая перечисленные факторы, можно прогнозировать и предупреждать формирование затяжных вариантов течения конъюгационных гипербилирубинемий у новорожденных. Немаловажными также являются указания на необходимость раннего прикладывания новорожденных к груди матери в первые минуты после рождения при отсутствии противопоказаний, что может быть использовано как ранняя профилактика формирования затяжной гипербилирубинемии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ. 2006. Т. 1, 2.
2. Мехрякова И.А. и соавт. Некоторые аспекты гипербилирубинемии на современном этапе. Материалы научной сессии ПГМА – ИГМА. Пермь. 2005. С. 147–150.
3. Неонатология. М.: Медицина. 1998. 640 с.
4. Даминаева С.И. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изменения функционального состояния печени при неонатальных гипербилирубинемиях различного генеза и методы их коррекции». Казань. 2003. 20 с.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Неонатальные желтухи. М. 2004. С. 6–9.