

На правах рукописи

Устинова Галина Николаевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПОЛЯРИЗОВАННОЙ НЕКОГЕРЕНТНОЙ СВЕТОТЕРАПИИ**

14.01.08 - Педиатрия

14.03.11 - Восстановительная медицина,  
спортивная медицина, лечебная физкультура,  
курортология и физиотерапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Самара, 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор **Дмитрий Владимирович Печкуров;**  
доктор медицинских наук, профессор **Николай Федосеевич Давыдкин.**

**Официальные оппоненты:** заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор **Галина Андреевна Маковецкая;**  
доктор медицинских наук, профессор **Ольга Викторовна Ярустовская.**

**Ведущее учреждение** ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

**Защита состоится** «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 года в \_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.085.04 при ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 «Б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Е.С. Гасилина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность проблемы.**

Неонатальная желтуха (НЖ) занимает ведущее место в структуре гипербилирубинемий (ГБ) у детей раннего возраста. Её частота у доношенных новорожденных составляет 32-86%, возрастая у недоношенных до 90-95% (Анастасевич Л.А., Симонова Л.В., 2006).

При неонатальной ГБ в крови повышается преимущественно непрямой билирубин, уровень которого возрастает вследствие интенсивного разрушения эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин на фоне полицитемии, характерной для новорожденных (Серебрякова Е.Н., 2009). Кроме того, в развитии ГБ значительная роль принадлежит недостаточной активности глюкуронилтрансферазы и  $\gamma$ -протеина, обеспечивающих конъюгацию и транспорт билирубина, а также сниженной экскреторной функции печени и усиленной реабсорбции билирубина из кишечника (Володин Н.Н., 2007).

В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер и не требует лечения. Но у части детей ГБ чревата развитием нейротоксического эффекта, степень которого зависит от концентрации билирубина в тканях мозга, степени доношенности новорожденного, наличия фоновых состояний. Известно об ингибирующем влиянии неонатальной ГБ на функциональную активность иммунной системы ребёнка первого года жизни, отставании формирования слуховых ответных реакций и риске нарушений развития нервной системы ребенка в течение первых двух лет жизни. Важным аспектом является и то, что затянувшаяся НЖ нередко вызывает беспокойство педиатров и родителей, побуждая их к неоправданным диагностическим и лечебным мероприятиям (Paludetto R et al., 2002).

Прогнозирование НЖ является важной задачей, решение которой обеспечивает возможность ее профилактики, повышения эффективности лечения. Комплексная оценка детских и материнских факторов риска может оптимизировать прогноз НЖ (Olusnya B.O. et al., 2009).

Наращение в последние годы распространенности НЖ требует поиска новых методов лечения (Bhutani V.K. et al., 2003). Традиционно терапия НЖ основывается на медикаментозных методах.

Однако назначение лекарственных препаратов не всегда патогенетически оправдано, они обладают разнообразными побочными эффектами (Hansen T.W., 2000).

Многими авторами признается, что медикаментозное лечение недостаточно эффективно (Кузнецова А.В.; 2006, Володин Н.Н. и соавт., 2009). Поэтому его нередко дополняют немедикаментозными способами, в частности фототерапией синего спектра, гипербарической оксигенацией, лазеротерапией (Палеев Н.Р., 2004; Давыдкин Н.Ф., 2005). Однако эти способы трудоёмки и также имеют определенные побочные эффекты (Новаковский А.А., 2000; Карандашов В.И., 2004). Кроме того, их использование предполагает обязательную госпитализацию ребёнка и привлечение специально обученного персонала (Жуков В.И., 2001; Москвин С.В., 2009).

Всё перечисленное заставляет совершенствовать подходы к прогнозированию, ранней диагностике и лечению НЖ, с использованием новых более безопасных и эффективных физиотерапевтических методов.

В последние годы в физиотерапии находит применение новый метод лечения заболеваний поляризованным некогерентным светом. Его используют в акушерско-гинекологической практике у пациенток с гипогалактией, эктопией шейки матки, в педиатрии при лечении бронхиальной астмы, атопического дерматита (Хан М.А., 2001; Липатов И.С., 2008; Яцык Г.В., 2008). В терапии НЖ применяют различные варианты светотерапии, однако эффективность поляризованного некогерентного света при лечении этого заболевания не изучена.

### **Цель исследования.**

Разработать методику раннего прогнозирования неонатальной желтухи и изучить эффективность поляризованного некогерентного света в ее комплексной терапии.

### **Основные задачи исследования.**

1. Определить факторы риска неонатальной желтухи по материалам Перинатального центра и отделения младшего возраста Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина.
2. Создать многофакторную регрессионную математическую модель раннего прогнозирования неонатальной желтухи.

3. Разработать способ лечения неонатальной желтухи с применением некогерентного поляризованного света и изучить его влияние на динамику билирубина и его фракций.

4. Оценить результаты воздействия поляризованной некогерентной светотерапии на функцию гепатобилиарной системы при неонатальной желтухе по данным ультразвукового исследования.

### **Научная новизна.**

Выявлены антенатальные и перинатальные факторы риска развития неонатальной желтухи, оценена их значимость с позиций доказательной медицины.

Впервые разработана многофакторная регрессионная модель раннего прогнозирования неонатальной желтухи на основании взаимодействия друг с другом факторов антенатального и перинатального анамнеза, клинических данных.

Впервые разработан способ лечения неонатальной желтухи поляризованным некогерентным светом (Патент на изобретение №2330694 от 10 августа 2008 года).

Установлена положительная эффективность применения некогерентного поляризованного света в комплексном лечении неонатальной желтухи.

### **Практическая значимость работы.**

Выявление факторов риска неонатальной желтухи позволяет дифференцированно проводить её первичную профилактику путем устранения или модификации причинно-значимых факторов.

Предложенная математическая модель прогнозирования неонатальной желтухи определяет контингент детей, нуждающихся в лечении на ранних стадиях заболевания.

Разработанный способ лечения неонатальной желтухи поляризованным некогерентным светом, повышает эффективность медикаментозного лечения этого заболевания.

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

1. Ранними прогностическими факторами неонатальной желтухи являются множественная соматическая и инфекционная патология матери, отягощенный акушерский анамнез, поздний гестоз, роды путем кесарева сечения, инфекционный процесс и приём лекарственных препаратов во время беременности, наличие у новорожденного синдрома угнетения перинатальной патологии центральной нервной системы (ПП ЦНС).

2. Разработанная многофакторная регрессионная модель позволяет в раннем неонатальном периоде составлять прогноз развития неонатальной желтухи и в случае необходимости обосновывать проведение соответствующей терапии.

3. Разработанный способ лечения неонатальной желтухи с использованием поляризованной некогерентной светотерапии повышает эффективность медикаментозного лечения этого заболевания.

### **Апробация результатов исследования.**

Основные положения работы доложены и обсуждены на региональном научном форуме-выставке по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии «Дитя и Мама» (Самара, 2007); научно-практической конференции «Достижения научной педиатрии - основа здоровья детей», посвященной 85-летию кафедры детских болезней СамГМУ (Самара, 2007); XII Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2007); научно-практической конференции «Основы, клинические аспекты и международный опыт использования светотерапии» (Самара, 2008); VIII-ой научно-практической межрегиональной конференции «Современные аспекты профилактической медицины на межрегиональном уровне» (Оренбург, 2009), комиссии лечебно-профилактической помощи детям Самарской области в 2007, 2008 годах.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета (ИПО СамГМУ); госпитальной педиатрии; детских инфекций и педиатрии ИПО СамГМУ Росздрава (Самара, 2010).

### **Внедрение в практику.**

Полученные результаты и основные положения работы активно используют в лечении детей с неонатальной желтухой, в неонатологических и педиатрических отделениях, отделении восстановительного лечения Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина, а также в специализированном доме ребёнка «Малютка» г.о. Самара.

Разработанные диагностические и лечебные подходы внедрены в учебный процесс на кафедре детских болезней для преподавания студентам и на кафедре восстановительной медицины, курортологии и

физиотерапии института последипломного образования СамГМУ для преподавания врачам.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Написана глава для руководства «Амбулаторная неонатология», утвержденного УМО МЗиСР РФ (2010), получен патент РФ на изобретение.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 14 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений.

Список литературы включает 273 источника, из них 150 отечественных и 123 иностранных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследований.** Диссертационное исследование выполнено в течение 2005-2009 г.г. на базе отделений патологии новорожденных, выхаживания недоношенных и младшего возраста Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина.

Для достижения поставленной в работе цели было проведено исследование в два этапа.

Первый – ретроспективный анализ 152 историй болезни для определения факторов риска НЖ и разработки способа её прогнозирования.

В исследуемую выборку вошли дети в возрасте от 5 до 92 дней, родившиеся в Самарском Перинатальном центре, которые поступили на второй этап в отделения педиатрического корпуса СОКБ с синдромом ГБ. Для оценки факторов риска НЖ были сформированы 2 группы исследования – 98 детей с НЖ (1 группа) и 54 ребенка с физиологической ГБ (2 группа). Отбор в группы основывался на рекомендациях «Протокола диагностики и лечения гипербилирубинемии новорожденных», принятого Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2006).

Ретроспективный анализ включал сбор сведений о состоянии здоровья матери ребёнка, полученные данные заносили в

регистрационную карту и использовали для математического моделирования.

Для составления прогноза НЖ использовали математическую модель бинарной логистической регрессии, которая являлась следствием развития линейной функции (БЛРМ). В рамках метода определения состава факторов на каждом его шаге определяли значения коэффициентов с помощью итерационной процедуры на основе метода максимальной вероятности. Для отбора факторов и оценки качества бинарной логистической модели использовали статистики  $\chi^2$ -Вальда, Хосмера-Лемешоу, Кокса – Снелла и Нагелкерка, основанные на расчете логарифмов вероятности и статистика -2LL (-2Log Likelihood). Чувствительность, специфичность метода, отношение шансов определяли по методике четырехпольной матрицы (Флетчер Р., 1998). Для статистической обработки данных использовали пакет SPSS, который позволял автоматизировано проводить отбор наиболее значимых факторов, определение коэффициентов и расчет статистических оценок модели (Landau S.,2004).

На втором, проспективном этапе в исследуемую выборку вошли 85 новорожденных с НЖ. Этим детям, согласно разработанному нами на первом этапе исследования способу многофакторного регрессионного анализа, был определен прогноз развития НЖ. Методом случайной выборки все наблюдаемые дети были разделены на две группы. В группу сравнения вошли 42 ребёнка, получавшие медикаментозную терапию, которая включала в себя лактулозу, диоктаэдрический смектит. Основную группу составили 43 ребенка, которым была назначена та же медикаментозная терапия, в сочетании с поляризованным некогерентным светом. Исследуемые группы были сопоставимы по степени гестации, возрасту и полу.

Критериями включения в исследование были следующие: соответствие физического развития детей срокам гестации, отсутствие врожденной патологии гепатобилиарной системы, гемолитической болезни новорожденных, недоношенности со сроком гестации менее 32 недель, инфекционных поражений печени и тяжелых сопутствующих заболеваний. Обследование детей включало изучение лабораторных данных: анализ периферической крови на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn 3700» с определением содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов;

биохимическое исследование крови с определением билирубина и его фракций по методу Иендрашека, активности печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ), общего белка и его фракций. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли на аппарате Simens Sonoline G50.

Процедуру поляризованной некогерентной светотерапии детям основной группы проводили с помощью лампы Биоптрон-компакт, характеризующейся плотностью потока световой энергии  $2,4 \text{ Дж/см}^2$ , удельной мощностью  $40 \text{ мВт/см}^2$ , линейным типом поляризации со степенью 95%, длиной волны 480 - 3400 нм. Лампу устанавливали над обнажёнными кожными покровами новорожденного в зоне правого подреберья с расстояния 5 сантиметров. Методика проведения была стабильной, продолжительностью 2 минуты, курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур.

Результаты исследования заносили в регистрационную карту и обрабатывали методами вариационной статистики. Определяли параметрические показатели - среднюю величину ( $M$ ), дисперсию ( $D$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), доверительный интервал ( $\Delta$ ). За статистически достоверные принимали различия при  $p < 0,05$ . Достоверность различий между выборками определяли по критерию Стьюдента. Достоверность различий качественных признаков в группах определяли с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона, а также рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал. Терапевтическую эффективность определяли методами доказательной медицины с определением показателей повышения относительной и абсолютной пользы (ПОП, ПАП). Моделирование прогноза НЖ осуществляли с помощью логистической регрессионной модели. Статистическую обработку результатов и графическое изображение проводили на персональном компьютере в среде Windows XP с помощью прикладного пакета программ Microsoft Office - Excel и Statistica 6.0.

### **Результаты исследований и их обсуждение.**

Полученные на первом этапе данные показали, что определенную роль в развитии НЖ имел возраст женщины на момент родов, так в группе детей с НЖ матерей, рожавших до 19 или после 36 лет, было в 1,5 раза больше, чем в группе детей с физиологической ГБ (ОШ 1,8; 95% ДИ 0,7-4,3;  $p=0,21$ ). Выявленная закономерность

может быть связана с тем, что у юных – до 19 лет беременных имеется незрелость гормонально-метаболических процессов, по сути, неготовность к материнству, беременность у них часто бывает нежелательной. Здоровье женщин старше 36 лет нередко характеризуется значительной отягощенностью по генитальным и экстрагенитальным заболеваниям (Мирсаидова М. У., 2004).

Согласно нашим данным, новорожденные с физиологической ГБ более чем в половине случаев родились от первой беременности. (Таб. 1).

Таблица 1

Порядковый номер беременности в исследуемых группах

Номер беременности	Неонатальная желтуха (n = 98)		Физиологическая гипербилирубинемия (n = 54)		p
	Абс.	%±σ	Абс.	%±σ	
1	34	34,6±6,8	29	55,7±4,8	0,02
2	20	18,5±5,3	10	18,3±4,1	0,78
3	16	18,3±4,6	8	13,0±3,8	0,08
4 и более	28	28,6±4,6	7	13,0±4,6	0,03

Неонатальная желтуха развивалась чаще, если настоящая беременность была 4-й и более (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,1-6,1; p=0,03).

Отягощённый акушерский анамнез влияет не только на здоровье женщины, но и на течение последующих беременностей, частоту патологических родов и здоровье новорожденного (Кулаков В.И., 2008). Нами выявлено, что наличие аборт в анамнезе у женщины достоверно увеличивало риск НЖ у новорожденного (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,1-4,2; p=0,04). На 6,9% чаще самопроизвольные выкидыши были в материнском анамнезе группы детей с НЖ (p=0,21). Отягощённый акушерский анамнез достоверно чаще встречен у женщин, дети которых в период новорожденности перенесли НЖ (ОШ=2,7; 95%ДИ 1,4-5,4; p=0,004).

При анализе соматического здоровья матерей выявлено, что больше половины женщин в обеих группах к моменту зачатия имели хроническую патологию одной или двух систем (Рис. 1).



Рис.1 - Распределение женщин в группах сравнения по числу хронических заболеваний.

Прогноз в отношении развития НЖ достоверно ухудшала сочетанная патология, когда неблагоприятные воздействия трех или более заболеваний суммировались и взаимно потенцировали влияние на организм женщины (ОШ =3,2; 95% ДИ 1,1-8,9;  $p=0,02$ ).

Среди гинекологических заболеваний вероятность развития НЖ повышало наличие у женщин хронической воспалительной патологии (ОШ=1,8; 95% ДИ 0,7-4,3;  $p=0,21$ ).

Характер течения беременности у матерей в исследуемых группах отражает таблица 2.

Таблица 2

Распространенность патологических состояний беременности в исследуемых группах

Патологическое состояние	Неонатальная желтуха (n = 98)		Физиологическая гипербилирубинемия (n = 54) е		p
	Абс.	%±σ	Абс.	%±σ	
Угроза прерывания	20	20,1±4,1	13	21,4±5,8	0,60
Анемия	24	24,5±4,3	10	18,5±5,3	0,39
Ранний токсикоз	21	21,4±4,1	9	16,7±5,1	0,48
Гестационный пиелонефрит	15	15,3±3,6	5	9,3±3,9	0,29
Поздний гестоз	32	32,7±4,7	12	22,2±5,1	0,03
Предлежание плаценты	3	3,1±1,9	2	3,7±2,4	0,39
ХПН	17	17,3±3,9	8	14,8±4,6	0,60

Патологическое течение беременности в первой группе отмечали в 63,3% случаев, что достоверно больше, чем во второй группе (38,9%) (ОШ=2,7; 95%ДИ 1,4-5,4; p=0,004). В группе детей с НЖ наиболее частым осложнением беременности был поздний гестоз, который встречали у 32,7%, чаще чем во второй группе (22,2%) (ОШ = 2,4; 95% ДИ 1,7-5,6; p=0,03), в отличие от угрозы прерывания беременности, которую отмечали в группах с одинаковой частотой (ОШ=0,8; 95% ДИ 0,4-1,8).

Обратил на себя внимание тот факт, что гестоз средней и тяжелой степени выявлен только у женщин первой группы в 2,9% и 1,9% случаев соответственно, а в группе детей с физиологической ГБ отмечался гестоз только легкой степени.

Особенности родоразрешения в группах исследования отражает рисунок 2.

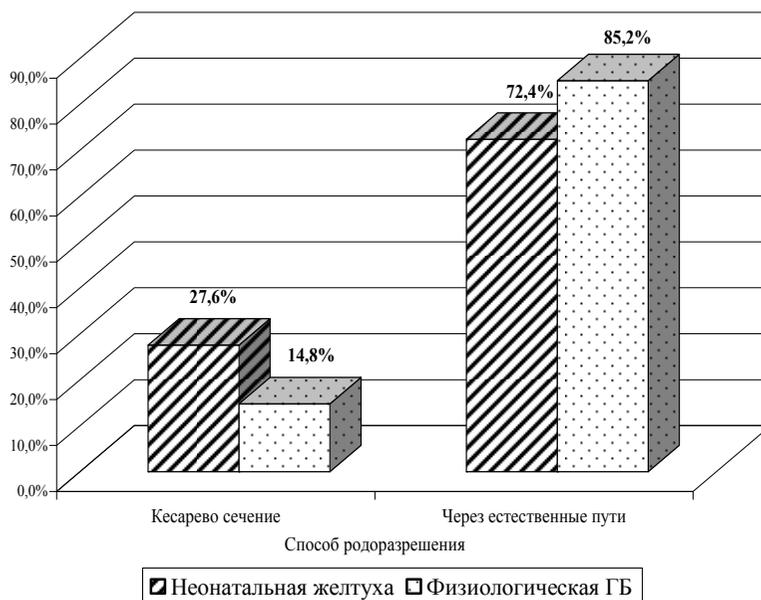


Рис. 2 - Особенности родоразрешения в исследуемых группах

Удельный вес детей, родившихся путем кесарева сечения на 12,8% достоверно выше в первой группе ( $p=0,04$ ). По экстренным показаниям в группе НЖ операция была проведена на 6,5% чаще, чем в группе сравнения  $p=0,16$ . Кроме того, в анамнезе детей с НЖ чаще были быстрые роды или слабость родовой деятельности, патология околоплодных вод. Кровотечения в родах отмечены у двух женщин первой группы. Всего осложнений в родах в первой группе было в 77,6% случаев, а в группе с физиологической ГБ в 55,6% (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,4-5,7;  $p=0,045$ ).

Состояние новорожденного не только отражает неблагоприятные воздействия внутриутробного периода, но и определяет особенности его адаптации, обмена веществ, развития органов и систем (Рис. 3). В частности, вес новорожденного довольно точно характеризует степень зрелости ребенка к моменту рождения. Факторами риска нарушения адаптации могут являться как низкий, так

и избыточный вес (Friedman L. Et al., 1998). Согласно полученным нами данным, для детей с физиологической желтухой был характерен вес при рождении от 2500 до 4000 г в 79,6% случаев, что было больше, чем в группе НЖ - 64,3% ( $p=0,05$ ).

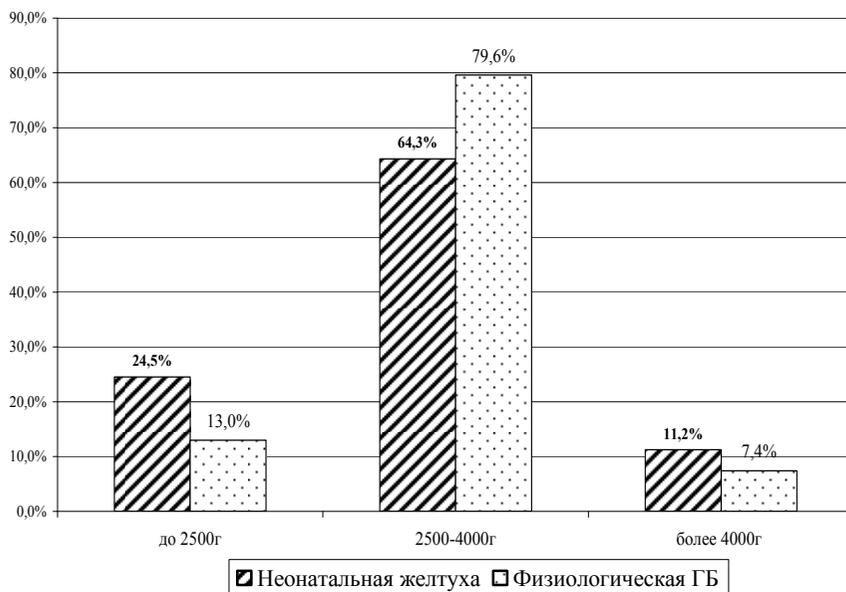


Рис. 3 - Структура исследуемых групп по весу при рождении.

В исследуемых группах преобладали доношенные дети: в первой группе их было 67,3%, во второй группе 75,9% ( $p=0,27$ ). Недоношенных новорожденных было несколько больше в группе детей с НЖ (32,7%), чем группе физиологической ГБ (24,1%) и различия были недостоверны ( $p=0,26$ ). Синдром задержки внутриутробного развития, независимо от степени доношенности, чаще был в анамнезе у детей с НЖ - 14,3%, чем в группе с физиологической ГБ - 7,4%, ( $p=0,21$ ).

Нами не выявлено достоверных отличий между группами при неврологическом обследовании, однако отмечено некоторое преобладание тяжелых форм перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС) (Таб. 3).

Таблица 3

Распространенность и структура поражений центральной нервной системы у детей в исследуемых группах

Форма поражения ЦНС	Неонатальная желтуха (n = 98)		Физиологическая ГБ (n = 54)		p
	Абс.	% $\pm\sigma$	Абс.	% $\pm\sigma$	
Синдром угнетения	25	25,5 $\pm$ 4,4	6	11,1 $\pm$ 4,3	0,04
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	13	13,3 $\pm$ 3,4	12	22,2 $\pm$ 5,7	0,15
Вегето-висцеральный синдром	3	3,1 $\pm$ 1,7	4	7,4 $\pm$ 3,6	0,22
Гидроцефальный синдром	44	44,9 $\pm$ 5,0	22	40,7 $\pm$ 6,7	0,62
Всего поражений	85	86,7 $\pm$ 3,4	44	81,5 $\pm$ 5,3	0,38

К наиболее тяжелым формам ПП ЦНС относят синдром угнетения. Такая форма достоверно чаще отмечена в группе детей с НЖ (ОШ=2,7; 95%ДИ 1,1-7,2;p=0,04). Этот синдром свидетельствует о выраженной гипоксии ЦНС, а хроническая гипоксия оказывает влияние на созревание органов и систем плода, в том числе печени (Яцык Г. В., 2002).

Таким образом, нами выявлено, что на частоту возникновения НЖ оказывали влияние многочисленные анте- и перинатальные факторы. Они с различной частотой встречены в группах исследования, но имели этиологическую связь с механизмами развития НЖ, что позволило считать возможным поиск путей её прогнозирования.

Для составления прогноза НЖ с использованием математической модели многофакторного регрессионного анализа для каждого фактора программным путем определяли изменение вероятности развития желтухи при включении данной переменной в уравнение регрессии. Последовательно добавляли очередной фактор в соответствии с его значимостью (Vittinghoff E. et al., 2007). Порядок добавления фактора определяли его наибольшим относительным влиянием на результат с уровнем значимости меньше 0,05. Таким образом, были выделены 7 наиболее значимых факторов антенатального и перинатального анамнеза, определены их коэффициенты значимости и рассчитаны основные статистики. (Таб. 4).

Таблица 4

Основные показатели статистики при построении модели прогнозирования неонатальной желтухи

Название фактора	$\chi^2$ - Валь- да	Значи- мость	Хи- квадрат модели	Доля коррект- ных прогнозов
Порядковый номер беременности	6,749	0,001	40,464	64,5%
Хроническая воспалительная патология генитальной сферы	6,307	0,001	49,230	67,5%
Прием медикаментов во время беременности	5,855	0,001	55,103	67,8%
Инфекции матери во время беременности	6,406	0,005	60,043	68,0%
Наличие у матери 3-х и более хронических заболеваний	3,848	0,014	65,760	68,7%
Вид вскармливания новорожденного	4,526	0,011	68,472	70,3%
Наличие у новорожденного синдрома угнетения ППЦНС	5,546	0,007	71,794	71,7%

Прогностическая способность исходной модели была 64,5%. Наибольший достигнутый процент корректных прогнозов в конце поиска составил 71,7%. Требования к уровню значимости показателя Вальда для всех коэффициентов удовлетворяли условию  $p < 0,05$ .

Таким образом, используя математическую модель, риск развития НЖ был рассчитан по формуле регрессии линейной функции, при преобразовании которой получено уравнение:

$$Z = -0,126 + 0,34 * X_{29} + 1,116 X_{36} + 1,452 * X_{58} - 0,633 * X_5 + 1,019 * X_{14} + 1,005 * X_{56} + 1,003 * X_{50}, \text{ где}$$

$X_{29}$  – порядковый номер беременности,

$X_{36}$  - наличие в анамнезе матери хронической воспалительной патологии генитальной сферы,

$X_{58}$  – наличие в анамнезе матери медикаментозного лечения острых и обострений хронических заболеваний во время беременности,

$X_{56}$  – наличие инфекционного процесса во время беременности,

$X_{50}$  - наличие в анамнезе матери 3-х и более хронических заболеваний,

$X_5$  - вид вскармливания младенца,

$X_{14}$  - наличие у новорожденного синдрома угнетения ПП ЦНС

Выявленные нами факторы, влияющие на прогноз реализации НЖ, совпадали с данными других исследований (Варшавей Р.Г., 1992; Прокопенко Т.В., 2007, Newman Т.В., 2000). Но наша модель прогнозирования отличалась тем, что факторы рассматривались не дискретно, а во взаимодействии друг с другом.

Путем вычисления линейной функции  $z$  и с применением формулы прогнозируемой вероятности наступления события  $\pi$ , был построен график (Рис.4). Прогноз о наличии события был сделан по правилу: при расчетном значении линейной функции  $z > 0$  прогноз о наличии НЖ принимался, иначе отвергался..

Для практического применения математической модели нами была разработана программа в системе Excel, используя которую, практический врач, заполнив 7 ячеек, содержащих вопросы о факторах риска, сможет получить прогноз вероятности развития НЖ.

В процессе выполнения научного исследования разработанная программа была клинически опробована и подтвердила свою диагностическую ценность. По нашим данным, чувствительность

метода составила 72%, специфичность 80%, положительная прогностическая ценность 78%, отрицательная прогностическая ценность 75%.

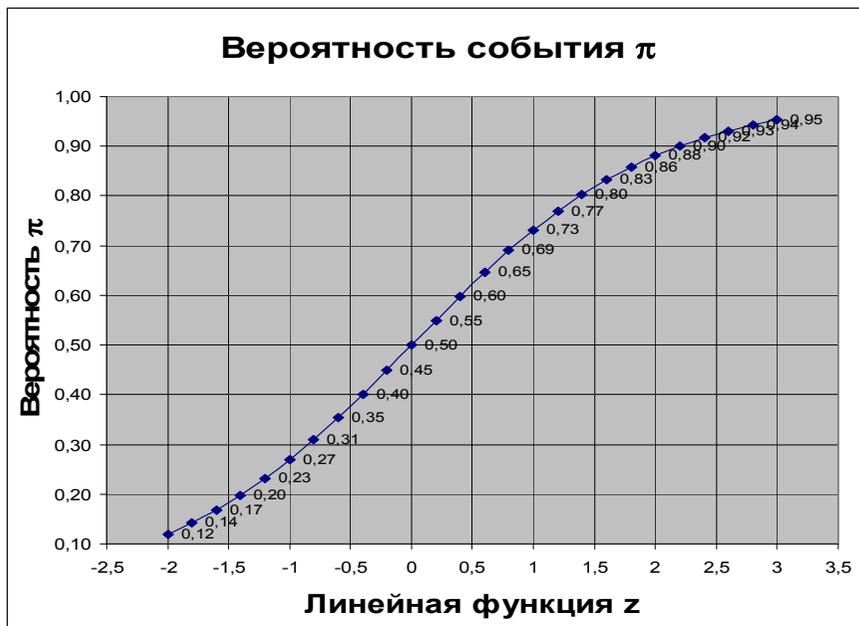


Рис. 4 - Зависимость вероятности прогноза неонатальной желтухи ( $\pi$ ) от линейной функции  $z$ .

На втором этапе нашего исследования был разработан и апробирован метод комплексного лечения НЖ с применением поляризованного некогерентного света.

Дети, поступившие в раннем неонатальном периоде, в основной группе составили 77,2%, старше 7 дней жизни – 22,8%. В группе сравнения новорожденных первых семи дней жизни было 85,1%, детей 7 дней 14,9% (при  $p > 0,05$ ). На естественном вскармливании в основной группе было 62,8% детей, на смешанном - 25,7%, на искусственном - 11,6%, в группе сравнения на грудном вскармливании было 57,1%, на смешанном и искусственном 31,0% и 11,9% соответственно (при  $p > 0,05$ ).

Среди синдромов адаптации неонатального периода в основной группе выявлена избыточная потеря веса у  $11,6 \pm 4,8\%$ , в группе сравнения в  $7,1 \pm 4,1\%$  случаев ( $p=0,157$ ). Половой криз наблюдался у 1 ребёнка основной группы, транзиторный дисбактериоз у 2 детей в группе сравнения. Все наблюдаемые дети имели уровень повышения общего билирубина, соответствующий средней степени тяжести желтухи от 80 до 280 мкмоль/л и не нуждались в назначении высокодозовой фототерапии синего спектра.

Из особенностей желтушного синдрома в группах исследования необходимо отметить, что позднее, после 5 суток жизни, нарастание уровня билирубина имело место у  $16,3 \pm 5,2\%$  детей основной группы и в  $19,1 \pm 6,1\%$  случаев в группе сравнения ( $p=0,09$ ). Пролонгированное течение ГБ более 21 дня было в первой и во второй группе в  $18,6 \pm 5,9\%$  и  $14,3 \pm 5,4\%$  случаев соответственно ( $p=0,21$ ). Превышение прямой фракции билирубина более 15%, наличие зеленоватого оттенка кожи, появление ахоличного стула и тёмной мочи было установлено у 29,6% и 35,7% детей первой и второй групп исследования ( $p=0,08$ ).

В биохимическом анализе крови в исследуемых группах отмечен нормальный уровень трансфераз, щелочной фосфатазы, что подтвердило отсутствие воспалительных поражений печени. Белково-синтетическая функция печени у детей была сохранена, отмечен нормальный уровень общего белка и альбумина в обеих группах.

Методом УЗИ были исключены случаи врожденных пороков развития печени и билиарного тракта, а также оценена динамика эхографических данных после курса лечения желтухи. В начале исследования у  $27,9 \pm 6,8\%$  детей первой группы и у  $23,8\% \pm 6,5\%$  второй наблюдали повышение эхогенности структуры печени ( $p=0,58$ ).

После проведенного курса лечения НЖ положительная динамика по ультразвуковым данным выявлена в обеих группах по всем параметрам (Таб.5). Однако, если в группе детей, получавших традиционное лечение, повышение эхогенности структуры печени и наличие гиперэхогенной взвеси и осадка в желчном пузыре отмечено у  $16,7 \pm 3,2\%$  и  $19,2 \pm 2,3\%$  детей, то среди новорожденных, получавших светотерапию, снижение признаков поражения ГБС было более интенсивным и имело место лишь у  $4,6 \pm 3,1\%$  и  $2,3 \pm 1,9\%$  детей ( $p_1=0,049$ ;  $p_2=0,04$ ).

Таблица 5

Динамика эхографических изменений гепатобилиарной системы в исследуемых группах.

Признак поражения ГБС	До лечения				После лечения			
	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=42)		Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=42)	
	абс.	%± σ	абс.	%± σ	абс.	%± σ	абс.	%± σ
Изменение эхоструктуры печени	12	27,9 ±6,8	10	23,8 ±6,5	2	4,6± 3,1	5	16,7± 3,2*
Дисхолия	13	30,2 ±7,1	12	28,7 ±7,1	1	2,3± 1,9	10	19,2± 2,3*
Аномалия развития желчного пузыря	6	13,9 ±5,2	5	11,9 ±4,9	1	2,3± 1,9	4	9,5± 2,2*

\* - различия между группами после лечения достоверны при  $p < 0,05$

Нефиксированный функциональный перегиб желчного пузыря в конце лечения визуализировался у  $9,5 \pm 2,2\%$  новорожденных группы сравнения и лишь у  $2,3 \pm 1,9\%$  детей основной группы ( $p=0,036$ ).

Исходный уровень, как общего билирубина, так и его фракций в группах статистически значимо не различался (Таб.6). Однако, уже к пятому дню лечения применение светотерапии позволило добиться более существенного снижения по сравнению с группой, получавшей только медикаментозное лечение - на  $60,9 \pm 50,6$  и  $38,4 \pm 18,1$  мкмоль/л соответственно, различие между группами еще не было достоверным ( $p > 0,05$ ). К десятому дню лечения тенденция более интенсивного снижения общего билирубина у детей, получавших светотерапию, выразилась в достоверном снижении уровня общего билирубина.

Таблица 6

Динамика снижения уровня общего билирубина и его фракций сыворотки крови в исследуемых группах.

Фракции билирубина, мкмоль/л	Основная группа(n=43) M±σ (95% ДИ)			Группа сравнения(n=42) M±σ (95% ДИ)		
	При поступлении	На 5 день лечения	На 10 день лечения	При поступлении	На 5 день лечения	На 10 день лечения
Прямой билирубин	20,5±7,9 (17,6-22,9)	14,6±9,8 (11,7-17,5)	3,7±1,6 (3,9-4,2)*	17,2±6,5 (15,2-19,1)	15,2±6,8 (13,7-17,3)	10,3±2,9 (9,4-11,2)
Непрямой билирубин	127,8±57 (110,4-145,6)	72,8±20,6 (66,6-78,9)	33,5±14,9 (29,1-37,9)*	112±35,1 (101,7-123,2)	75,6±32,5 (65,7-85,4)	46,1±21,7 (39,5-52,7)
Общий билирубин	148,3±61,0 (130,4-166,3)	87,4±31,3 (78,1-96,8)	37,2±18,7 (31,6-42,8)*	129,2±31,2 (118,6-139,7)	90,8±38,2 (79,2-102,2)	56,3±29,8 (47,3-65,3)

\* - различия между группами при выписке достоверны при  $p < 0,05$

Снижение общего билирубина происходило за счет обеих фракций. Непрямой билирубин снизился в основной и в группе сравнения до  $33,5 \pm 14,9$  и  $46,1 \pm 21,7$  мкмоль/л соответственно, уровень прямой фракции билирубина уменьшился до  $3,7 \pm 1,6$  и  $10,3 \pm 2,9$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение поляризованной некогерентной светотерапии в комплексном лечении НЖ детей основной группы способствовало более интенсивному снижению уровня общего билирубина и его фракций по сравнению с группой, получавшей только медикаментозную терапию. Снижение обеих фракций билирубина в группе больных, получавших светолечение, указывало на многогранное терапевтическое действие данного метода. Наиболее отчетливая динамика снижения общего билирубина отмечена к 10 дню лечения, что необходимо учитывать при планировании продолжительности курса светотерапии.

Процедура поляризованной некогерентной светотерапии переносилась детьми хорошо, не наблюдалось нежелательных побочных эффектов: фотодерматозов, нарастания общей возбудимости, температурных реакций. Результаты общих и биохимических лабораторных анализов крови и мочи, показателей

гематокрита у наблюдавшихся детей также позволили сделать вывод об отсутствии нежелательных побочных влияний на кроветворение, биохимические константы выделительной функции организма.

В качестве критерия достижения терапевтического эффекта лечения НЖ был выбран уровень снижения общего билирубина сыворотки крови до нормальных возрастных значений. По данным К.Я. Полачека, 1986, к концу первого месяца у доношенных новорожденных этот уровень должен соответствовать 30 мкмоль/л, у недоношенных – 50 мкмоль/л. В нашем исследовании общий билирубин снизился до этих значений в основной группе у 35 детей, в группе сравнения у 22. Не произошло снижение общего билирубина до нормальных возрастных значений в первой группе у 8 новорожденных, во второй группе у 20 детей.

Частота благоприятных исходов (ЧБИ) в группах составила:

$$\text{ЧБИ}_1 = 35 / (35 + 8) = 81 \quad \text{ЧБИ}_2 = 22 / (22 + 20) = 52$$

При оценке терапевтического эффекта были получены показатели повышения относительной (ПОП) и абсолютной пользы (ПАП):

$$\text{ПОП} = (81 - 52) / 52 = 0,56 \text{ или } 56\% \quad \text{ПАП} = 81 - 52 = 29 \text{ или } 29\%$$

Показатель числа больных, которых необходимо лечить данным методом для получения благоприятного эффекта (ЧБНЛ):

$$\text{ЧБНЛ} = 1 / 29 * 100 = 3$$

Вычисленные показатели с позиций доказательной медицины свидетельствуют о клинически значимом терапевтическом эффекте поляризованного некогерентного света в лечении НЖ.

## **ВЫВОДЫ**

1. Достоверными факторами риска, которые необходимо учитывать при составлении прогноза неонатальной желтухи являются наличие множественной соматической и гинекологической патологии у матери, отягощенный акушерский анамнез в виде позднего гестоза, осложнений в родах и родов путём кесарева сечения, инфекционные процессы во время беременности и приём лекарственных препаратов, наличие у новорожденного синдрома угнетения ЦНС.

2. Разработанная математическая модель многофакторного логистического регрессионного анализа позволяет комплексно оценить факторы риска и составить прогноз неонатальной желтухи, с чувствительностью метода 72%, специфичностью 80%, положительной прогностической ценностью 78%, отрицательной прогностической ценностью 75%.

3. Применение разработанного способа лечения неонатальной желтухи поляризованным некогерентным светом способствует более интенсивному снижению общего билирубина до  $37,2 \pm 18,7$  мкмоль/л по сравнению с  $56,3 \pm 29,8$  мкмоль/л в группе, получавшей медикаментозную терапию, за счет обеих фракций билирубина ( $p < 0,05$ ).

4. Воздействие поляризованного некогерентного света в лечении неонатальной желтухи улучшает функцию гепатобилиарной системы, что выражается в нормализации экзогенности структуры печени в  $23,3 \pm 4,3\%$  случаев по сравнению с  $7,1 \pm 3,5\%$  в группе, получавшей медикаментозную терапию ( $p = 0,039$ ) и уменьшении синдрома дисхолии у  $27,9 \pm 4,5\%$  по сравнению с  $9,5 \pm 3,9\%$  ( $p = 0,03$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для раннего прогнозирования неонатальной желтухи рекомендуется использовать разработанную нами многофакторную модель с подсчетом суммарного значения линейной прогностической функции, включающую сведения об акушерско-гинекологическом анамнезе, особенностях течения настоящей беременности и родов, состоянии новорожденного в раннем неонатальном периоде.

2. При суммарном значении линейной прогностической функции  $< 0$  вероятность неонатальной желтухи оценивается как низкая, рекомендуется стандартное наблюдение за новорожденным; при значении линейной прогностической функции  $> 0$  вероятность желтухи оценивается как высокая, рекомендуется динамическое наблюдение с контролем уровня билирубина, при необходимости назначается лечение.

3. С целью повышения эффективности традиционной медикаментозной терапии рекомендуется проводить комплексное лечение неонатальной желтухи с включением поляризованной некогерентной светотерапии, длиной волны 480-3400 нм, со степенью поляризации 95%, плотностью потока световой энергии 2,4 Дж/см<sup>2</sup>, удельной мощностью 40 мВт/см<sup>2</sup>, проводимой на область правого подреберья с расстояния 5 см, временем воздействия 2 минуты, курсом из 10 процедур.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Устинова, Г.Н. Эффективность применения поляризованного света в комплексном лечении неонатальных желтух/ Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Сб. мат.. III Всероссийского конгресса « Восстановительная медицина».- М.,2006. – С.97-98.
2. Устинова, Г.Н. Немедикаментозные методы лечения неонатальных желтух / Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Сб. матер. XI Всеросс. конгресса «Экология и здоровье человека».- Самара,2006.- С.276-277.
3. Устинова, Г.Н. Опыт использования поляризованного света в лечении гипербилирубинемий у новорожденных / Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Мат. VII Международной научно – практич. конференции «Здоровье и образование в XXI веке».- М., 2006г.- С.516-517.
4. Устинова, Г.Н. Эффективность лазеротерапии в комплексном лечении неонатальных желтух./ Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Российский журнал Гастроэнтерологии. –М., 2006. – Т. XVI, №5. - С.148.
5. Устинова, Г.Н. Поляризованная некогерентная светотерапия в комплексном лечении неонатальных желтух / Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Сб. мат. XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание « Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей».- М., 2007.– С. 342-343.
6. Устинова, Г.Н. Физические методы лечения неонатальных желтух./ Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров // Мат. Всероссийского съезда врачей восстановительной медицины «РеаСпоМед2007». -М., 2007. - С.285-286.
7. Устинова, Г.Н. Эффективность применения поляризованной некогерентной светотерапии в комплексном лечении затяжных неонатальных желтух/ Г.Н.Устинова, Н.Ф. Давыдкин, Д.В.Печкуров // Материалы Всероссийской конференции «Физиотерапия - актуальное направление современной медицины».- СПб, 2007.-С.304-306.
8. Устинова, Г.Н. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения неонатальных желтух/ Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Сб. тез. докладов научно-

- практической конференции «85 лет кафедре детских болезней». – Самара, 2007. – С.44-49.
9. Устинова, Г.Н. Анамнестические особенности новорожденных с различными вариантами гипербилирубинемий. / Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Окружной педиатрический форум «Здоровье детей - шаг в будущее». Нижний Новгород, 2007. – С.124-125.
  10. Устинова, Г.Н. Факторы риска неонатальных желтух. / Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Сб. мат. юбилейного XV Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2008. – С.375-376.
  11. Устинова, Г.Н. Комплексное лечение неонатальных желтух с применением некогерентной светотерапии / Г.Н.Устинова, Д.В.Печкуров, Н.Ф. Давыдкин // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, – М., 2009. - Т. XIX, №5. - С.127.
  12. Устинова, Г.Н. Применение некогерентного света в комплексном лечении неонатальных желтух / Г.Н.Устинова. // Научно-информационный межвузовский журнал «Аспирантский вестник Поволжья».- Самара, 2009. -№3-4. – С. 23-26.
  13. Захарова, Л.И. Глава «Дифференциальный диагноз и лечение неонатальных желтух»/ Л.И. Захарова, Г.Н. Устинова// В книге Амбулаторная неонатология. Достижения и повседневная практика/ Л.И. Захарова, Кольцова Н.С., Д.В.Печкуров.- Самара: ГОУ ВПО «Сам ГМУ», 2010.- С.163-165.
  14. Способ лечения неонатальных желтух / Давыдкин Н.Ф., Устинова Г.Н., Печкуров Д.В. // Патент РФ на изобретение № 2330694 от 10 августа 2008 г. Опубликовано 10.08.2008 Бюл.№22

## Список сокращений.

АРЖП	-	аномальное развитие желчного пузыря
БЛМР	-	бинарная логистическая модель регрессии
ГБ	-	гипербилирубинемия
ГБС	-	гепатобилиарная система
ДИ	-	доверительный интервал
ЗВУР	-	задержка внутриутробного развития плода
РЛС	-	регистр лекарственных средств России
ОШ	-	отношение шансов
МКБ	-	международная классификация болезней X пересмотра
НЖ	-	неонатальная желтуха
ПАП	-	показатель абсолютной пользы
ПОП	-	показатель относительной пользы
ПП ЦНС	-	перинатальная патология центральной нервной системы
СБ	-	свободный билирубин
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ЧБИ	-	частота благоприятных исходов
ЧНБЛ	-	число больных, которых необходимо лечить
ХПН	-	хроническая плацентарная недостаточность

Устинова Галина Николаевна

**«ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПОЛЯРИЗОВАННОЙ НЕКОГЕРЕНТНОЙ СВЕТОТЕРАПИИ»**

14.01.08 - Педиатрия

14.03.11 - Восстановительная медицина,  
спортивная медицина, лечебная физкультура,  
курортология и физиотерапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать: 7.05.2010 г.

Формат: 60x84 1/16. Бумага офсетная.

Печать оперативная. Объем: 1,57 усл.печ.л.

Тираж: 100 экз. Заказ № 155

Отпечатано в типографии ООО «Издательство СНЦ»  
443001, Самара, Студенческий пер., 3а  
тел.: (846) 242-37-07