

Получена: 21 марта 2020 / Принята: 10 апреля 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.011

УДК 616.8 - 616.36-008.5-053.2(574-25)

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ГОРОДА АЛМАТЫ

Жаннат В. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Маржан М. Лепесова¹, Марат Р. Рабандияров²

¹ Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Детская Городская Клиническая Больница №2, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Одним из критериев перехода неонатальной желтухи в патологическое состояние является длительность свыше 14 дней жизни. Многие исследователи отмечают рост неонатальной желтухи и возможные осложнения со стороны центральной нервной системы в виде детского церебрального паралича, нейросенсорной тугоухости, поведенческих расстройств. Дебют заболеваний возможен с периода новорожденности, а в старшем возрасте значительно снижает качество жизни человека.

Цель: Изучить психо- моторные нарушения у детей первого года жизни, перенесших затяжную неонатальную желтуху, на примере неврологического отделения раннего возраста Детской Городской Клинической Больницы (ДГКБ) №2 г. Алматы.

Материалы и методы исследования: В материалах настоящего исследования проведен ретроспективный случай контроль анализ 160 историй болезни доношенных детей первого года жизни, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении раннего возраста Детской Городской Клинической Больницы №2 г. Алматы с января 2016г. по декабрь 2018г. Критерии включения в группу случай: доношенность, житель г.Алматы, возраст на момент госпитализации от 0 до 12 мес. жизни, факт перенесенной затяжной желтухи и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л. Критерии исключения из группы случай: недоношенность, отсутствие факта неонатальной желтухи, общий билирубин сыворотки < 85 мкмоль/л, сельский житель. Критерии включения в группу контроль: доношенность, житель г. Алматы, возраст на момент госпитализации от 0 до 12 мес, отсутствие факта перенесенной неонатальной желтухи. Критерии исключения из группы контроль: недоношенность, наличие факта неонатальной желтухи, сельский житель.

Результаты: Критерий Манна-Уитни между группами случай и контроль показал различие только по возрасту $p=0,018$, что связано с более ранним дебютом неврологический нарушений в группе случай. По факторам риска отягощенности антенатального анамнеза были найдены статистически значимые различия с использованием критерия Хи-квадрат $p=0,000$; следующие факторы риска развития гипербилирубинемии установлены как статистически значимые: несовместимость по АВО группе или резус фактору ($p=0,039$), родоразрешение кесаревым сечением ($p=0,029$). Дети из группы случай чаще имели госпитализацию в первые три месяца жизни ($p=0,000$), в клинике преобладал дискинетический синдром ($p=0,002$), чаще выставлялся диагноз детского церебрального паралича ($p=0,006$), имелись нарушения ликвородинамики по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии ($p=0,006$), по данным рутинной электроэнцефалографии имелась задержка формирования биоэлектрической активности головного мозга ($p=0,004$).

Выводы: Неврологические исходы затяжной неонатальной желтухи у доношенных детей представлены детским церебральным параличом, двигательными нарушениями в виде дискинетического синдрома, патологическими изменениями по данным инструментальных методов диагностики (нейросонография, электроэнцефалография и компьютерная или магнитно-резонансной томография), которые требуют дальнейшего наблюдения детского невролога на предмет отдаленных последствий во втором полугодии первого года жизни и в более старшем возрасте.

Ключевые слова: затяжная неонатальная желтуха, гипербилирубинемия, доношенные, младенцы, исход.

Summary

NEUROLOGICAL OUTCOMES OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE IN FULL-TERM INFANTS IN ALMATY CITY

Zhannat V.Rakisheva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Marzhan M. Lepessova¹, Marat R. Rabandiyarov²

¹ Kazakh Medical University of Continuing Education (KazMUCE), Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Children's City Clinical Diseases Hospital No 2, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. One of the criteria for the transition of neonatal yellow sickness into a pathological condition is a duration of more than 14 days of life. Many researchers note an increase in neonatal yellow sickness and possible complications of the central nervous system in the form of child's cerebral palsy, neuro-sensory hearing loss and behavioral disorders. The debut of diseases is possible from the neonatal period, and at an older age it significantly reduces the quality of human life.

Purpose: To study the psychomotor disorders in infants who have had prolonged neonatal yellow sickness, using the example of the neurological department of an early age of Children's City Clinical Hospital (CCCH) No. 2 in Almaty city.

Materials and research methods: In the materials of this study, a retrospective control analysis of 160 clinical records of full-term infants who were hospitalized in the neurological department of an early age of Children's City Clinical Hospital No. 2 in Almaty city since January 2016 to December 2018 was carried out. Criteria for inclusion of case in the group: full-term, resident of Almaty, age at the time of hospitalization from 0 to 12 months, the fact of prolonged yellow sickness and the level of total serum bilirubin $> 85 \mu\text{mol} / \text{L}$. Criteria for exclusion of case from the group: prematurity, absence of neonatal yellow sickness, total serum bilirubin $< 85 \mu\text{mol} / \text{L}$, a villager. Criteria for inclusion to the control group: full-term, resident of Almaty, age at the time of hospitalization from 0 to 12 months, lack of fact of transferred neonatal jaundice. Criteria for exclusion from the control group: prematurity, the presence of neonatal yellow sickness, a villager.

Results: The Mann-Whitney test between the case and control groups showed a difference only in age $p = 0.018$, which is associated with an earlier debut of neurological disorders in the case group. Statistically significant differences were found by the risk factors for the burden of antenatal history using the Chi-square criterion $p < 0.000$; the following risk factors for the development of hyperbilirubinemia were established as statistically significant: incompatibility in the ABO group or Rh factor ($p = 0.039$), delivery by caesarean section ($p = 0.029$). Children from the case group were more likely to be hospitalized in the first three months of life ($p < 0.000$), dyskinetic syndrome predominated in the clinic ($p = 0.002$), they were more often diagnosed with cerebral palsy ($p = 0.006$), and there were impaired cerebrospinal fluid dynamics according to computer and magnetic resonance imaging ($p = 0.006$), according to routine electroencephalography there was a delay in the formation of bioelectric activity of the brain ($p = 0.004$).

Conclusions: Neurological outcomes of protracted neonatal yellow sickness in full-term infants are presented by cerebral palsy, motor impairment in the form of a dyskinetic syndrome, pathological changes according to instrumental diagnostic methods (neurosonography, electroencephalography and computed or magnetic resonance imaging), which require further monitoring by a pediatric neurologist for long-term consequences in the second half of the first year of life and at an older age.

Keywords: *prolonged neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, full term, infant, outcome.*

Түйіндеме

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДА АЙЫ ЖЕТІП ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕР ӨМІРІНІҢ БІРІНШІ ЖЫЛЫНДАҒЫ ҰЗАҚҚА СОЗЫЛҒАН НЕОНАТАЛЬДЫ САРҒАЮДЫҢ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ

Жаннат В. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

Маржан М. Лепесова¹, Марат Р. Рабандияров²

¹ Қазақ үздіксіз білім беру медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² №2 Қалалық клиникалық балалар аурулар ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Неонатальды сарғаюдың патологиялық жағдайға өту критерийлерінің бірі нәресте туылғаннан бастап 14 күннен астам өмір ұзақтығы болып табылады. Көптеген зерттеушілер неонатальды сарғаюдың өсуін және орталық жүйке жүйесі тарапынан балалардың церебральды сал ауруы, нейро-сенсорлық құлақ мүжістігі, мінез-құллықтық бұзылулар түрінде мүжікін болатын асқынуларды атап өтеді. Аурудың пайда болуы жаңа туылған кезден басталуы мүжікін, ал үлкен жаста адам өмірінің сапасын айтарлықтай төмендетеді

Мақсаты: Алматы қ. №2 Балалар Қалалық Клиникалық Ауруханасының (БҚҚА) ерте жастағы неврологиялық бөлімшесі мысалында, ұзаққа созылған неонатальды сарғаюға шалдыққан өмірінің бірінші жылындағы нәрестелердегі психикалық-моторлы бұзылыстарды зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Бұл зерттеудің материалдары Алматы қаласының №2 Балалар Қалалық Клиникалық Ауруханасының ерте жастағы неврологиялық бөлімшесінде стационарлық емделуде болған өмірінің бірінші жылындағы айы жетіп туылған нәрестелердің 160 сырқатнамасына ретроспективті жағдай бақылау-талдау 2016 жылдың қаңтар айынан бастап 2018 жылдың желтоқсанына дейінгі аралықта жүргізілді. Жағдай тобына қосу критерийлері: айы жетіп туылуы, Алматы қаласының тұрғыны, ауруханаға жатқызу жатқызу кезіндегі жасы 0-ден 12 айға дейін, ұзаққа созылған сарғаю фактісі және сарысудың жалпы билирубин деңгейі $> 85 \text{ мкмоль/л}$. Жағдай тобынан алып тастау критерийлері: шала туылуы, неонатальды сарғаю фактісінің болмауы, сарысудың жалпы билирубин деңгейі $< 85 \text{ мкмоль/л}$, ауыл тұрғыны. Бақылау тобына қосу критерийлері: айы жетіп туылуы, Алматы қаласының тұрғыны, ауруханаға жатқызу кезіндегі жасы 0-ден 12 айға дейін, неонатальды сарғаю фактісінің болмауы. Бақылау тобынан алып тастау критерийлері: шала туылуы, неонатальды сарғаю фактісінің болуы, ауыл тұрғыны.

Нәтижелері: Жағдай және бақылау топтары арасындағы Манна-Уитни критеріі, тек жас шамасы бойынша $p = 0,018$ айырмашылықты көрсетті, бұл жағдай тобындағы неврологиялық бұзылыстардың ерте дебютімен

байланысты. Антенаталды анамнездің ауырлау қаупі факторлары бойынша $p=0,000$ Хи-квадрат критерийін пайдалана отырып, статистикалық маңызды айырмашылықтар табылды; гипербилирубинемияның даму тәуекелінің келесі факторлары статистикалық маңызды ретінде белгіленген: АВО тобы немесе резус факторы бойынша үйлеспешілік ($p=0,039$), кесар тілігі арқылы босандыру ($p=0,029$). Жағдай тобының балалары өмірінің алғашқы үш айында ($p=0,000$) ауруханаға жатқызылған, клиникада дискинетикалық синдром ($p=0,002$) басым болған, балалардың церебральды сал ауруы ($p=0,006$) диагнозы жиі қойылған, компьютерлік және магнитті-резонанстық томография деректері бойынша ликвородинамиканың ($p=0,006$) бұзылуы анықталған, рутты электроэнцефалография деректері бойынша мидың биоэлектрлік белсенділігінің ($p=0,004$) қалыптасу кідірісі болған.

Қорытындылар: Айы жетіп туылған нәрестелердегі ұзаққа созылған неонатальды сарғаудың неврологиялық нәтижелері балалардың церебральды сал ауруымен, дискинетикалық синдром түріндегі қозғалудың бұзылуымен сипатталады, диагностиканың аспаптық (нейросонография, электроэнцефалография және компьютерлік немесе магнитті-резонанстық томография) әдістерінің деректері бойынша патологиялық өзгерістер, балалар неврологының нәресте өмірінің бірінші жылының екінші жартысындағы және одан да үлкен жастағы ұзақ мерзімді салдарларын одан әрі бақылауды талап етеді.

Негізгі сөздер: ұзаққа созылған неонатальды сарғау, гипербилирубинемия, айы жетіп туылу, нәрестелер, нәтиже.

Библиографическая ссылка:

Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. Неврологические исходы затяжной неонатальной желтухи у доношенных детей первого года жизни города Алматы // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 89-97. doi 10.34689/SH.2020.22.3.011

Rakisheva Zh.V., Lepessova M.M., Rabandiyarov M.R. Neurological outcomes of prolonged neonatal jaundice in full-term infants IN Almaty city // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 89-97. doi 10.34689/SH.2020.22.3.011

Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. Алматы қаласында айы жетіп туылған нәрестелер өмірінің бірінші жылындағы ұзаққа созылған неонатальды сарғаудың неврологиялық нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 89-97. doi 10.34689/SH.2020.22.3.011

Введение

Гипербилирубинемия вследствие неонатальной желтухи являясь физиологическим состоянием, при определенных условиях становится патологической и может оказывать токсический эффект на центральную нервную систему, неблагоприятные исходы возникают с периода новорожденности в виде билирубиновой энцефалопатии, а далее появляются двигательные нарушения, задержка в развитии, нарушение слуха, речи и поведения. Вот некоторые критерии перехода в патологическое состояние: длительность неонатальной желтухи свыше 14 дней и уровень прямого билирубина сыворотки выше 34 мкмоль/л [5]. Кроме потенциальных патологических исходов настораживает рост заболеваемости неонатальной желтухой, так по данным Моисеевой К.Е. в Российской Федерации неонатальная желтуха занимает топовое место в тройке лидеров: 75,0% в 2013 году и 80,9% в 2017 году [7]. В Республике Беларусь по данным Зубовской Е.Т. с соавторами заболеваемость неонатальной желтухой в 2014г. была 44,9% [3]. В г. Бишкек количество обращений по поводу неонатальной желтухи в отделение патологии новорожденных городской больницы выросло с 89 в 2012 году до 358 в 2013 году по данным Боконбаева С.Дж. и Зейвальд С.В. [2]. В Казахстане авторами не найдены данные из открытых источников о распространенности неонатальной желтухи и затяжной неонатальной желтухи, есть только ограниченная информация, так например, по данным Мамырбаевой М.А. с соавторами в г.Актобе было

зафиксировано 645 случаев неонатальной желтухи на уровне учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) за период 2012-2014гг. [6]. По г. Алматы госпитализация новорожденных и детей первых трех месяцев жизни с затяжной неонатальной желтухой проводится в Детскую городскую клиническую инфекционную больницу (ДГКИБ) и перинатальные центры, на момент написания статьи авторы располагают только данными Божбанбаевой Н.С. с соавторами о росте затяжной неонатальной желтухи на 31% за период 2012-2013гг., 1143 и 1661 обращений в ДГКИБ соответственно [1].

Наиболее изученными исходами патологической неонатальной желтухи является острая билирубиновая энцефалопатия, приводящая к развитию детского церебрального паралича (ДЦП), нейро-сенсорная тугоухость, дизартрия, задержка в психо-моторном развитии [9]. Патологическое влияние гипербилирубинемии на развитие центральной нервной системы доказано во многих клинических исследованиях. В оценке психомоторного развития детей важно знать срок гестации, на котором произошло родоразрешение. По данным R.Frank с соавторами гипербилирубинемия как фактор риска развития ДЦП значима для недоношенных и детей рожденных на 37-40 неделях беременности в сравнении с новорожденными, появившимися на 41 неделе гестации [14].

Исследователи Luo Fang с соавторами нашли статистически достоверную связь между нарушениями

психомоторного развития в катамнезе и следующими изменениями на ЭЭГ: незрелость и не организованность цикла сон-бодрствование, эпилептическая активность. В группе исследуемых были дети, перенесшие билирубиновую энцефалопатию [19].

Нейро-сенсорная тугоухость встречается среди новорожденных с неонатальной желтухой чаще, чем в популяции согласно данным исследования *Cándido Corujo-Santana с соавторами*, диагностика нарушения слуха проводилась в два этапа: первый в роддоме – аудиометрия, второй – определение коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП), никто из пациентов с выявленной тугоухостью не имел уровень непрямого билирубина сыворотки выше 240 мкмоль/л [11].

Клинические проявления затяжной неонатальной желтухи нашли отражение в результатах инструментальной диагностики. По данным *Мухитдиновой Х.Н. с соавторами* гипербилирубинемия может вызывать нарушения ликвородинамики [8]. МРТ головного мозга в сочетании с диффузно-тензорной МРТ позволило *Ruifang Yan с соавторами* выявить статистически значимую корреляцию между усилением интенсивности сигнала T1WI в бледном шаре и результатами опросника NBNA (Неонатальная Неврологическая Поведенческая Оценка), по мнению авторов исследования, повышение уровня общего билирубина сыворотки выше 20 мг/дл (340 мкмоль/л), приводит к поражению бледного шара и заднего бедра внутренней капсулы [20].

Гипербилирубинемия может иметь отдаленные последствия даже у взрослых, так например, *Laura Hokkanen с соавторами* наблюдали у взрослых, перенесших неонатальную желтуху с общим билирубином сыворотки 340 мкмоль/л и выше, с момента выписки и в 5,9,16,30 лет. Исследователи анкетировали детей, родителей, учителей, оценивались академическая успеваемость, профессиональные достижения, удовлетворенность жизнью, наличие или отсутствие поведенческих и умственных нарушений. 45% детей имели нарушения чтения, письма и счета, не позволившие окончить среднюю школу и получить высшее образование. Кроме того, у детей отмечались гиперактивность, импульсивность и дефицит внимания, редуцировавшиеся по мере взросления, но отмечалось снижение удовлетворенности жизнью и склонность к употреблению алкоголя [16].

Таким образом, ввиду роста затяжной неонатальной желтухи и высокого риска развития тяжелых исходов с последующей инвалидизацией в виде ДЦП, нейросенсорной тугоухости, а также задержки психомоторного развития на первом году жизни ребенка, что снижает социальную адаптацию в будущем; дети, перенесшие затяжную неонатальную желтуху подлежат динамическому наблюдению детского невролога.

Цель исследования: Изучить психо-моторные нарушения у детей первого года жизни, перенесших затяжную неонатальную желтуху, на примере неврологического отделения раннего возраста Детской Городской Клинической Больницы (ДГКБ) №2 г. Алматы.

Задача исследования: провести ретроспективный анализ историй болезни доношенных детей первого

года жизни, перенесших затяжную неонатальную желтуху и находившихся на стационарном лечении в отделении неврологии младшего возраста ДГКБ№2 г. Алматы с 2016- 2018гг.

Материалы и методы исследования.

Настоящее исследование является ретроспективным случай-контроль, одобрено на заседании Локального Этического Комитета №8 Казахского Медицинского Университета Непрерывного Образования от 5 декабря 2019г. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием статистических программ IBM SPSS Statistics (версия 19). Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Манна-Уитни для оценки различий между группами случай и контроль; критерий Хи-квадрат, различия считались статистически значимыми на уровне $p < 0.05$.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей (медицинская карта стационарного больного ф.003/у, утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан «2» декабря 2009 года № 809), находившихся на стационарном лечении в 12-м отделении ДГКБ №2 г. Алматы – отделении неврологии раннего возраста; был охвачен период с января 2016 года по декабрь 2018 года. Всего за указанный период в отделение было госпитализировано 3685 детей, из них дети первого года жизни 1242. Факт перенесенной затяжной неонатальной желтухи указали 137 детей, из них 63 недоношенные и 74 ребенка, родившихся в сроке 37 недель и старше. Из 74 доношенных детей, в историях болезней были данные о длительности затяжной неонатальной желтухи и уровне общего билирубина сыворотки на этот период только у 32. Данные 32 истории болезни составили группу случай.

Критерии включения в группу случай: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка на момент госпитализации от 0 до 12 мес. жизни, факт в анамнезе перенесенной затяжной желтухи и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л. **Критерии исключения** из группы случай: недоношенность, отсутствие факта неонатальной желтухи, сельский житель, общий билирубин сыворотки < 85 мкмоль/л.

Критерии включения в группу контроль: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка на момент госпитализации от 0 до 12 мес, отсутствие факта перенесенной неонатальной желтухи. **Критерии исключения** из группы контроль: недоношенность, наличие факта неонатальной желтухи, сельский житель.

В группу контроль были взяты дети, находившиеся на стационарном лечении в вышеуказанном отделении за период 2016-2018гг.

В выкопировочные карты были внесены следующие данные анамнеза: пол, национальность, возраст на момент госпитализации, течение беременности и родов, факт перенесенной затяжной неонатальной желтухи, уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) в неонатальный период, результаты нейросонографии (НСГ) и ультразвукового исследования органов

брюшной полости (УЗИ ОБП), рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, клинический основной и сопутствующий диагнозы.

Дебют неонатальной желтухи у детей в группе случай наступал в среднем в 3±2,5 дней; длительность была 34,3±13,4 дней, уровень ОБС 260,2±100,2 мкмоль/л. ОБС от 85 до 257 мкмоль/л, расцениваемое как низкий и средний риск, согласно Руководства по Гипербилирубинемии Американской Академии Педиатрии (AAP, 2004) было обнаружено у 17 детей из группы случай, зона с ОБС выше 257 мкмоль/л – это 15

детей с высоким риском в настоящем исследовании [10]. Отсутствовали данные о соотношении фракций ОБС.

В группу контроль были набраны 128 детей (соотношение 1:4), которые были равномерно распределены по 2016-2018 годы путем случайной выборки согласно критериям включения в группу контроль.

Для оценки различий между группами был применен критерий Манна-Уитни, различия были только по возрасту p<0,018, в контрольной - старше, вероятно это связано с более поздним дебютом неврологической патологии (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика групп случай и контроль.

(Comparison of aspects cases and control groups).

Показатель	Группа случай, n=32					Группа контроль, n=128					p
	Среднее	Стд. отклонение	Медиана	Мин.	Макс.	Среднее	Стд. отклонение	Медиана	Мин.	Макс.	
Возраст, мес	4,4	3,6	3,0	1,0	11,0	5,6	3,1	5,0	1,0	11,0	0,018
ВГР, гр.	3435,5	424,0	3400,0	2611,0	4886,0	3425,3	479,6	3300,0	2483,0	4800,0	0,601
Рост, см.	52,8	2,0	53,0	49,0	58,0	52,8	2,7	52,0	46,0	61,0	0,770
Роды, нед.	39,1	1,0	39,0	37,0	42,0	39,0	1,0	39,0	37,0	42,0	0,638

Таблица 2. Национальный состав групп случай и контроль (National consist of cases and control groups).

Показатели	Группа случай		Группа контроль		p
	абс.	%	абс.	%	
казах	27	84,4%	97	75,8%	0,550
уйгур	2	6,3%	6	4,7%	
русский	3	9,4%	15	11,7%	
дунган	0	0,0%	1	0,8%	
азербайджанец	0	0,0%	1	0,8%	
кореец	0	0,0%	1	0,8%	
другие	0	0,0%	7	5,5%	

Национальный состав обеих групп был однороден (таблица 2).

Паритет беременности и родов в группах случай и контроль был идентичен, критерий Хи-квадрат был p - 0,740 и p - 0,756 соответственно.

Структура основного клинического диагноза в обеих группах была достоверно различна (таблица 3)

Таблица 3.

Структура основного клинического диагноза.

(The structure of main clinical diagnosis)

Основной клинический диагноз	Группа случай		Группа контроль		p
	абс.	%	абс.	%	
ДЦП	10	31,3%	22	17,2%	0,006
Перинатальная энцефалопатия	8	25,0%	43	33,6%	
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	3,1%	5	3,9%	
Эпилептическая энцефалопатия	2	6,3%	5	3,9%	
Последствия перинатальной перинатальной энцефалопатии	3	9,4%	0	0,0%	
Наследственный синдром	2	6,3%	0	0,0%	
Эпилепсия	2	6,3%	24	18,8%	
Последствия нейроинфекции	1	3,1%	2	1,6%	
Аффективно-респираторный синдром	0	0,0%	4	3,1%	
Другие уточненные поражения головного мозга	1	3,1%	0	0,0%	
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	2	6,3%	6	4,7%	
Судорожный синдром	0	0,0%	5	3,9%	
Органическое поражение ЦНС	0	0,0%	4	3,1%	
Вегето-висцеральные нарушения	0	0,0%	3	2,3%	
Доброкачественная внутричерепная гипертензия	0	0,0%	1	0,8%	
Не эпилептические приступы	0	0,0%	2	1,6%	
Компенсированная гидроцефалия	0	0,0%	2	1,6%	

Результаты.

Далее будут показаны данные, имевшие статистически значимые различия $p < 0,05$, для подсчета которых был использован критерий Хи-квадрат.

По отягощенности антенатального анамнеза группа случай имела статистически достоверные различия, чем группа контроль 75% и 66,4% соответственно ($p = 0,000$), аналогично с постнатальным анамнезом – группа случай 34,4% и 16,4% ($p = 0,002$). По всем факторам риска антенатального анамнеза группы случай и контроль имели статистически значимые различия ($p = 0,000$) (таблица 4).

Следует упомянуть про такие факторы риска, как несовместимость по группе крови в системе ABO и Rh-фактору – дети с перенесенной затяжной желтухой имели 6,3% , в контрольной группе таких случаев не отмечалось ($p = 0,039$); по потенциальному фактору риска развития затяжной неонатальной желтухи – внутриутробному инфицированию (ВУИ), опять отличилась группа случай 31,3%, а в группе контроль 12,5% ($p = 0,016$), но при этом заболеваемость активной фазой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) не имела статистических различий в группах.

Таблица 4.

Структура факторов риска антенатального анамнеза.
(The structure of risk factors for antenatal history).

Фактор риска антенатального анамнеза	Группа случай		Группа контроль		p
	Абс.	%	Абс.	%	
нет	7	21,9%	44	34,4%	0,000
AB 0 и резус конфликт	2	6,3%	0	0,0%	
Угроза прерывания беременности (УПБ) и герпес лабиалис	1	3,1%	1	0,8%	
Железодефицитная анемия (ЖДА) и токсикоз	1	3,1%	21	16,4%	
Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)	2	6,3%	9	7,0%	
ЖДА	5	15,6%	26	20,3%	
Токсикоз и УПБ	1	3,1%	5	3,9%	
УПБ	0	0,0%	8	6,3%	
ВУИ	10	31,3%	3	2,3%	
Маловодие	0	0,0%	1	0,8%	
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)	1	3,1%	0	0,0%	
Многоводие	1	3,1%	0	0,0%	
Гестационный диабет	0	0,0%	1	0,8%	
Отягощенный акушерский анамнез (ОАА)	1	3,1%	9	7,0%	

И еще один фактор риска как родоразрешение кесаревым сечением в группе случай был статистически чаще, чем в группе контроль – 25% и 20,3% соответственно ($p = 0,029$).

В группе контроль доношенные дети имели статистически значимые различия при рождении по шкале Апгар (1-56), что можно расценить как асфиксию: суммарно 16,4% , в сравнении с группой контроль 9,4% ($p = 0,010$).

В группе случай дети чаще подверглись госпитализации в первые 3 месяца жизни, чем в группе контроль 62,5% и 21,1% соответственно, причем в группе случай 40,6% госпитализаций было в

инфекционный стационар, тогда как в группе контроль 4,7% ($p = 0,000$).

Дети из группы случай имели клинику разных проявлений двигательных нарушений (спастико-дискинетический, гиперкинетический, атактический, спастическая диплегия, гемипарез, атонико-астатический, спастико-атактический синдромы) чаще чем в группе контроль: 43,8% и 28,8% соответственно ($p = 0,001$).

Дискинетические нарушения более характерны для детей после затяжной неонатальной желтухи, чем для детей из контрольной группы, подвергшихся острой асфиксии в родах ($p = 0,002$) (таблица 5).

Таблица 5.

Преобладание дискинетических нарушений в группе случай.

(The prevalence of dyskinetic disorders in the case's group).

Показатели		Группа случай		Группа контроль		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Дискинетический синдром, спастико-дискинетический синдром	да	11	34,4%	14	10,9%	0,002
	нет	21	65,6%	114	89,1%	

При сравнении патологических изменений в ликворной системе (гидроцефалия, внутренняя вентрикуломегалия, расширение субарахноидальных ликворных пространств, углубление ликворных пространств) исследуемых детей достоверные различия найдены при анализе данных КТ/МРТ головного мозга в группе случай 53,1%, чем в группе контроль 26,6% ($p = 0,006$). Надо отметить, что на НСГ

достоверно значимых различий в результатах при сравнении групп не найдено.

При проведении рутинной электроэнцефалографии достоверные различия между группами случай и контроль найдены по параметру задержка созревания биоэлектрической активности головного мозга 16,1% и 1,7% соответственно ($p = 0,004$).

По результатам других инструментальных методов исследования (НСГ, УЗИ ОБП) статистически значимых различий не наблюдалось.

По сопутствующим патологическим состояниям группы случай и контроль были статистически различны (таблица 6).

Таблица 6.

Структура сопутствующего клинического диагноза.

(The structure of associated clinical diagnosis).

Сопутствующий диагноз	Группа случай		Группа контроль		p
	абс.	%	абс.	%	
нет	11	34,4%	69	53,9%	0,001
ВУИ активная фаза ЦМВ	4	12,5%	8	6,3%	
Коагулопатия	1	3,1%	0	0,0%	
Острая респираторная вирусная инфекция	1	3,1%	0	0,0%	
Симптоматическая эпилепсия	2	6,3%	15	11,7%	
Ангиопатия сосудов сетчатки	1	3,1%	16	12,5%	
Косоглазие	3	9,4%	5	3,9%	
ВУИ не активная фаза ЦМВ	4	12,5%	0	0,0%	
Гемолитическая болезнь новорожденных	1	3,1%	0	0,0%	
Консолидирующий перелом плеча	0	0,0%	1	0,8%	
Судоржный синдром	3	9,4%	9	7,0%	
Атрофия диска зрительного нерва	1	3,1%	3	2,3%	
Парез зрения	0	0,0%	1	0,8%	
Гидроцефалия	0	0,0%	1	0,8%	

Вероятность ВУИ ЦМВ в активной фазе в настоящем исследовании как фактор постнатального развития гипербилирубинемии не имело статистически значимых различий с группой контроль (p - 0,111).

По поражению органа зрения, задержки психомоторного развития статистически значимых изменений в группах не обнаружено.

Обсуждение.

Полученные сведения не противоречат литературным данным.

Несовместимость по группе крови в системе АВО и Rh-фактору - неоспоримый фактор риска развития тяжелых гипербилирубинемий и грозного осложнения билирубиновой энцефалопатии по данным *Canfeng Yu u Ghirardello Stefano с соавторами* [12,15].

Фактор риска как кесарево сечение характерен для развития затяжной неонатальной желтухи по данным нескольких исследований: *Hong-Tao Hu с соавторами* показали, в трехлетнем ретроспективном когортном исследовании, что кесарево сечение является фактором риска развития значимых неблагоприятных исходов, в том числе неонатальной желтухи [17]. *Elizabeth Huiwen Tham с соавторами* установили, что кесарево сечение статистически значимо чаще в группе детей с неонатальной желтухой, чем в группе детей, родившихся естественным путем [13].

Отягощенность антенатального анамнеза по ВУИ это также фактор риска постнатальной гипербилирубинемии, но в данном исследовании авторы не получили статистически значимого подтверждения в виде полимеразной цепной реакции о инфицированности детей в группе случай.

Высокую частоту асфиксии в группе контроль, чем в группе доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой можно объяснить тем, что во втором случае патологический процесс развивается уже после рождения ребенка, но так стремительно, что требует госпитализации в инфекционный стационар в первые

три месяца рождения ребенка, и более младший возраст при госпитализации в неврологический стационар указывает на более ранний дебют неврологических исходов. Можно предположить, что последующее развитие неврологических осложнений в группе случай вызвано патологической затяжной желтухой, а в группе контроль асфиксией.

В группе случай достоверно чаще встречаются разного рода двигательные нарушения, приводящие в дальнейшем к задержке моторного развития и инвалидности, отдельно надо выделить дискинетический синдром, патогномичный для гипербилирубинемии.

Kevin P. Murphy с соавторами в ретроспективном исследовании показали, что лица, перенесшие гипербилирубинемию, в дальнейшем имели дискинетический синдром [18].

В группе случай диагноз ДЦП чаще был выставлен детям первого года жизни, чем в группе контроль 31,3% и 17,2% соответственно, перинатальная энцефалопатия, послужившая поводом для госпитализации в неврологический стационар, также в группе случай встречалась чаще 25,0% и 33,6% соответственно (p-0,006).

Патологические изменения в ликворной системе, найденные при проведении НСГ у доношенных детей в группе случай, возможно, связаны с внутриутробным инфицированием, аналогичные данные получила *Мухитдинова Х.Н. с соавторами* в своем исследовании: расширения боковых желудочков и отверстия Монро [8].

Статистически значимые изменения в группе случай, найденные при проведении рутинной ЭЭГ в виде задержки формирования биоэлектрической активности головного мозга характерны для детей с клиникой ДЦП, для более полной картины необходимо более длительные ЭЭГ – 1,5 и 3-х часовые.

Недостаток настоящего исследования - малая выборка группы случай, не позволяющая провести

корреляцию между уровнем общего билирубина сыворотки с патологическими изменениями результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики. Вероятно, для манифестации других возможных неврологических исходов требуется достижение ребенком возраста 12 месяцев и старше, для чего необходима повторная госпитализация, так как для установления клинического синдрома, например, согласно Клиническому Протоколу Диагностики и Лечения ДЦП «рекомендуемый возраст для классификации церебрального паралича на подтипы не моложе 4-5 лет» [4]. Кроме того, для полноценного освещения вопроса неврологических исходов затяжной неонатальной желтухи необходимо проспективное исследование случай контроль с достаточной выборкой и длительным наблюдением с рождения до 4-5 лет.

Выводы.

Проведенный анализ подтверждает патологическое действие затяжной неонатальной желтухи на ЦНС детей первого года жизни с последующим развитием как двигательных, так ментальных и поведенческих нарушений. Это требует пристального внимания детского невролога и дальнейшего изучения возможных отдаленных последствий для принятия профилактических мер воздействия.

Вклад авторов:

Ракишева Ж.В. - поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов.

Лепесова М.М., Рабандияров М.Р. - общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

Конфликт интересов. Авторы статьи не имеют конфликта интересов. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем представлении данных в открытой печати.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Литература:

1. Божбанбаева Н.С. с соавт. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух // Батыс Казакстан медицина журналы. 2015. №2(46) С.32-35
2. Боконбаева С.Дж. и Зейвальд С.В. Неонатальные патологические желтухи // Вестник КРСУ. 2019. Том 19. № 1.С.68-71
3. Зубовская Е.Т. с соавт. Современные подходы к определению содержания билирубина у новорожденных // Журнал «Медицинские новости». 2017. №2. С.15-17
4. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «ДЦП» 2017. С.2 <https://diseases.medelement.com>.
5. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «Неонатальная Желтуха». 2014. С.2. <https://diseases.medelement.com>.
6. Мамырбаева М.А. с соавт. Трудности мониторинга неонатальных желтух на уровне ПМСП // Батыс Казакстан медицина журналы. 2014. №4(44) С.19-21
7. Мусеева К.Е. Заболеваемость новорожденных в Российской Федерации // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4 Спец.выпуск. С.368-369

8. Мухитдинова Х.Н. с соавт. Ультразвуковые особенности структуры головного мозга младенцев при желтухе // Вестник экстренной медицины. 2016. IX.(4). С.31-35

9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. М.:МЕДпресс-информ, 2009.-160с.:ил.

10. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // Pediatrics. Vol. No.1.July 2004. P.301 <https://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297> (19.03.2020)

11. Cândido Corujo-Santana et al. The Relationship Between Neonatal Hyperbilirubinemia and Sensorineural Hearing Loss // Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(6):P.326-331

12. Canfeng Yu. et al. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011 // PLOS ONE.2017.june.P.1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179550>

13. Elizabeth Huiwen Tham et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze // Pediatrics and Neonatology (2019) 60, P.28-34 <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.004>

14. Frank R., Garfinkle J., Oskoui M., Shevell M.I. Clinical profile of children with cerebral palsy born term compared with late- and post-term: a retrospective cohort study // BJOG- An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017;124: P.1738–1745. DOI: 10.1111/1471-0528.14240

15. Ghirardello Stefano et al. Delayed Cord Clamping Increased the Need for Phototherapy Treatment in Infants With ABO Alloimmunization Born by Cesarean Section: A Retrospective Study // Frontiers in Pediatrics.2018. Vol.6.Article 241. www.frontiersin.org

16. Hokkanen L., Launes Jy., Michelsson K.. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study // Peer J.2.2014:e294; P.1-20. DOI 10.7717/peerj.294

17. Hong-Tao Hu et al. Association between first caesarean delivery and adverse outcomes in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study // BMC Pregnancy and Childbirth (2018) 18:273 <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1895-x>

18. Kevin P Murphy, Susana Boutin, Kathy Ride. Cerebral palsy, neurogenic bladder, and outcomes of lifetime care // Developmental Medicine & Child Neurology 2012, 54:P. 945–950 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04360.x

19. Luo F., Chen Z., Lin H., Wang C., Ma X., Shi L. Evaluation of cerebral function in high risk term infants by using a scoring system based on aEEG // Transl Pediatr. 2014;3(4):P.278-286

20. Ruifang Yan et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia // Pediatrics and Neonatology (2018) 59, P.161-167

References:

1. Bokonbaeva S.Dzh., Zeyval'd S.V. Neonatal'nye patologicheskie zheltukhi [Neonatal pathologic jaundice].

- Vestnik KRSU* [Herald of KRSU]. 2019. Т.19. № 1.Р.68-71 [In Russian]
2. Bozhbanbaeva N.S. et al. K probleme prolongirovannykh neonatal'nykh zheltukh [On the problem of prolonged neonatal jaundice]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2015. № 2(46) P.32-35 [In Russian]
3. Zubovskaya E.T. et al. Sovremennye podkhody k opredeleniyu sodержaniya bilirubina u novorozhdennykh [Modern approaches to defining the content of bilirubin in newborns]. *Zhurnal «Meditsinskie novosti»* [Journal Meditsinskie novosti]. 2017. №2. P.15-17. [In Russian]
4. Clinical protocol diagnostics and treatment of Cerebral palsy in Kazakhstan. 2017. P.2 <https://diseases.medelement.com> [In Russian]
5. Clinical protokol diagnostics and treatment of Neonatal jaundice in Kazakhstan. 2014. P.2 <https://diseases.medelement.com> [In Russian]
6. Mamyrbayeva M.A. et al. Trudnosti monitoringa neonatal'nykh zheltukh na urovne PMSP [Difficulties in monitoring of neonatal jaundice on primary health care level]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2014. №4(44) P.19-21 [In Russian]
7. Moiseeva K.E. Zabolevaemost' novorozhdennykh v Rossiyskoy Federatsii [Incidence of newborns in Russian]. *Zhurnal Meditsina: teoriya i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2019. Т.4 supplement. P.368-369 [In Russian]
8. Mukhitdinova Kh.N. et al. Ul'trazvukovye osobennosti struktury golovnogo mozga mladentsev pri zheltukhe [Ultrasound peculiarities of infants brain structure at jaundice]. *Vestnik ekstrennoy meditsiny* [The bulletin of emergency medicine]. 2016. IX. (4). P.31-35 [In Russian]
9. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Toksicheskie entsefalopatii novorozhdennykh [The toxic neonatal encephalopathy]. M.:MEDpress-inform, 2009. -160s. il. [In Russian]
10. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // *Pediatrics*. Vol. No.1. July 2004. P.301 <https://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297> (19.03.2020)
11. Cândido Corujo-Santana et al. The Relationship Between Neonatal Hyperbilirubinemia and Sensorineural Hearing Loss // *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66(6):P.326-331
12. Canfeng Yu et al. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011 // *PLOS ONE*. 2017. June. P.1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179550>
13. Elizabeth Huiwen Tham et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze // *Pediatrics and Neonatology* (2019) 60, P.28-34 <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.004>
14. Frank R, Garfinkle J, Oskoui M, Shevell MI. Clinical profile of children with cerebral palsy born term compared with late- and post-term: a retrospective cohort study // *BJOG- An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;124: P.1738–1745. DOI: 10.1111/1471-0528.14240
15. Ghirardello Stefano et al. Delayed Cord Clamping Increased the Need for Phototherapy Treatment in Infants With ABO Alloimmunization Born by Cesarean Section: A Retrospective Study // *Frontiers in Pediatrics*. 2018. Vol.6. Article 241. www.frontiersin.org
16. Hokkanen Laura, Launes Jyrki, Michelsson Katarina. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study // *Peer J*. 2014;e294; P.1-20. DOI 10.7717/peerj.294
17. Hong-Tao Hu et al. Association between first caesarean delivery and adverse outcomes in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study // *BMC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:273 <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1895-x>
18. Kevin P Murphy, Susana Boutin, Kathy Ride. Cerebral palsy, neurogenic bladder, and outcomes of lifetime care // *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012, 54:P. 945–950 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04360.x
19. Luo F, Chen Z, Lin H, Wang C, Ma X, Shi L. Evaluation of cerebral function in high risk term infants by using a scoring system based on aEEG // *Transl Pediatrics*. 2014;3(4):P.278-286
20. Ruifang Yan et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia // *Pediatrics and Neonatology* (2018) 59, P.161-167

Контактная информация:

Ракишева Жаннат – магистрант 2 года обучения, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 050067, г. Алматы, ул. Мынбаева д.44 кв.30.

E-mail: zhannat.rakisheva@mail.ru

Телефон: + 7 7715034456