

УДК 616.36-008.5-053.32  
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-9-25-29

## АМБУЛАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

С.Дж. Боконбаева, Ф.Р. Насирдинов, С.В. Зейвальд, Г.А. Джанабилова

*Аннотация.* Важнейшей проблемой педиатрии являются затяжные неонатальные желтухи, занимающие одно из лидирующих мест в перинатальной и неонатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности детей. В мире тяжелая гипербилирубинемия ежегодно поражает не менее 481 000 доношенных детей. В нашей стране рост заболеваемости обусловлен ранней выпиской детей из роддомов, и некачественное амбулаторное лечение на уровне первичного звена приводит к тяжелой гипербилирубинемии. Новорожденные дети уже поступают в стационар с признаками тяжелой гипербилирубинемии. На современном этапе широкое признание получают диагностика и мониторинг гипербилирубинемии с использованием неинвазивного портативного автоматического транскутанного анализатора и домашней фототерапии как безопасная и осуществимая альтернатива стационарному лечению. Объектом исследования явились 54 новорожденных с патологической гипербилирубинемией, семь из них были госпитализированы в стационар в отделение реанимации новорожденных. Ненастороженность врачей первичного звена здравоохранения обуславливает крайне запоздалое (в 88,3 %) обращение матерей за медицинской помощью. У большинства детей (в 75,92 %) желтуха распространялась до 4-й зоны по шкале Крамера. Фототерапия светодиодной лампой в режиме прерывистой терапии от 6 до 15 часов в зависимости от тяжести заболевания дает достоверно значимый ( $p < 0,001$ ) положительный эффект к 7-му дню лечения. Генетические исследования выявили генетические наследственные заболевания с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в 14, 28 % случаев (болезнь Жильбера) и в 28,57 % – с дефицитом УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) (синдром Криглера – Найяра).

*Ключевые слова:* домашняя фототерапия; неонатальные желтухи; гипербилирубинемия; доношенные новорожденные дети; клиника; диагностика.

## ТОЛУК МӨӨНӨТТҮҮ ЖАҢЫ ТӨРӨЛГӨН ЫМЫРКАЙЛАРДА ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯНЫ АМБУЛАТОРДУК ДИАГНОСТИКАЛОО ЖАНА ДАРЫЛОО

С.Дж. Боконбаева, Ф.Р. Насирдинов, С.В. Зейвальд, Г.А. Джанабилова

*Аннотация.* Педиатриядагы эң маанилүү көйгөй болуп перинаталдык жана неонаталдык оорулар, майыптуулук жана балдардын өлүмү боюнча алдыңкы орундардын бирин ээлеген узакка созулган неонаталдык сарык эсептелет. Дүйнө жүзү боюнча, оор гипербилирубинемия жыл сайын кеминде 481 000 толук мөөнөттүү ымыркайга таасир этет. Өлкөбүздө оорунун көбөйүшү балдардын төрөт үйлөрүнөн эрте чыгуусунан жана БМСЖ деңгээлинде сапатыз амбулатордук дарылоонун оор гипербилирубинемияга алып келүүдө. Ал эми жаңы төрөлгөн балдар буга чейин оор гипербилирубинемия белгилери менен ооруканага жаткырылган. Инвазивдүү эмес көчмө автоматташтырылган тери анализаторунун жана үйдөгү фототерапиянын жардамы менен гипербилирубинемияны диагностикалоо жана мониторингдөө азыр ооруканада дарылоонун коопсуз жана мүмкүн альтернативасы катары кеңири кабыл алынган. Изилдөөнүн субъекттери болуп патологиялык гипербилирубинемия менен 54 жаңы төрөлгөн ымыркай болгон, алардын жетөө неонаталдык реанимация бөлүмүнө жаткырылган. БМСЖ дарыгерлеринин сергектиги энелердин медициналык жардамга өтө кеч кайрылуусун шарттайт (88,3 %). Көпчүлүк балдарда (75,92 %) Крамер шкаласы боюнча 4-зонага чейин сарык болгон. Оорунун оордугуна жараша бдан 15 саатка чейин үзгүлтүктүү терапияда светодиоддук лампа менен фототерапия дарылоонун 7-күнүнө карата олуттуу ( $p < 0,001$ ) оң натыйжа берет. Генетикалык изилдөөлөр 14,28 % учурларда глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа жетишсиздиги (Жильберт оорусу) жана 28,57 % UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) (CriglermeN синдрому) жетишсиздиги менен генетикалык тукум куучуу ооруларды аныктады.

*Түйүндүү сөздөр:* үйдөгү фототерапия; неонаталдык сарык; гипербилирубинемия; толук мөөнөттүү жаңы төрөлгөн балдар; клиника; диагностика.

## OUTPATIENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERBILIRUBINEMIA IN FULL-TERM NEWBORNS

*S.Dzh. Bokonbaeva, F.R. Nasirdinov, S.V. Zeivald, G.A. Dzhanelilova*

**Abstract.** The most important problem in pediatrics is prolonged neonatal jaundice, which occupies one of the leading places in perinatal and neonatal morbidity, disability and mortality of children. Globally, severe hyperbilirubinemia affects at least 481,000 full-term infants each year. In our country, the increase in incidence is due to the early discharge of children from maternity hospitals and poor quality outpatient treatment at the primary care level leads to severe hyperbilirubinemia. And newborn children are already admitted to the hospital with signs of severe hyperbilirubinemia. Diagnosis and monitoring of hyperbilirubinemia using a non-invasive portable automated transcutaneous analyzer and home phototherapy are now widely accepted as a safe and feasible alternative to hospital treatment. The subjects of the study were 54 newborns with pathological hyperbilirubinemia, seven of them were hospitalized in the neonatal intensive care unit. The lack of alertness of primary care doctors causes mothers to seek medical help extremely late (88.3 %). Most children (75.92 %) had jaundice up to zone 4 on the Cramer scale. Phototherapy with an LED lamp in intermittent therapy from 6 to 15 hours, depending on the severity of the disease, gives a significantly significant ( $p < 0.001$ ) positive effect by the 7th day of treatment. Genetic studies have revealed genetic hereditary diseases with deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in 14.28 % of cases (Gilbert's disease) and in 28.57 % with deficiency of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) (Crigler – Najjar syndrome).

**Keywords:** home phototherapy; neonatal jaundice; hyperbilirubinemia; full-term newborns; clinic; diagnosis.

**Актуальность.** В неонатальном периоде одним из пограничных состояний является транзитная гипербилирубинемия, которая наблюдается у подавляющего большинства новорожденных и проходит к концу раннего неонатального периода. Однако важнейшей проблемой педиатрии являются затяжные неонатальные желтухи, занимающие одно из лидирующих мест в перинатальной и неонатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности детей. В мире тяжелая гипербилирубинемия ежегодно поражает не менее 481 тыс. доношенных или почти доношенных новорожденных, из которых 114 тыс. умирают, а более 63 тыс. выживают с умеренной или тяжелой инвалидностью [1, 2]. В нашей стране рост заболеваемости обусловлен ранней выпиской детей из роддомов и запоздалой диагностикой на уровне первичного звена здравоохранения, что приводит к затяжной гипербилирубинемии с полиорганными поражениями вплоть до развития гипербилирубиновой энцефалопатии [3].

В соответствии с клиническим протоколом по неонатологии КР, к затяжной неонатальной желтухе относятся гипербилирубинемии, сохраняющиеся более двух недель у доношенных и более трех недель – у недоношенных [4]. Отсутствие мониторинга билирубинемии, некачественное амбулаторное лечение на уровне первичного звена с назначением новорожденным детям с первых дней жизни желчегонных препаратов (Хофитол, Урсосан) приводят тяжелой

гипербилирубинемии. Зачастую многие дети поступают в Городскую детскую клиническую больницу Скорой медицинской помощи с признаками затяжной тяжелой гипербилирубинемии. Однако генез зачастую неясен, особенно при конъюгационных желтухах, к которым относятся болезнь Жильбера и синдром Криглера – Найяра 1-го и 2-го типов [5].

Биохимические исследования билирубинемии практически не приемлемы в условиях первичного звена здравоохранения. На современном этапе широкое признание получают диагностика и мониторинг гипербилирубинемии с использованием неинвазивного портативного автоматического транскутанного анализатора. Так, американская академия педиатрии рекомендует проводить всеобщий скрининг для оценки риска неонатальной гипербилирубинемии и снижения заболеваемости, инвалидизации. Проведение скрининга гипербилирубинемии новорожденных в домашних условиях в постнатальном периоде медработниками с использованием транскутанного анализатора является приемлемым подходом как для медработников, так и для семей для предотвращения инвалидизации и смертности детей [6, 7].

**Цель исследования** – изучить клинико-лабораторные особенности диагностики неонатальных желтух с использованием транскутанного анализатора на амбулаторном уровне для оптимизации профилактических и лечебно-диагностических программ.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось на базе Городской детской клинической больницы Скорой медицинской помощи (ГДКБ СМП) и амбулаторно-диагностической клиники «Балажан» города Бишкек.

Объектом исследования явились 54 новорожденных с патологической гипербилирубинемией. Из 54 больных детей 7 новорожденных были госпитализированы в ГДКБ СМП в отделение реанимации новорожденных из-за тяжести клинических проявлений гипербилирубинемии и им проведено полное клинико-лабораторное обследование.

Клинические проявления желтухи амбулаторно оценивались по шкале Крамера и всем детям проведено измерение билирубина транскутанным анализатором «Билитест – 2000».

Клинико-лабораторные показатели проявления желтухи у новорожденных в стационаре оценивались по шкале Крамера, билирубина сыворотки крови. Определение уровня билирубина также проводилось с помощью транскутанной билирубинометрии аппаратом Билитест – 2000. Дополнительно новорожденные дети обследовались методами ПЦР и ИФА на специфические перинатальные инфекции (ЦМВ, ВПГ, хламидии и микоплазмы). Исследования проводились в частной лаборатории «Бонепкий» г. Бишкека.

Также 7 новорожденным с патологической гипербилирубинемией, госпитализированным в ОРН, проведены генетические исследования: определение глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) для исключения синдрома Жильбера и синдрома Криглера – Найяра. Эти исследования в Кыргызстане не проводятся, сыворотка крови больных детей была направлена через частную лабораторию «Гемотест» в Москву.

Все полученные данные были статистически обработаны с помощью прикладного пакета SPSS 16.0. Достоверными результатами считаются при показателе  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Большинство матерей обратились за помощью в возрасте детей старше 3-х недель жизни (в 83,33 %;  $p < 0,001$ ). Позднее обращение родители связывали с тем, что неонатологи в родильных домах и педиатры в поликлиниках говорили,

что желтушность может сохраняться до месяца (таблица 1).

Таблица 1 – На какой день обратились

Возраст	Новорожденные
1-я неделя жизни	2 (3,70) %
2-я неделя жизни	7 (12,96) %
3 недели жизни и старше	45 (83,33) %***
Итого	54 (100) %

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

При сборе анамнеза выяснено, что в основном дети направлены врачами поликлиник ( $p < 0,001$ ). Часть матерей (16,6 %;  $p < 0,05$ ) самостоятельно начинали лечить ребенка до ухудшения состояния (таблица 2).

Таблица 2 – Кем направлен на лечение

Направлены	Количество детей
Родильный дом	1 (1,85) %
Врач поликлиники	40 (74,07) %***
Самонаправление	9 (16,6) %*
Итого	54 (100) %

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

При клинической оценке степени тяжести желтух по шкале Крамера установлено, что у большинства больных детей наблюдаются желтухи средней степени тяжести ( $p < 0,001$ ), несколько реже с легкой степенью, тяжелая степень отмечается в единичных случаях (таблица 3).

Таблица 3 – Степень тяжести желтух при амбулаторной диагностике

Степень тяжести	Недоношенные
Легкая (2–3 зона)	11 (20,37) %
Средняя (4 зона)	41 (75,92) %***
Тяжелая (5 зона)	2 (3,70) %
Итого	54 (100) %

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

Основными симптомами у всех детей были желтушность кожных покровов ( $p < 0,001$ ), несколько реже – беспокойство ( $p < 0,05$ ),

далее – вялость и в единичных случаях – срыгивания (таблица 4).

Таблица 4 – Клинические проявления патологической желтухи

Группа	Новорожденные
Симптомы	Количество, %
Желтушность кожи и склер	54 (100) %***
Беспокойство	33 (17,82) %*
Вялость	13 (7,02) %
Срыгивания	2 (2,70) %
Итого	54 (100) %

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

При сравнительном анализе динамики снижения билирубина с использованием транскутанного анализатора выявлен достоверный положительный эффект от фототерапии светодиодной лампой. Режим фототерапии выбирался по степени гипербилирубинемии и клинической тяжести заболевания. В среднем прерывистая фототерапия составляла от 6 до 15 часов в сутки с мониторингом уровня билирубина. С ростом времени фототерапии уровень билирубина достоверно снижался ( $p < 0,001$ ) и к седьмому дню жизни у 96,29 % детей падал до физиологического уровня (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика снижения уровня билирубина по Билитесту – 2000 у больных новорожденных детей

Средний уровень билирубина	Первый день	Пятый день	Седьмой день
	кол-во детей	кол-во детей	кол-во детей
До 200 ммоль/л	5 (9,26) %	37(68,52) %***	52 (96,29) %***
До 300 ммоль/л	44 (81,48) %***	11(20,37) %**	2 (3,70) %
До 400 ммоль/л	3 (5,55) %	5(9,26) %	0 (0) %
Выше 400 ммоль/л	2 (3,70) %	0 (0) %	0 (0) %
Итого:	54 (100) %	54 (100) %	54 (100) %

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

Таблица 6 – Уровень общего билирубина сыворотки крови у новорожденных в динамике

Общий билирубин	Первый день	В динамике через 7 дней
До 150 ммоль/л	6 (11,11) %	46 (85,18) %***
До 250 ммоль/л	43(79,63) %***	6 (11,11) %
До 350 ммоль/л	3 (5,55) %	2 (3,70) %
Выше 350 ммоль/л	2 (3,70) %	0 (0) %
Итого	54 (100) %	54(100) %

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

В итоге у большинства детей (85,18 %;  $p < 0,001$ ) общий билирубин снижался к седьмому дню фототерапии до 150 ммоль/л и в единичных случаях – до 11,11 и 3,70 % (таблица 6).

При изучении роли специфической для перинатального периода инфекции у 7 госпитализированных больных с гипербилирубинемией методом ПЦР только в одном случае выявлена положительная ДНК на ВПГ 1-го типа.

Генетический анализ у них на дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы положителен в одном случае (14,28 %), а на дефицит УДФ-глюкуронозил-трансферазы 1A1 (UGT1A1) – в 2-х случаях (28,57 %).

**Заключение.** На основании проведенных исследований следует отметить, что низкая настороженность врачей первичного звена здравоохранения обуславливает крайне запоздалое (в 88,3 %) обращение матерей за медицинской помощью. Большинство детей (в 75,92 %) желтуха распространялась до 4-й зоны по шкале Крамера. Основные критерии заболевания – желтушность кожных покровов и склер, беспокойство ребенка.

Амбулаторная диагностика и мониторинг гипербилирубинемии транскутанным анализатором являются хорошей альтернативой биохимическому методу исследования. Фототерапия

светодиодной лампой в режиме прерывистой терапии от 6 до 15 часов в зависимости от тяжести заболевания дает достоверно значимый ( $p < 0,001$ ) положительный эффект к 7-му дню лечения. Генетические исследования выявили генетические наследственные заболевания с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в 14,28 % случаев (болезнь Жильбера) и в 28,57 % – с дефицитом УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) (синдром Криглера – Найяра).

Поступила: 02.07.24; рецензирована: 16.07.24;  
принята: 18.07.24.

#### Литература

1. *Bhutani V.K., Zipursky A., Blencowe H. et al.* Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels // *Pediatr Res.* 2013;74 (Suppl 1):86–100. DOI: 10.1038/pr.2013.208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366465/> (дата обращения: 2.07.2024).
2. *Lawn J.E., Blencowe H., Oza S. et al.* Lancet Every Newborn Study Group. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival // *Lancet.* 2014; 384:189–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853593/> (дата обращения: 02.07.2024).
3. *Боконбаева С.Дж.* Неонатальные патологические желтухи / С.Дж. Боконбаева, С.В. Зейвальд // *Вестник КРСУ.* 2019. Т. 19. № 1. С. 68–71. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37154035> (дата обращения: 02.07.2024).
4. *Боронбаева Э.К.* Желтухи новорожденных / Э.К. Боронбаева С.Т. Абдувалиева // *Сборник клинических протоколов по неонатологии,* 2016, выпуск № 2. С. 113–163 (дата обращения: 02.07.2024).
5. *Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D.* Crigler – Najjar Syndrome // 2024 Feb 12. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965842. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965842/> (дата обращения: 02.07.2024).
6. *Pettersson M., Eriksson M., Albinsson E., Ohlin A.* Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates – an unblinded multicentre randomized controlled trial // *Eur J Pediatr.* 2021 May; 180(5): 1603–1610. DOI:10.1007/s00431-021-03932-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469713/> (дата обращения: 02.07.2024).
7. *Rahmawati D., Sampurna M.T.A., Etika R., Utomo M.T., Bos A.F.* Transcutaneous bilirubin level to predict hyperbilirubinemia in preterm neonates // *F1000Res.* 2020 Apr 28;9:300. DOI: 10.12688/f1000research.22264.2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499403/> (дата обращения: 02.07.2024).