

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.396:616.36-008.5-053.31(043.3)

СТРУПОВЕЦ
Инна Николаевна

**КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ
К МИНИМИЗАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ
ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям 14.01.08 – педиатрия
14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Научные руководители: **Шишко Георгий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Шаршаква Тамара Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Войтович Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Вальчук Эдуард Антонович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 12 июня 2013 г. в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» мая 2013 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

SUMMARY

Strupovets Inna

Clinical and organizational approaches to minimize the consequences of neonatal hyperbilirubinemia in premature infants

Key words: premature infants, hyperbilirubinemia, neurosonography, asphyxia, infant cerebral palsy.

Aim of research: comprehensive assessment of the health of preterm infants with hyperbilirubinemia in the neonatal period and identification of the ways to optimize clinical and organizational approaches to minimize the consequences of neonatal hyperbilirubinemia in premature infants at an early age.

Methods of research: clinical, laboratory, instrumental, medical history, retrospective and statistics.

Results of research: it is found that hyperbilirubinemia in premature infants, corresponding to the «zone of phototherapy» and «indeterminate zone» on the scale Cockington, in combination with minimum changes of the brain in the form of intraventricular hemorrhage and periventricular of the 1 degree of infiltration in the neonatal period can be regarded as a syndrome bilirubininduced neurological dysfunction and to be a risk factor for cerebral palsy, delayed speech development, an increased rate of hospitalization. It is worked out a program of observations at the outpatient phase, which should include a multidisciplinary approach.

Recommendations for use: obtained results should be used on the outpatient phase to minimize the effects bilirubininduced neurological dysfunction.

Area of application: neonatology, pediatrics, public health and health care.

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья матери и ребенка являются одним из приоритетных направлений здравоохранения в Республике Беларусь. За последние годы в нашей стране достигнуты успехи по снижению младенческой смертности, показатели которой в 2011 году находились на уровне мировых стандартов, составляя, в частности, 4,9 промилле по Гомельской области и 3,7 промилле по Республике в целом.

С целью стабилизации демографической ситуации и формирования предпосылок демографического роста был принят Закон Республики Беларусь от 4 января 2002 г. «О демографической безопасности Республики Беларусь». Основной формой его реализации явились «Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг.», утвержденная Указом Президента Республики Беларусь от 26.03.2007 г. № 135, «Национальная программа демографической безопасности на 2011–2015 гг.», утвержденная Указом Президента Республики Беларусь от 11.08. 2011 г. № 357, Президентская программа «Дети Беларуси», утвержденная Указом Президента Республики Беларусь от 15.05.2006 г. № 135, одной из основных задач которых являются обеспечение условий, необходимых для полноценного физического, умственного и духовного развития детей, а также профилактика заболеваемости и инвалидности в детском возрасте в результате внедрения медико-организационных и инновационных мероприятий.

Вместе с тем, заболеваемость и инвалидность детского населения, в том числе за счет перинатальной патологии, которая характеризуется утяжелением первичного поражения центральной нервной системы вследствие воздействия таких факторов как гипербилирубинемия, гипоксия, внутриутробная инфекция, остаются актуальными проблемами здравоохранения [Альбицкий В. Ю., 2008; Goldenberg R. L., 2008; Gleason C. A., 2011].

Неонатальная гипербилирубинемия является одним из наиболее частых патологических состояний периода новорожденности. Это состояние встречается у большинства новорожденных детей, ввиду токсичности билирубина требует динамического наблюдения, что удлиняет нахождение детей в стационаре, тем самым, увеличивая финансовые затраты [Avery G. B., 2005; Шишко Г. А., 2008]. Абсолютное число детей с данной патологией по Республике Беларусь в 2011 году составляло 4906 (среди них 1550 недоношенные дети), рост по сравнению

с 2004 годом в 2,5 раза, по Гомельской области – 1563 детей (среди них 272 недоношенные дети), рост по сравнению с 2004 годом в 1,7 раза.

Из геморрагических церебральных повреждений, возникающих в перинатальный период, наиболее часто наблюдаются внутрижелудочковые кровоизлияния. Эти неонатальные состояния чаще других приводят к инвалидизации детей. Абсолютное число детей с данной патологией по Республике Беларусь в 2011 году составляло 208 (среди них 153 – недоношенные младенцы), рост по сравнению с 2004 годом в 1,6 раза, по Гомельской области – 16 (среди них 13 – недоношенные младенцы), рост по сравнению с 2004 годом в 2 раза.

Еще одной причиной поражения мозга у детей считается перинатальная гипоксия [Avery G. V., 2005]. В Республике Беларусь за 2011 год в асфиксии родилось 4782 детей (среди них 2002 – недоношенные новорожденные), по Гомельской области – 1084 (среди них 429 – недоношенные младенцы).

Катамнестические последствия тех или иных клинических проявлений перинатального периода не всегда однозначны: нередко тяжелые неврологические дефекты встречаются в анамнезе у детей с негрубой неврологической симптоматикой при рождении, и наоборот, нормальное нервно-психическое развитие имеет место у детей с тяжелыми расстройствами нервной системы при рождении [Blencowe H., 2012; Ежова О. Л., 2012].

Данные литературы указывают на наличие связи между гипербилирубинемией недоношенных новорожденных и отдаленными психоневрологическими отклонениями, глубина поражения центральной нервной системы зависит не только от уровня непрямого билирубина, но и от времени его экспозиции в тканях головного мозга и сопутствующей патологии, усугубляющей состояние ребенка [Черняховский О. Б., 2008; Johnson L., 2011]. Однако единой точки зрения, касающейся токсического уровня гипербилирубинемии, нет, что не позволяет прогнозировать последствия [Cormick M., 2006; Сапотницкий А. В., Шишко Г. А., 2009].

Несмотря на актуальность проблемы, в настоящее время в Республике Беларусь нет единого подхода, касающегося организации ранних реабилитационных мероприятий недоношенных детей, перенесших гипербилирубинемия в неонатальном периоде, наблюдение за такими детьми осуществляется в зависимости от имеющейся патологии на момент поступления под наблюдение в детскую поликлинику.

Углубление знаний о негативном действии гипербилирубинемии в ассоциации с другими видами патологии у недоношенных детей с учетом многофакторности может быть реальной основой для совершенствования

лечебно-диагностического и реабилитационного алгоритмов и разработки новых подходов к организации последних, что позволит улучшить демографическую ситуацию в Республике Беларусь [Бомбардинова Е. П., 2005; Свирский А. В., 2008; Бельская Г. Н., 2011].

В связи с этим очевидна актуальность данной проблемы, целесообразна разработка организационной программы наблюдения за недоношенными детьми на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертационное исследование проводилось в рамках темы научно-исследовательских работ «Изучение особенностей медико-демографических процессов и их влияние на качество жизни населения» (номер госрегистрации 20093125 от 17.11.2009 г.) учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», срок исполнения – 2009–2014 гг.

Направления диссертационной работы соответствуют требованиям научного сопровождения «Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг.», «Национальной программы демографической безопасности на 2011–2015 гг.», президентской программы «Дети Беларуси на 2006–2010 гг.».

Цель и задачи исследования

Цель исследования – комплексная оценка состояния здоровья у недоношенных детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде и определение путей оптимизации клинико-организационных подходов для минимизации последствий неонатальной гипербилирубинемии в раннем возрасте.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку состояния здоровья недоношенных детей в зависимости от уровня билирубина по шкале Кокингтон в раннем неонатальном периоде.
2. Установить клинические особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией и определить прогностическое значение гипербилирубинемии в сочетании с асфиксией и данными нейросонографии как потенциально опасных факторов нарушений здоровья в раннем возрасте.
3. Проанализировать систему наблюдения за недоношенными детьми с гипербилирубинемией, асфиксией, минимальными поражениями

центральной нервной системы и существующие нормативные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

4. Разработать программу наблюдения за недоношенными детьми с гипербилирубинемией на основании факторов риска развития психоневрологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Объект исследования: 75 недоношенных новорожденных детей, 30 недоношенных детей с детским церебральным параличом, 30 недоношенных детей без неврологической патологии, 42 недоношенных ребенка, которые находились под динамическим наблюдением.

Предмет исследования: клиническое течение неонатального периода, уровень билирубина в сыворотке крови, данные нейросонографии, регистрация состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения, объем, начало и длительность интенсивной терапии, катамнестические данные о нервно-психическом развитии и комплексная оценка состояния здоровья обследованных детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние здоровья недоношенных детей в неонатальном периоде связано с уровнем билирубина, соответствующего «зоне фототерапии», «неопределенной зоне» по шкале Кокингтон и ассоциируется с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной инфильтрацией, умеренной асфиксией новорожденного, внутриутробным инфицированием и более частой необходимостью проведения искусственной вентиляции легких.

2. Клинические особенности неонатального периода у недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией в комбинации с минимальными нейросонографическими изменениями характеризуются снижением энтерального жидкостного обеспечения, повышенной потерей массы тела и требуют наибольших объемов инфузионной терапии у детей с перивентрикулярной инфильтрацией.

Гипербилирубинемия у недоношенных детей, соответствующая «зоне фототерапии» и «неопределенной зоне» шкалы Кокингтон, в сочетании с внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1 степени и перивентрикулярной инфильтрацией в неонатальном периоде может расцениваться как синдром билирубининдуцированной неврологической дисфункции и быть фактором риска детского церебрального паралича, задержки речевого развития, повышенной частотой стационарного лечения.

3. Система наблюдения за недоношенными детьми с гипербилирубинемией неонатального периода не включает этих детей в особую группу риска по развитию последствий в раннем возрасте. Это обосновывает необходимость совершенствования организационных подходов к наблюдению за данным контингентом пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе.

4. Программа наблюдения за недоношенными детьми в раннем возрасте, ранний неонатальный период которых сопровождался гипербилирубинемией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1 степени и перивентрикулярной инфильтрацией, родившимися в асфиксии, на амбулаторно-поликлиническом этапе должна включать осмотры врача-педиатра, врача-невролога, учителя-логопеда, врача-сурдолога, психолога и инструктора по лечебной физкультуре.

Личный вклад соискателя

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием. Автором совместно с научными руководителями определены цель и задачи исследования. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации. Автором лично выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сформулирована проблема, самостоятельно проведен отбор новорожденных детей в группы исследования, осуществлено наблюдение детей в динамике неонатального периода.

Соискателем самостоятельно выполнены создание базы данных, статистическая обработка, анализ и теоретическое обобщение результатов исследования их изложение в виде диссертационного материала.

Сбор катamnестических данных проводился путем выкопировки данных из историй развития детей лично автором. Ретроспективный анализ историй беременности и родов у матерей, анализ результатов исследования проводился автором лично.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором и изложены в публикациях. Личный вклад соискателя в подготовку докладов и публикаций составил для докладов – до 90%, для статей и тезисов – до 80% и отражен в публикациях. Комплексная оценка состояния здоровья недоношенных детей изложена в статьях [1, 2] и сборниках научных работ [8, 9, 10]. Установление клинических особенностей неонатального периода у недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией в комбинации с внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1 степени и перивентрикулярной инфильтрацией изложены в статье [2]. Определение билирубининдуцированной неврологической дисфункции как фактора

риска детского церебрального паралича, задержки речевого развития, повышенной частоты стационарного лечения представлены в статьях [3, 4, 5, 6, 11]. Анализ и обоснование системы наблюдения за недоношенными детьми изложен в статье [7].

Соискателем лично разработана программа оказания амбулаторно-поликлинической помощи недоношенным детям в первые три года жизни. Результаты исследования внедрены в ГУЗ «Гомельская центральная городская детская поликлиника», филиалы № 1, № 2 и № 3 ГУЗ «Гомельская центральная городская детская поликлиника».

Автором разработан приказ по управлению здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета от 20.01.2010 г. № 56 «Об утверждении программы оказания амбулаторно-поликлинической помощи недоношенным детям в кабинетах раннего вмешательства».

Автор инструкции «Метод профилактики развития патологических состояний у недоношенных детей с гипербилирубинемией на амбулаторно-поликлиническом этапе» (регистрационный № 031–0313 от 05.04.13 г.) [12].

Диссертационная работа написана и оформлена с использованием компьютерных технологий лично соискателем.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 2008 г.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 2010 г.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 21-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 2012 г.); постоянно действующем Республиканском семинаре «Школа главного педиатра» (г. Брест, май 2011 г.); постоянно действующем Республиканском семинаре «Школа главного педиатра» (г. Витебск, март 2011 г.); Республиканском семинаре «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Гомель, июнь 2011 г.).

Опубликованность результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ. Из них 7 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 1,52 авторских листа

(60 802 печатных знаков), 4 статьи в сборниках материалов конференций и съездов. Без соавторов опубликовано 9 научных работ (83 325 печатных знаков или 2,08 авторских листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, списка используемой литературы и приложения. Диссертация изложена на 105 страницах компьютерного текста и содержит 21 таблицу, 3 рисунка. Библиографический список включает 2 подраздела: «Список использованных источников», содержащий 149 наименований печатных работ отечественных и зарубежных авторов (70 – русскоязычных, 79 – зарубежных авторов) и «Список публикаций соискателя» (12); всего 13 страниц. Приложения включают 5 актов по внедрению результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и приказ управления здравоохранения Гомельского облисполкома.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения задач, поставленных в работе, исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе обследовано 75 недоношенных новорожденных детей, которые находились на лечении в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных, учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» с использованием общеклинических, ультразвуковых, анамнестических и статистических методов исследования.

У новорожденных анализировались оценки по шкале Апгар, динамика антропометрических данных, данные клинической картины, объем интенсивной терапии.

Кроме комплекса методов клинико-лабораторного и инструментального обследования новорожденных, была проведена оценка состояния здоровья их матерей, в частности особенности течения у них беременности и родов на основании истории беременности и родов (форма № 096/у).

Биохимические показатели в сыворотке крови определяли в биохимической лаборатории учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3». Определяли концентрацию общего билирубина и фракций. Уровень билирубина определяли при

поступлении в стационар и в дальнейшем в случае необходимости при отсутствии динамики иктеричности окрашивания кожных покровов. Анализировали уровень билирубина в динамике на 1, 2, 3, 5–7 сутки жизни.

Изменения в головном мозге определяли с помощью нейросонографии. Для выявления изменений в головном мозге недоношенных детей нейросонографическое исследование проводили на аппарате Esaote Megas GPX с использованием конвексного датчика 5 МГц. Степень кровоизлияний оценивали по шкале L. Papile. При этом выделяли 4 степени внутрижелудочковых кровоизлияний: I степень – субэпендимальное кровоизлияние или кровоизлияние в сосудистое сплетение; II степень – сверток крови частично или полностью заполняет боковой желудочек, не увеличивая его в размерах; III степень – сверток крови заполняет боковой желудочек, увеличивая его в размерах; IV степень – сверток крови заполняет расширенный боковой желудочек и распространяется в паренхиму головного мозга.

Учитывая многофакторность токсического воздействия билирубина на центральную нервную систему (масса тела, постнатальный возраст) использовалась шкала Кокингтон, которая выделяет 3 зоны: I зона, в которую включаются новорожденные с уровнем билирубина, требующие проведения фототерапии; II – неопределенная зона, в которую включаются дети с уровнем билирубина, требующим проведения фототерапии и инфузионной терапии; III зона, которая требует проведения обязательной обменной инфузии.

Согласно поставленным задачам, в зависимости от уровней максимального билирубина сыворотки крови, в первые 7 дней жизни все недоношенные дети разделились на две группы: в первую группу вошли 32 недоношенных ребенка с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон. Вторую группу составили 43 недоношенных новорожденных с уровнем билирубина, не вошедшим в зоны шкалы Кокингтон.

Все дети родились до окончания полных 37 недель беременности и находились под наблюдением до 30–40 суток жизни.

На втором этапе исследования проведен ретроспективный анализ неонатального периода недоношенных детей с детским церебральным параличом. Проанализированы «история развития ребенка» (форма 112/у) 30 преждевременно родившихся детей, у которых впоследствии выставлен диагноз детского церебрального паралича. Это дети, состоящие на диспансерном учете в детских поликлинических учреждениях здравоохранения города Гомеля. Группу сравнения составили

30 недоношенных детей раннего возраста без неврологической патологии методом случайной выборки.

На третьем этапе исследования провели проспективно-катамнестический анализ. Изучено состояние здоровья 42 детей в течение 4 лет жизни. Все дети были разделены на 2 группы по уровню билирубина в неонатальном периоде в соответствии со шкалой Кокингтон.

Нами проанализирована частота патологических наиболее часто встречающихся состояний у детей раннего возраста в зависимости от уровня билирубина по шкале Кокингтон в неонатальном периоде.

В дальнейшем была проанализирована система наблюдения за недоношенными детьми с гипербилирубинемией и существующие нормативные документы, регламентирующие эти действия на амбулаторно-поликлиническом этапе. Предложена программа наблюдения за недоношенными детьми с гипербилирубинемией на основании факторов риска развития психоневрологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0».

Проводился анализ количественных и качественных показателей. Результаты исследования для количественных данных, распределение которых не являлось нормальным, были представлены в виде медианы (Me) и границы интерквартильного интервала [P25; P75], а также с помощью среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения признака.

Сравнительный анализ между двумя параметрическими группами проводился с использованием критерия Studenta (t). Использованы непараметрические методы статистической обработки данных: критерий Mann–Whitney (U) – для сравнения 2 групп и критерий Kruskal–Wallis (H) – для сравнения 3 групп.

Для сравнения качественных характеристик использовался критерий Хи-квадрат (χ^2); если таблицы абсолютных частот были меньше 10, использовался Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Yates. Различия между данными считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Проведена сравнительная оценка состояния здоровья недоношенных детей в зависимости от уровня билирубина по шкале Кокингтон в неонатальном периоде. Анализируя баллы по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни, установлены различия между детьми первой и

второй групп. Недоношенные дети с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон, родились в асфиксии умеренной степени, оценка по шкале Апгар на первой минуте после рождения составила 6 [4÷7] баллов, а на пятой минуте после рождения – 7 [6÷8] баллов.

Недоношенные младенцы с уровнем билирубина, не включенным в зоны шкалы Кокингтон, имели более высокую оценку по шкале Апгар: 6 [5÷7] баллов на первой минуте жизни ($z=-2,158$; $p=0,030$) и 8 [7÷8] баллов на пятой минуте после рождения ($z=-1,984$; $p=0,047$).

Факторы, определяющие повышенную токсичность билирубина, зависят от уровня билирубина и таких сопутствующих патологических состояний, как асфиксия, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная инфильтрация, которые многогранно действуют на гематоэнцефалический барьер.

Минимальные поражения головного мозга в виде перивентрикулярной инфильтрации достоверно чаще наблюдались у недоношенных детей с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон, по сравнению с детьми с уровнем билирубина, не вошедшим в зоны шкалы Кокингтон ($\chi^2=4,36$; $p<0,05$). При этом в группе детей с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон, 10 (31,2%) новорожденных не имели признаков патологии по данным нейросонографии, а в группе детей с уровнем билирубина, не вошедшим в зоны шкалы Кокингтон, таких новорожденных было 29 (67,6%) детей ($\chi^2=9,63$; $p<0,01$).

Клинические проявления внутриутробной инфекции отмечены достоверно чаще у новорожденных первой группы с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон ($\chi^2=3,85$; $p<0,05$).

Выявлены достоверные различия в необходимости проведения искусственной вентиляции легких, среди новорожденных первой и второй групп ($\chi^2=4,01$; $p<0,05$).

Для проведения дальнейшего исследования исследуемые новорожденные разделились на 3 группы в зависимости от выявленных изменений в головном мозге, сопоставимые по гестационному возрасту и антропометрическим данным при рождении.

Клиническая характеристика неонатального периода недоношенных детей включала первоначальную потерю массы тела, сроки восстановления транзиторной потери массы тела недоношенных новорожденных, среднесуточную прибавку массы тела, желтуху новорожденных и сроки восстановления сосательного рефлекса.

Наибольшие максимальные потери массы тела отмечены у недоношенных детей с перивентрикулярной инфильтрацией по данным

нейросонографии. Соответственно эти дети имели наибольшие сроки восстановления первоначальной массы по сравнению с новорожденными детьми с отсутствием признаков патологии по данным нейросонографии ($p < 0,001$) и наименьшую прибавку массы тела.

Установлены достоверные различия в способности к сосанию из рожка у детей с признаками перивентрикулярной инфильтрации и отсутствием признаков патологии по данным нейросонографии. Время восстановления сосательного рефлекса у детей в группе с признаками перивентрикулярной инфильтрации наибольшее по сравнению с недоношенными детьми других групп ($p < 0,05$).

Проанализирована концентрация билирубина на килограмм массы тела детей и установлено, что в группе новорожденных с признаками перивентрикулярной инфильтрации по данным нейросонографии уровень билирубина составлял $139,2 \pm 79,9$ мкмоль/л/кг. При сравнении уровней билирубина в неонатальном периоде установлены различия, так в группе детей с отсутствием признаков патологии по данным нейросонографии максимальный уровень билирубина на килограмм был наименьшим и составлял $120,69 \pm 51,9$ мкмоль/л/кг.

Анализ длительности течения гипербилирубинемии показал, что продолжительность неонатальной желтухи достоверно меньше в группе детей с отсутствием признаков патологии по данным нейросонографии по сравнению с младенцами с признаками перивентрикулярной инфильтрации по данным нейросонографии ($p < 0,05$).

Сравнивая частоту внутриутробной инфекции по данным клинической картины среди детей всех трех групп, установили, что клинические признаки инфекции достоверно чаще диагностировались у новорожденных с признаками перивентрикулярной инфильтрации по данным нейросонографии ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,003$).

При отсутствии сосательного рефлекса использовали энтеральное питание. Анализ данных энтерального питания показал, что наибольшая энтеральная нагрузка в первые сутки жизни встречалась у детей с отсутствием признаков патологии по данным нейросонографии и составляла $72,0 [29,0 \div 120,0]$ мл/кг. Наименьшую энтеральную нагрузку получали новорожденные младенцы с признаками перивентрикулярной инфильтрации по данным нейросонографии – $38,0 [26,0 \div 66,0]$ мл/кг.

При лечении детей с признаками перивентрикулярной инфильтрации по данным нейросонографии применяли наибольший объем инфузионной терапии в первые трое суток жизни $107,0 [0,0 \div 146,0]$ мл/кг по сравнению с детьми с отсутствием признаков патологии $40,0 [0,0 \div 70,0]$ мл/кг.

На втором этапе нашего исследования проанализировали «историю развития ребенка» (форма 112/у) 30 преждевременно родившихся детей впоследствии с детским церебральным параличом, что составляет 18,5% от всех детей с детским церебральным параличом в г. Гомеле.

Показатели шкалы Апгар после рождения у детей впоследствии с детским церебральным параличом и без неврологической патологии имели достоверные различия (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка по шкале Апгар недоношенных новорожденных (в баллах, Me [25÷75])

Оценка по шкале Апгар после рождения	Дети впоследствии с детским церебральным параличом, n=30	Дети впоследствии без неврологической патологии, n=30	p
На 1-й минуте жизни	5 [3÷6]	7 [5÷8]	-3,385; 0,0007
На 5-й минуте жизни	6 [6÷7]	8 [7÷8]	-2,631; 0,008

Анализируя уровни билирубина в раннем неонатальном периоде, нами было отмечено, что максимальные значения билирубина у детей впоследствии с детским церебральным параличом были выше на 34% ($220,30 \pm 63,87$ мкмоль/л) по сравнению с уровнем билирубина детей впоследствии без неврологической патологии ($145,82 \pm 79,35$ мкмоль/л), ($t=-3,565$; $p=0,0008$).

Среди детей раннего возраста без неврологической патологии в наиболее опасные 3–2 зоны по шкале Кокингтон в неонатальном периоде включили 10% детей, а среди детей впоследствии с детским церебральным параличом таких младенцев в неонатальном периоде было в 3 раза больше.

По данным нейросонографии в неонатальном периоде патологии не было выявлено у 4,5% недоношенных детей с детским церебральным параличом и у 63,3% детей без неврологической патологии ($p<0,001$). Признаки перивентрикулярной инфильтрации и внутрижелудочковых кровоизлияний в 2 раза чаще отмечены у детей с детским церебральным параличом ($p<0,05$).

На третьем этапе нашего исследования проведен проспективно-катамнестический анализ. Все недоношенные дети были разделены на 2 группы по уровню билирубина в неонатальном периоде в соответствии со шкалой Кокингтон.

Наличие неврологического дефицита ($\chi^2=5,09$; $p=0,024$) и нарушение формирования речевых функций ($\chi^2=4,01$; $p<0,05$) в раннем возрасте

достоверно чаще отмечались у детей с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон, в неонатальном периоде.

Необходимо отметить, что по данным нейросонографии в неонатальном периоде у детей с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон, патологии не выявлено у 6 (28,6%) детей, а у 15 (71,4%) были изменения – перивентрикулярная инфильтрация у 11 (52,3%) младенцев и внутрижелудочковые кровоизлияния I степени у 4 (19,0%) детей.

При этом у детей с уровнем билирубина, не включенным в зоны шкалы Кокингтон, по данным нейросонографии изменений не было выявлено у 14 (66,7%) детей, и только треть младенцев имели патологические изменения.

Проанализировав частоту госпитализаций среди обследованных детей в первые 4 года жизни, было выявлено, что не нуждались в госпитализации в течение 4 лет 5 детей в группе с уровнем билирубина, включенным в зоны шкалы Кокингтон, и 14 детей во второй группе ($\chi^2=7,78$; $p<0,01$).

Анализ инфекционной заболеваемости показал, что с острым бронхитом госпитализированы 28,6% детей первой группы и 14,3% второй группы. Острую пневмонию перенесли 38,0% детей первой группы, тогда как во второй группе таких было 9,5% детей ($\chi^2=4,72$; $p<0,05$).

Частота рождения недоношенных детей в Гомельской области остается стабильной и колеблется от 4,47% до 5,26% от общего количества родов в течение последних 7 лет. При этом число недоношенных детей с гипербилирубинемией увеличивается ежегодно, если в 2005 году заболеваемость неонатальной желтухой составляла 12,06 на 1 тыс. детского населения, то в 2011 году – 16,88 на 1 тыс. детского населения.

На основании результатов собственных исследований и систематизации литературных данных для наблюдения недоношенных детей на амбулаторно-поликлиническом этапе мы предлагаем следующую междисциплинарную программу наблюдения:

Осмотр врача-педиатра после выписки из стационара и далее 1 раз в две недели в течение 4–7 месяца жизни, с 7 месяцев жизни 1 раз в месяц.

Осмотр учителя-логопеда в 3 месяца жизни, затем совместно с психологом в 5 месяцев, 7 месяцев, 9 месяцев и совместно с врачом-сурдологом в 12 месяцев жизни для детей с уровнем билирубина:

– более 200 мкмоль/л к 72 часу жизни и массой тела 1500–2000 граммов при рождении;

– более 230 мкмоль/л к 72 часу жизни и массой тела более 2000 граммов при рождении.

Осмотр учителя-логопеда в 5 месяцев жизни, затем совместно с психологом в 7 месяцев, 9 месяцев и совместно с врачом-сурдологом в 12 месяцев жизни для детей с уровнем билирубина более 170 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела до 1500 граммов при рождении.

Осмотр врача-невролога после выписки ребенка из стационара и далее 1 раз в месяц для всех недоношенных младенцев с гипербилирубинемией.

Для детей с уровнем билирубина более 170 мкмоль/л к 72 часу жизни и с массой тела до 1500 граммов при рождении: осмотр врача-невролога совместно с инструктором по лечебной физкультуре в 5 месяцев жизни и далее ежемесячно для оценки двигательных функций у ребенка.

Консультация психолога каждые два месяца жизни. Психологическое обследование проводится с целью более тонкой оценки психологического развития младенцев и качества взаимодействия в паре мать и дитя. Оценка ранних этапов формирования родительско-детских отношений в паре мать и младенец.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Анализ состояния здоровья недоношенных детей показал, что дети с уровнем билирубина, соответствующим «зоне фототерапии», «неопределенной зоне» по шкале Кокингтон, имеют такие сопутствующие патологические состояния, как умеренная асфиксия ($z=-2,158$; $p=0,030$), внутрижелудочковые кровоизлияния 1 степени, перивентрикулярная инфильтрация ($\chi^2=4,37$; $p=0,050$), внутриутробная инфекция ($\chi^2=3,83$; $p=0,050$) и чаще требуют проведения искусственной вентиляции легких (28,1%), ($\chi^2=4,43$; $p=0,035$). Перивентрикулярная инфильтрация в 87% ассоциируется с внутриутробной инфекцией и врожденной пневмонией ($\chi^2=8,48$; $p=0,003$) и в 56% с инфекцией, специфичной для перинатального периода ($\chi^2=4,15$; $p=0,041$) [1, 2, 8].

2. У недоношенных детей минимальные поражения центральной нервной системы влияют на течение неонатального периода. У этих детей максимальная убыль первоначальной массы тела выше ($p=0,010$), и соответственно увеличиваются сроки восстановления массы тела ($p=0,003$). У новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1 степени и перивентрикулярной инфильтрацией необходимость зондового кормления отмечается чаще на 60%, задерживается время

восстановления сосательного рефлекса ($z=11,250$; $p=0,003$). Максимальные значения билирубина и концентрация билирубина на кг массы тела выше у детей с перивентрикулярной инфильтрацией ($p=0,046$), в результате продолжительность неонатальной желтухи больше ($t=2,442$; $p=0,020$), что требует проведения упреждающей интенсивной терапии у детей «зоны фототерапии» и «зоны неопределенной» согласно шкалы Кокингтон [2, 3].

Недоношенные дети с перивентрикулярной инфильтрацией по данным нейросонографии требуют больших объемов инфузионной терапии в раннем неонатальном периоде ($p=0,042$). Уровень энтерального обеспечения у детей с перивентрикулярной инфильтрацией по данным нейросонографии меньше по сравнению с детьми с отсутствием патологии по данными нейросонографии ($p=0,044$) [2].

3. Комбинация гипербилирубинемии с минимальными повреждениями центральной нервной системы у новорожденных, требующие интенсивной терапии, выходят за пределы условно физиологического состояния, требуют лечения и являются фактором риска по развитию детского церебрального паралича, задержки речевого развития у недоношенных детей ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$) [4, 5, 9].

Гипербилирубинемия у недоношенных детей, родившихся в асфиксии, вне зависимости от степени тяжести с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний 1 степени в раннем неонатальном периоде более 170 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела до 1500 граммов при рождении; более 200 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела 1500–2000 граммов при рождении и более 230 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела более 2000 граммов при рождении расценивать как фактор риска билирубининдуцированной неврологической дисфункции и нарушения здоровья в раннем возрасте [5, 6].

Ранняя упреждающая терапия гипербилирубинемии в неонатальном периоде является не только лечебным мероприятием неонатальной желтухи, но и профилактическим мероприятием по снижению риска задержки речевого развития у недоношенных детей [5, 11].

4. Недоношенные дети с гипербилирубинемией в сочетании с перинатальным поражением головного мозга и асфиксией на амбулаторно-поликлиническом этапе с целью минимизации возможных осложнений требуют наблюдения таких специалистов как врач-педиатр, врач-невролог, психолог, учитель-логопед, врач-сурдолог, инструктор по лечебной физкультуре [7, 10, 12].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Оптимизация терапии гипербилирубинемии у недоношенных детей, родившихся в асфиксии вне зависимости от степени тяжести с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний 1 степени или перивентрикулярной инфильтрации в неонатальном периоде с целью упреждения развития уровня билирубина более 170 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела до 1500 граммов при рождении, более 200 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела до 2000 граммов при рождении, более 230 мкмоль/л к 72 часу жизни для детей с массой тела более 2000 граммов при рождении. Недопущение прироста билирубина после 72 часа жизни.

2. Для обеспечения нормальных показателей водно-электролитного баланса недоношенные дети с перивентрикулярной инфильтрацией по сравнению с детьми с внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1 степени и отсутствием нейросонографической патологией требуют большей по объему инфузионной терапии в связи со сниженной возможностью энтеральной нагрузки.

3. Гипербилирубинемия в сочетании с асфиксией у недоношенного ребенка, выявленные в раннем неонатальном периоде, в комбинации с минимальными поражениями головного мозга являются факторами риска задержки речевого развития у недоношенных детей в раннем возрасте.

4. Для минимизации последствий билирубининдуцированной неврологической дисфункции обязательны осмотр врача-педиатра 1 раз в 2 недели в течение первого года, врача-невролога ежемесячно на первом году жизни, при необходимости совместно с инструктором по лечебной физкультуре, учителя-логопеда каждые 2 месяца жизни, врача-сурдолога в 12 месяцев, психолога с 6 месяцев жизни 1 раз в 2 месяца.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Струповец, И. Н. Нейросонографические изменения у недоношенных детей и уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона их матерей / И. Н. Струповец // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1(23). – С. 67–69.

2. Струповец, И. Н. Особенности клинического течения пограничных состояний у недоношенных новорожденных с минимальными повреждениями ЦНС / И. Н. Струповец // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 4(26). – С. 106–109.

3. Струповец, И. Н. Минимальные повреждения ЦНС в раннем неонатальном периоде и их роль в развитии ДЦП у недоношенных детей / И. Н. Струповец // Вестник ВГМУ. – 2011. – № 1. – С. 77–80.

4. Струповец, И. Н. Умеренная асфиксия, гипербилирубинемия и внутрижелудочковые кровоизлияния минимальной степени как факторы развития детского церебрального паралича у недоношенных детей / И. Н. Струповец // ARS Medica. – 2011. – № 7(43). – С. 45–50.

5. Струповец, И. Н. Гипербилирубинемия, минимальные повреждения ЦНС и их роль в развитии ДЦП у недоношенных детей / И. Н. Струповец // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1(17). – С. 22–24.

6. Струповец, И. Н. Перинатальные факторы риска неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей / И. Н. Струповец // ARS Medica. – 2012. – № 7(62). – С. 39–41.

7. Струповец, И. Н. Оптимизация организационных подходов в оказании медицинской помощи недоношенным детям с гипербилирубинемией на амбулаторно-поликлиническом этапе / И. Н. Струповец, Г. А. Шишко // Вестник ВГМУ. – 2013. – № 1. – С. 87–89.

Статьи в сборниках научных работ

8. Струповец, И. Н. Клиническая картина нейросонографических изменений у недоношенных младенцев и тиреоидный статус их матерей / И. Н. Струповец // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 19-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23–24 февр. 2010 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2010. – Т. 4. – С. 101–104.

9. Струповец, И. Н. Перинатальные факторы риска развития детского церебрального паралича у недоношенных детей / И. Н. Струповец // Материалы IX съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 2011. – С. 260–262.

10. Струповец, И. Н. Рождение недоношенных детей и частота встречаемости асфиксии, гипербилирубинемии, внутричерепных кровоизлияний среди новорожденных Гомельской области / И. Н. Струповец // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 21-й итоговой науч. сессии Гомел. госуд. мед. ун-та, Гомель, 16 февр. 2012 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2012. – Т. 4. – С. 102–104.

11. Шишко, Г. А. Гипербилирубинемия недоношенных детей как фактор риска нарушений развития в раннем возрасте / Г. А. Шишко, И. Н. Струповец // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 594–596. – Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов РБ, Минск, 15–16 нояб. 2012 г.

**Инструкция по применению, утвержденная
Министерством здравоохранения Республики Беларусь**

12. Метод профилактики развития патологических состояний у недоношенных детей с гипербилирубинемией на амбулаторно-поликлиническом этапе / И. Н. Струповец, Г. А. Шевко. – Гомель : УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2013. – 4 с.

РЭЗЮМЭ

Струпавец Іна Мікалаеўна

Клініка-арганізацыйныя падыходы да мінімізацыі наступстваў неанатальнай гіпербілірубінеміі ў неданошаных дзяцей

Ключавыя словы: неданошаныя дзеці, гіпербілірубінемія, нейрасонаграфія, асфіксія, дзіцячы цэрэбральны параліч.

Мэта даследавання: комплексная ацэнка стану здароўя ў неданошаных дзяцей з гіпербілірубінеміяй у неанатальным перыядзе і вызначэнне шляхоў аптымізацыі клініка-арганізацыйных падыходаў для мінімізацыі наступстваў неанатальнай гіпербілірубінеміі ў неданошаных дзяцей у раннім узросце.

Метады даследавання: агульнаклінічная, лабараторныя, інструментальныя, анамнестычныя, рэтраспектыўныя і статыстычныя.

Атрыманыя вынікі: устаноўлена, што гіпербілірубінемія ў неданошаных дзяцей, якая адпавядае «зоне фотатэрапіі» і «нявызначанай зоне» шкалы Какінгтон, у спалучэнні з мінімальнымі зменамі галаўнога мозгу ў выглядзе ўнутрыжэлудачковых кровазліццяў 1 ступені і перывентрыкулярнай інфільтрацыі ў неанатальным перыядзе можа расцэньвацца як сіндром білірубініндуцыраванай неўралагічнай дысфункцыі і быць фактарам рызыкі дзіцячага цэрэбральнага паралічу, затрымкі маўленчага развіцця, павышанай частатой стацыянарнага лячэння. Распрацавана праграма назірання на амбулаторна-паліклінічным этапе, якая павінна ўключаць міждысцыплінарны падыход.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі мэтазгодна выкарыстоўваць на амбулаторна-паліклінічным этапе для мінімізацыі наступстваў білірубініндуцыраванай неўралагічнай дысфункцыі.

Вобласць прымянення: неанаталогія, педыятрыя, грамадскае здароўе і ахова здароўя.

РЕЗЮМЕ

Струповец Инна Николаевна

Клинико-организационные подходы к минимизации последствий неонатальной гипербилирубинемии у недоношенных детей

Ключевые слова: недоношенные дети, гипербилирубинемия, нейросонография, асфиксия, детский церебральный паралич.

Цель работы: комплексная оценка состояния здоровья у недоношенных детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде и определение путей оптимизации клинико-организационных подходов для минимизации последствий неонатальной гипербилирубинемии у недоношенных детей в раннем возрасте.

Методы исследования: общеклинические, лабораторные, инструментальные, анамнестические, ретроспективные и статистические.

Полученные результаты: установлено, что гипербилирубинемия у недоношенных детей, соответствующая «зоне фототерапии» и «неопределенной зоне» шкалы Кокингтон, в сочетании с минимальными изменениями головного мозга в виде внутрижелудочковых кровоизлияний 1 степени и перивентрикулярной инфильтрации в неонатальном периоде может расцениваться как синдром билирубининдуцированной неврологической дисфункции и быть фактором риска детского церебрального паралича, задержки речевого развития, повышенной частотой стационарного лечения. Разработана программа наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе, которая должна включать междисциплинарный подход.

Рекомендации по использованию: полученные результаты целесообразно использовать на амбулаторно-поликлиническом этапе для минимизации последствий билирубининдуцированной неврологической дисфункции.

Область применения: неонатология, педиатрия, общественное здоровье и здравоохранение.

Подписано в печать 30.04.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,14. Тираж 60 экз. Заказ 258.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.