

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-008.14-053.2-08

ЛЕМЕШКО
Юлия Ивановна

**ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ СЛУХА
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2021

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель:

Устинович Юрий Анатольевич,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой неонатологии
государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Официальные оппоненты:

Лысенко Ирина Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Прилуцкая Вероника Анатольевна,
кандидат медицинских наук, доцент 1-й
кафедры детских болезней учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 29 сентября 2021 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон: 302 16 21; e-mail: uchsovets@bsmu.by.

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

Автореферат разослан _____ августа 2021 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения слуха у детей представляют собой одну из важных проблем не только оториноларингологии, но и педиатрии, поскольку являются причиной инвалидности и нарушения социальной адаптации. Отечественные и зарубежные исследования показывают значительный рост числа детей с генетическим и врожденным механизмами развития нейросенсорной тугоухости и незначительное снижение частоты приобретенной нейросенсорной тугоухости [Е. П. Меркулова, 2011; О. Г. Хоров, 2012; Н. А. Арефьева, 2014]. По данным ВОЗ, на 1000 новорожденных без нарушений слуха приходится 1 ребенок с выраженной степенью тугоухости, а патология слуха легкой и средней степени имеется у 1-2% новорожденных [М. Е. Загорянская, 2011; О. Г. Хоров, 2012; С. С. Чибисова, 2018].

Перед врачами-неонатологами и врачами-педиатрами стоит задача раннего выявления нарушений слуха у детей для предотвращения формирования нарушений речи и социальной дезадаптации. Для этого используются аудиологические скрининговые методы исследования, с помощью которых возможно выявление детей с риском развития дисфункции звукового анализатора [Р. Watkin, 2012; Г. А. Таварткиладзе, 2016]. Несмотря на внедрение скрининговых методов, диагноз нейросенсорной тугоухости в Республике Беларусь выставляется в 2 года и 6 месяцев, в Германии – в 1 год и 3 месяца жизни. Во всем мире стремятся выявить нарушения слуха к 3 месяцам жизни для своевременной их коррекции [А. М. Левая-Смоляк, 2011; Е. П. Меркулова, 2011].

Причины, вызывающие нарушения слуха, могут влиять на различных этапах развития ребенка [Т. В. Пальчун, 2016; Т. Ю. Владимирова, 2017]. Роль влияния сочетаний перинатальных факторов риска, времени и степени выраженности их воздействия на звуковой анализатор недостаточно изучена [Н.-G. Voeninghaus, 2012; Г. А. Таварткиладзе, 2016; С. С. Чибисова, 2018]. Уменьшить патологические последствия действия перинатальных факторов риска нарушений слуха позволяет своевременная диагностика и лечение их в неонатальном периоде. Среди таких факторов значительная роль отводится неонатальной гипербилирубинемии, которая оказывает повреждающее действие как на периферический, так и на центральный отдел звукового анализатора [R. T. Heimler, 2010; G. B. Merenstein, 2015; Т. Ю. Владимирова, 2017; Н. К. Коробач, 2017]. Риск развития слуховых нарушений связан с непрямой гипербилирубинемией, данных о допустимом уровне которой у доношенных новорожденных детей недостаточно.

Данная работа направлена на повышение эффективности медицинской помощи доношенным новорожденным детям путем усовершенствования

оценки перинатальных факторов риска, установления значимости их сочетания, степени выраженности и времени воздействия на звуковой анализатор. Исследование направлено на определение уровня билирубинемии у доношенных новорожденных, который в сочетании с другими факторами риска будет требовать лечения и аудиологического наблюдения для уменьшения вероятности инвалидизирующих последствий аудиосенсорной дисфункции у детей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению научно-технической деятельности Республики Беларусь на 2016-2020 годы (Указ Президента Республики Беларусь № 166 от 22 апреля 2015 года), приоритетному направлению научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 190 от 12 марта 2015 года) – охрана здоровья матери и ребенка.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, проведенной на кафедре неонатологии учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», по теме: «Превентивная терапия перинатальных факторов риска тугоухости у детей», утвержденной Государственным Центром регистрации НИР и ОКР, 2016-2018 гг., № госрегистрации 20163395 от 08.09.2016.

Цель исследования: повышение эффективности выявления нарушений слуха у доношенных новорожденных путем усовершенствования оценки педиатрических (перинатальных) факторов риска и тактики ведения доношенных новорожденных детей с факторами риска данных нарушений.

Задачи исследования:

1. Провести анализ перинатальных факторов риска нарушений слуха у доношенных новорожденных детей и установить их значимость в непрохождении неонатального аудиологического скрининга.

2. Выявить значение комплексного влияния перинатальных факторов риска на отрицательный результат неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных детей.

3. Определить уровень неонатальной гипербилирубинемии, который в комплексе с другими факторами риска будет требовать лечения, для снижения вероятности непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных детей.

4. Разработать научно обоснованный метод медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных детей.

Объектом исследования послужили 206 доношенных новорожденных детей, находившихся в отделении для новорожденных учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области».

Предметом исследования явились перинатальные факторы риска нарушений слуха, особенности клинического статуса пациентов, динамика лабораторных показателей в неонатальном периоде, данные инструментальных методов обследования.

Научная новизна

Впервые на основании комплексного анализа перинатальных факторов риска нарушений слуха у доношенных новорожденных детей (анамнез матерей, сведения о течении беременности и родов, раннего неонатального периода) установлены наиболее значимые перинатальные факторы риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга.

Впервые установлена роль комплекса факторов риска (инфекция перинатального периода неуточненная, гипербилирубинемия, родоразрешение путем операции кесарева сечения, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности) в непрохождении неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных и определен уровень билирубинемии, требующий лечения и динамического аудиологического наблюдения для предотвращения развития нарушений слуха у доношенных новорожденных детей.

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику учреждений здравоохранения и образовательный процесс учреждений образования Республики Беларусь научно обоснованный метод медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Перинатальными факторами риска отрицательного результата неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных детей являются: срок гестации новорожденного менее 276 дней, масса тела при рождении менее 3320 граммов, повышенный уровень общего сывороточного билирубина на 5-е сутки, гипопроотеинемия в пуповинной крови, повышение билирубин-альбуминового соотношения в сыворотке крови, наличие инфекции перинатального периода неуточненной, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения.

2. Вероятность непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных детей возрастает до 80% при воздействии комплекса факторов: инфекция перинатального периода неуточненная, уровень общего билирубина в сыворотке венозной крови более

212,6 мкмоль/л, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения.

3. При уровне билирубина в сыворотке крови более 175,9 мкмоль/л на 5-е сутки жизни у доношенных новорожденных детей в сочетании с установленными факторами риска необходимо проводить лечение гипербилирубинемии с целью недопущения роста данного показателя выше 212,6 мкмоль/л для снижения вероятности непрохождения неонатального аудиологического скрининга.

4. Метод медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных повышает эффективность выявления, оценки перинатальных факторов риска слуховой дисфункции и аудиологического наблюдения за доношенными новорожденными с установленным комплексом факторов риска.

Личный вклад соискателя ученой степени

Настоящая работа представляет собой самостоятельное научное исследование, выполнена соискателем на базе учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». Автором совместно с научным руководителем определены цель и задачи, объем исследования, разработаны его этапы и направления. Соискателем лично проведено клиническое, лабораторное обследование 206 доношенных новорожденных. Инфузионное, посиндромное лечение, фототерапия, а также исследование слуховой функции проводились лично или при непосредственном личном участии автора. Участие других специалистов в обследовании пациентов при выполнении диссертационного исследования отражено в совместных публикациях.

Соискателем изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертационной работы, самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по изучаемой проблеме. На основании клинико-анамнестического материала автором создан компьютерный массив данных пациентов на бумажных и электронных носителях. Самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы.

Соискателем осуществлено внедрение разработанного научно обоснованного метода в практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь, оформление печатных работ, выступление с научными докладами и изложение материала в виде диссертационной работы.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в научных публикациях.

Автору принадлежат теоретические и практические результаты, которые представлены в виде статей в рецензируемых журналах [1-6], публикаций в сборниках материалов съездов [7], тезисов докладов [8-10], актов

о практическом использовании результатов исследования, рукописи диссертации и автореферата. Алгоритм медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных детей представлен в статье [5], инструкции по применению [11] и рационализаторском предложении. Личный вклад соискателя в подготовку докладов и публикаций составил до 80%. Участие специалистов в исследовании отражено в совместных публикациях. Написание текста и автореферата диссертации выполнены соискателем лично.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях кафедры неонатологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», республиканском научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы современной педиатрии» (Минск, 2011); городском научно-практическом семинаре с международным участием «Современные технологии реанимации и выхаживания новорожденных» (Минск, 2011); 9-м съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2012); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Международные юбилейные чтения, посвященные 90-летию основателя медико-генетической службы Республики Беларусь доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента НАН Беларуси, АМН СССР и РАН, заслуженного деятеля наук Г. И. Лазюка» (Минск, 2017); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Патология перинатального периода и профилактика ее реализации» (Минск, 2017); 10-м съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017); междисциплинарном областном научно-практическом семинаре «Стратегия и тактика ведения ребенка раннего возраста на стационарном и амбулаторном этапе» (Минск, 2018); областном обучающем семинаре в режиме видеоконференции для врачей-неонатологов, детских анестезиологов-реаниматологов, педиатров «Перинатальные факторы риска тугоухости у детей» (Минск, 2018); областном научно-практическом семинаре-тренинге «Первичная реанимация новорожденных» (Минск, 2018); областном научно-практическом семинаре «Актуальные аспекты онкогематологии в педиатрической практике» (Минск, 2018); 10-м съезде педиатров и 1-м Перинатальном конгрессе Республики Беларусь (Минск, 2018); 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Paris, 2018); областном обучающем семинаре в режиме видеоконференции для врачей-неонатологов, детских анестезиологов-реаниматологов, педиатров «Современные подходы к ведению неонатальных желтух у новорожденных» (Минск, 2019); 9-й республиканской конференции с международным участием «Современные перинатальные

медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2019); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты амбулаторной педиатрии», посвященной памяти профессора В. Ф. Жерносека (Минск, 2019); обучающем семинаре для врачей-интернов «Перинатальные инфекции. Внутриутробные инфекции и их формы» (Минск, 2020); семинаре для врачей-интернов «Желтухи неонатального периода. Гипербилирубинемия. Диагностика. Лечение. Факторы риска тугоухости. Неонатальный холестаз» (Минск, 2020).

Результаты настоящей работы внедрены в практическое здравоохранение учреждений родовспомогательного и педиатрического профилей I-IV уровней оказания медицинской помощи и учебно-методическую работу государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Всего получено 12 актов внедрения. Оформлены, утверждены и внедрены в практическое здравоохранение и образовательный процесс 1 инструкция по применению (учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», учреждение здравоохранения «Городской клинический родильный дом № 2» г. Минска, учреждение здравоохранения «1-я городской клиническая больница» г. Минска, учреждение здравоохранения «Могилевская областная детская больница», учреждение здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница») и 1 рационализаторское предложение (учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» и государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах (2 единолично) объемом 4,2 авторских листа, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь; 1 публикация в сборнике материалов съезда объемом 0,2 авторских листа; 3 публикации в сборниках тезисов съездов объемом 0,4 авторских листа, 1 инструкция по применению объемом 0,2 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения, библиографического списка и приложений. Структура построения работы обусловлена целью и задачами исследования.

Полный объем диссертации составляет 118 страниц. В ней содержатся 26 таблиц и 14 рисунков на 31 странице, 17 приложений на 18 страницах. Библиографический список, размещенный на 14 страницах, включает

155 наименований использованных источников (из них 99 – русскоязычных, 56 – иностранных) и 11 наименований публикаций соискателя, изложенных на 3 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Дизайн исследования: когортное продольное ретро- и проспективное сравнительное клиническое исследование.

Исследование проводили на базе отделения для новорожденных учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». В исследовании участвовали 206 доношенных новорожденных. Сформированы 2 группы: основная группа (n=85) – доношенные новорожденные с результатом проведенной отоакустической эмиссии «Не прошел»; группа контроля (n=121) – доношенные новорожденные с результатом проведенной отоакустической эмиссии «Прошел». Исследуемые группы были сопоставимыми по факторам риска нарушений слуха, клиническим показателям, диагнозу.

Критерии включения пациентов в исследование: доношенные новорожденные со сроком гестации от 259 до 294 дней (37-42 недели) включительно; ранний неонатальный период; неконъюгированная гипербилирубинемия с клиническими проявлениями в виде желтухи (рубрики R55-57 МКБ-10); возможность проведения клинических и лабораторных исследований в рамках поставленных задач (наличие письменного информированного согласия законного представителя ребенка).

Критерии исключения пациентов из исследования: недоношенные новорожденные; доношенные новорожденные с неисследованной слуховой функцией; поздний неонатальный период; дети с гипербилирубинемией, вызванной повышением уровня конъюгированного билирубина; новорожденные с гипербилирубинемией, обусловленной гемолитической болезнью; новорожденные с отитами; новорожденные с внутричерепными травмами, с врожденными пороками развития.

Во всех группах ретроспективно был проведен анализ данных течения беременности и родоразрешения матерей обследованных детей, а также проспективно произведена оценка соматического и неврологического статусов доношенных новорожденных, выполнено лабораторное обследование капиллярной и венозной крови, исследована слуховая функция путем проведения транзиторной задержанной вызванной отоакустической эмиссии.

В исследовании использовались инструментальные методы диагностики: исследование слуховой функции методом регистрации и анализа транзиторной

задержанной вызванной отоакустической эмиссии с использованием прибора «GSI AUDIOSCREENER™» (США); ультразвуковое исследование головного мозга, доплерография кровотока в сосудах головного мозга с использованием аппарата «TOSHIBA VIAMO SSA-640A» (Япония).

Статистическая обработка результатов произведена с использованием программы R-system V. 4.0.2 (лицензия GNU GPL 2). Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого использовался тест Shapiro–Wilk, анализ гистограмм, квантильных графиков. Оценку различий разброса значений для параметров с нормальным распределением выполняли с использованием теста Bartlett. При отличии распределения от нормального изучали возможность нормализации данных с использованием логарифмирования с последующей проверкой преобразованных данных на соответствие нормальному закону распределения. При соответствии распределения количественного параметра распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Количественные данные с распределением, отличным от нормального, представлялись в виде медианы, и квартилей Me (Q25; Q75). Распределение качественных параметров представлялось в виде частотных распределений (удельный вес категории параметра и/или абсолютное количество наблюдений). При сравнении количественных параметров, имеющих нормальное распределение, использовали 2-сторонний тест Стьюдента. Для сравнения 3 и более групп использовали тест Kruskal–Wallis с последующим post hoc тестом Kruskal для множественных сравнений. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде k таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Cochran–Mantel–Haenszel. При сравнении порядковых данных использовался линейно-линейный ассоциативный тест. Для определения порога значений количественного параметра, позволяющего разделить выборку на 2 подгруппы в зависимости от ожидаемого исхода, использовали ROC-анализ. Результаты представлялись графически и в виде численных расчетов. Значимость определялась на основании оценок доверительного интервала (ДИ), точности, чувствительности и специфичности при таком разделении. Если оцененный уровень значимости p был менее 0,05, считали, что такие отличия являлись статистически значимыми – при статистическом выводе ошибка ложноположительного результата не превышает 5% (α (ошибка первого рода) = 0,05). В противном случае принимали решение об отсутствии статистически значимых различий. Оценка влияния комплекса потенциальных факторов риска проводилась с помощью регрессионного и стратифицированного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Результаты собственных исследований

Оценка значимости перинатальных факторов риска нарушений слуха

Анализ течения беременности у матерей новорожденных обследованных групп не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Статистически значимые различия были получены при межгрупповом сравнении возраста матерей обследованных детей. В основной группе возраст матерей составил $29,95 \pm 5,70$ лет, что статистически значимо превышает соответствующий показатель в контрольной группе – $27,14 \pm 4,94$ лет ($p_{\text{Welch}} = 0,0003$).

Исследованные группы статистически значимо отличались по сроку гестации на момент родов, который составил в основной группе 276 (266; 280) дней, в группе контроля – 278 (273; 283) дней соответственно ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,0037$).

Для детей основной группы характерен более высокий паритет беременности матерей по сравнению с контрольной группой (52 (61,2%) и 63 (52,1%) новорожденных соответственно), что имело статистическую значимость при межгрупповом сравнении ($p_{\text{ЛЛА-меч}} = 0,0224$).

Группы не отличались по использованию лекарственных средств для обезболивания родов и родостимуляции ($p > 0,05$).

При межгрупповом сравнении не установлено статистически значимых различий между детьми обследуемых групп по способу родоразрешения матерей ($p_{\text{Cochran-Mantel-Haenszel}} = 0,1392$). 63 новорожденных (74,1%) основной группы родились через естественные родовые пути, 22 ребенка (25,9%) – путем операции кесарева сечения. В контрольной группе эти показатели распределились соответственно 100 (82,6%) и 21 (17,4%) новорожденных. Однако в случае родоразрешения женщины путем операции кесарева сечения была установлена статистически значимая связь с непрохождением неонатального аудиологического скрининга ($p_{\text{ЛЛА-меч}} = 0,00782$).

Антропометрические данные новорожденных детей оценивались с помощью перцентильных графиков (INTERGROWTH-21st). Масса тела при рождении у детей основной группы составила 3327 ± 499 граммов, рост при рождении составил 53 (50; 55) см, что было статистически значимо ниже данных показателей у новорожденных контрольной группы – 3488 ± 431 грамм и 54 (52; 55) см соответственно ($p_{\text{Welch}} = 0,0167$ и $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,0244$ соответственно). Окружности головы и груди у новорожденных обеих групп не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). При межгрупповом анализе половой структуры новорожденных не получили статистически значимых различий ($p_{\text{ЛЛА-тест}} = 0,0675$).

У новорожденных основной группы уровень общего сывороточного билирубина на 5-е сутки жизни был статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,00001$). Полученные данные свидетельствуют о прямой статистически значимой связи между уровнем

общего билирубина в сыворотке крови на 5-е сутки жизни и непрохождением неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных детей (таблица 1).

Таблица 1. – Уровень общего билирубина в сыворотке крови обследованных детей, определенного на 5-е сутки жизни

| Группы | Уровень общего билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л | | | | |
|-------------|---|-------|---------|-------|----------|
| | Минимум | Q25 | Медиана | Q75 | Максимум |
| Основная | 57,5 | 210,8 | 228,9 | 257,5 | 352,0 |
| Контрольная | 130,9 | 184,4 | 197,4 | 209,7 | 330,2 |

Среди факторов, способствующих повышению уровня билирубина в сыворотке крови, статистически значимыми являются гипопротеинемия в пуповинной крови ($54,22 \pm 5,95$ г/л в основной группе и $57,54 \pm 5,73$ г/л в контрольной, $p_{Welch}=0,0195$) и более высокое билирубин-альбуминовое соотношение в сыворотке крови (3,6 (3,2; 4,1) в основной группе и 3,1 (2,8; 3,4) в контрольной, $p_{Kruskal-Wallis}=0,0001$). Анализ уровня мочевины и С-реактивного протеина в сыворотке пуповинной крови и крови, взятой на 5-е сутки жизни, статистически значимых различий не выявил ($p>0,05$). По уровню гликемии статистически значимых различий не было ($p_{Kruskal-Wallis}=0,6903$).

Анализ общего анализа крови (ОАК) в динамике раннего неонатального периода показал статистически значимые различия по уровню лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов (PLT) в первые сутки жизни (WBC, $*10^9/\text{л}$ – $22,31 \pm 7,91$ в основной группе, $37,03 \pm 7,96$ – в контрольной, $p_{Welch}=0,0165$; PLT, $*10^9/\text{л}$ – $248,80 \pm 69,37$ в основной группе, $269,82 \pm 63,57$ – в контрольной, $p_{Welch}=0,0281$). Анализ лейкоцитарной формулы показал статистически значимые различия по уровню сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов в ОАК, взятом в первые сутки жизни (лейкоциты сегментоядерные, $*10^9/\text{л}$ – 13,16 (11,82; 14,06) в основной группе, 22,59 (20,37; 24,07) – в контрольной, $p_{Kruskal-Wallis}=0,0493$; лимфоциты, $*10^9/\text{л}$ – 4,91 (4,24; 6,25) в основной группе и 7,41 (5,92; 9,26) в контрольной; $p_{Kruskal-Wallis}=0,0009$).

Реализация внутриутробного инфицирования в виде инфекции перинатального периода неуточненной встречалась в основной группе у 20 (23,5%) новорожденных, в контрольной группе – у 15 (12,4%) детей. При межгрупповом сравнении установлено статистически значимое различие по наличию реализации внутриутробного инфицирования ($p_{Cochran-Mantel-Haenszel}=0,0362$).

При межгрупповом сравнении влияния перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) на непрохождение неонатального аудиологического скрининга статистически значимых различий не выявлено ($p_{Cochran-Mantel-Haenszel}=0,1197$). Но установлено, что перинатальное поражение ЦНС в виде транзиторной неврологической дисфункции у детей основной

группы встречалось в 1,9 раза чаще, чем в контрольной группе (14,1% и 7,4% соответственно). На нейросонограмме у новорожденных детей, имеющих нарушение церебрального статуса, определялось повышение эхогенности тканей головного мозга различной локализации. Изменения индекса резистентности и скорости кровотока в вене Галена при межгрупповом сравнении статистически значимых различий не показали ($p_{Kruskal-Wallis}=0,9459$ и $p_{Welch}=0,1516$ соответственно).

Данные многомерного регрессионного анализа факторов риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга

Для определения порогового уровня общего билирубина в сыворотке крови, который позволит статистически значимо отнести доношенного новорожденного к группе риска нарушения слуха, был проведен ROC-анализ (рисунок 1). По данным ROC-анализа было определено, что пороговое значение уровня общего сывороточного билирубина, способствующего непрохождению неонатального аудиологического скрининга, составляет 212,6 мкмоль/л ($p=0,0002$) с площадью под характеристической кривой (AUC) 0,726 и лучшим соотношением чувствительности (Se) – 72,9%, специфичности (Sp) – 80,2%, прогностической ценности положительного результата (PV+) – 19,2%, прогностическая ценность отрицательного результата (PV–) – 27,9%.

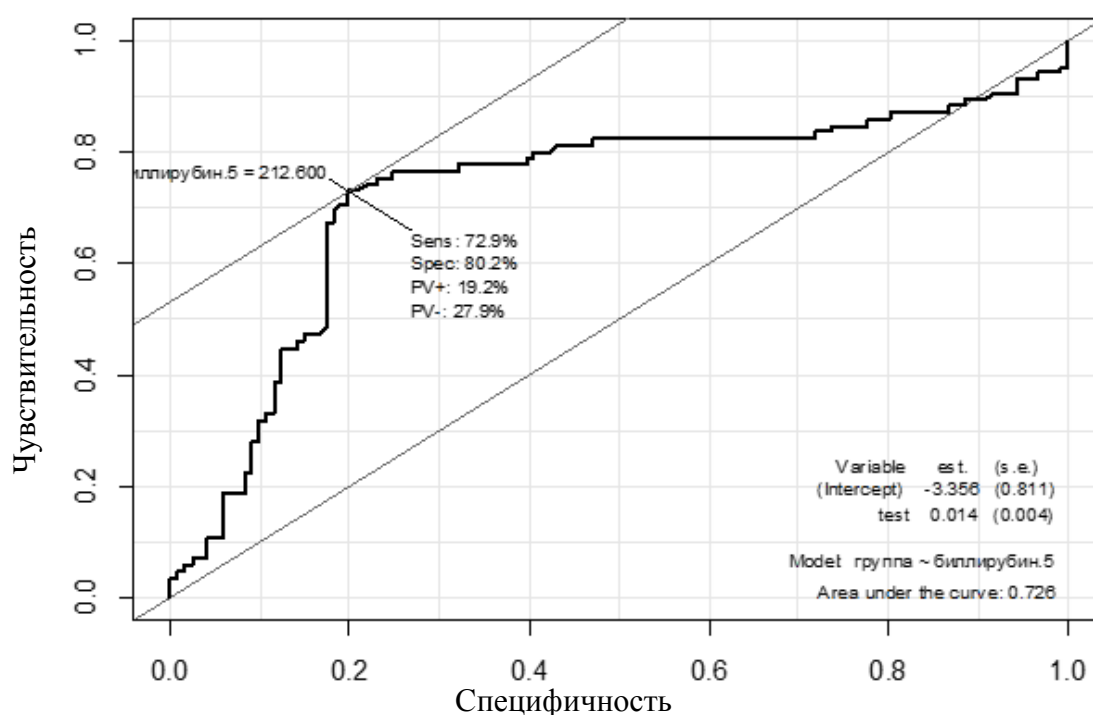


Рисунок 1. – Уровень билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови в связи с непрохождением неонатального аудиологического скрининга ($p=0,0002$)

Статистически значимые факторы риска такие, как срок гестации более 276 дней, масса тела при рождении менее 3320 граммов, уровень сывороточного билирубина более 212,6 мкмоль/л, гипопротеинемия в пуповинной крови,

повышенное билирубин-альбуминовое соотношение в сыворотке крови, инфекция перинатального периода неуточненная, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения были исследованы дихотомически для расчета оценки шансов (ОШ) непрохождения неонатального аудиологического скрининга. Было установлено, что статистически значимыми факторами риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных являются: инфекция перинатального периода неуточненная (ОШ 2,85, 95% ДИ (0,54; 0,79), уровень сывороточного билирубина 212,6 мкмоль/л на 5-е сутки жизни (ОШ 1,02, 95% ДИ (1,01; 1,03), возраст матери более 30 лет (ОШ 1,11, 95% ДИ (1,05; 1,17) и высокий паритет беременности (ОШ 2,93, 95% ДИ (1,16; 7,47), родоразрешение путем операции кесарева сечения (ОШ 2,81, 95% ДИ (1,33; 6,22).

Было установлено, что вероятность непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных возрастает до 80% при воздействии комплекса факторов: инфекция перинатального периода неуточненная, уровень общего билирубина в сыворотке венозной крови более 212,6 мкмоль/л, родоразрешение путем операции кесарева сечения с площадью под характеристической кривой (AUC) 0,757 и лучшим соотношением чувствительности (Se) – 61,2%, специфичности (Sp) – 81,2%, прогностической ценности положительного результата (PV+) – 40,5%, прогностической ценности отрицательного результата (PV–) – 17,8%. Полученные данные отражены на рисунке 2.

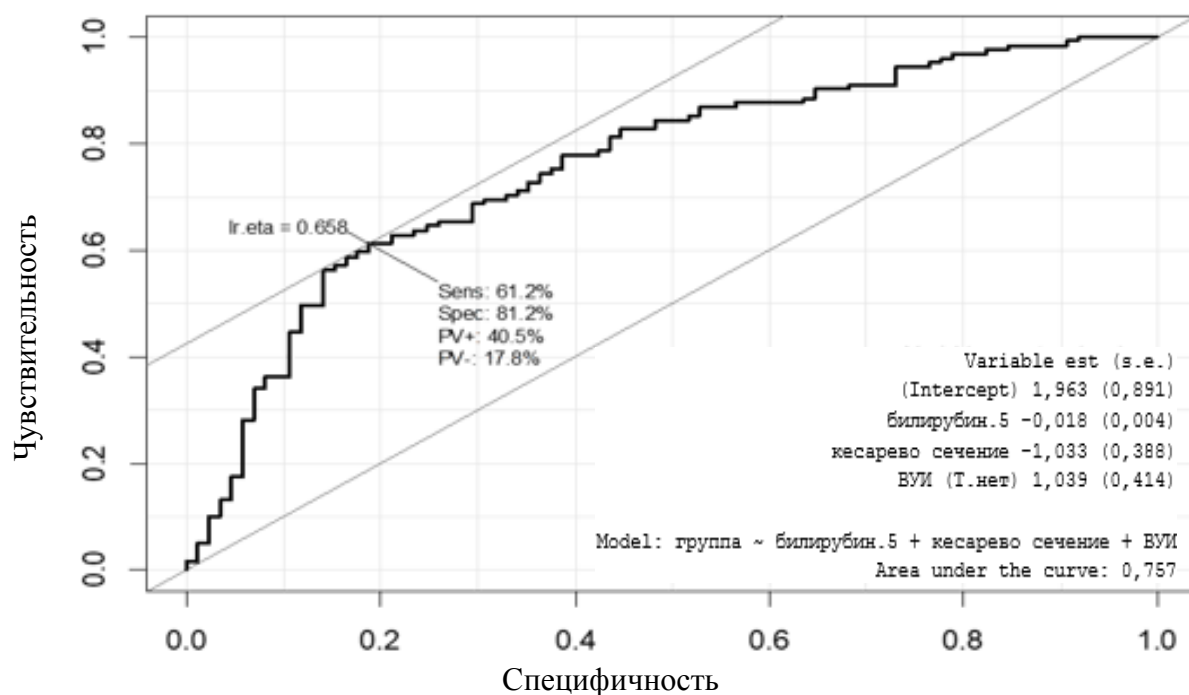


Рисунок 2. – Связь комплекса факторов риска (инфекция перинатального периода неуточненная, уровень сывороточного билирубина 212,6 мкмоль/л, родоразрешение путем операции кесарева сечения) с непрохождением неонатального аудиологического скрининга ($p < 0,05$)

Пороговый уровень неонатальной гипербилирубинемии, требующий лечения, для снижения вероятности непрохождения неонатального аудиологического скрининга

С использованием ROC-анализа были проанализированы уровни билирубина, которые в сочетании с установленным комплексом перинатальных факторов риска позволят определить вероятность нарушения слуха у доношенных новорожденных. Данные приведены на рисунке 3.

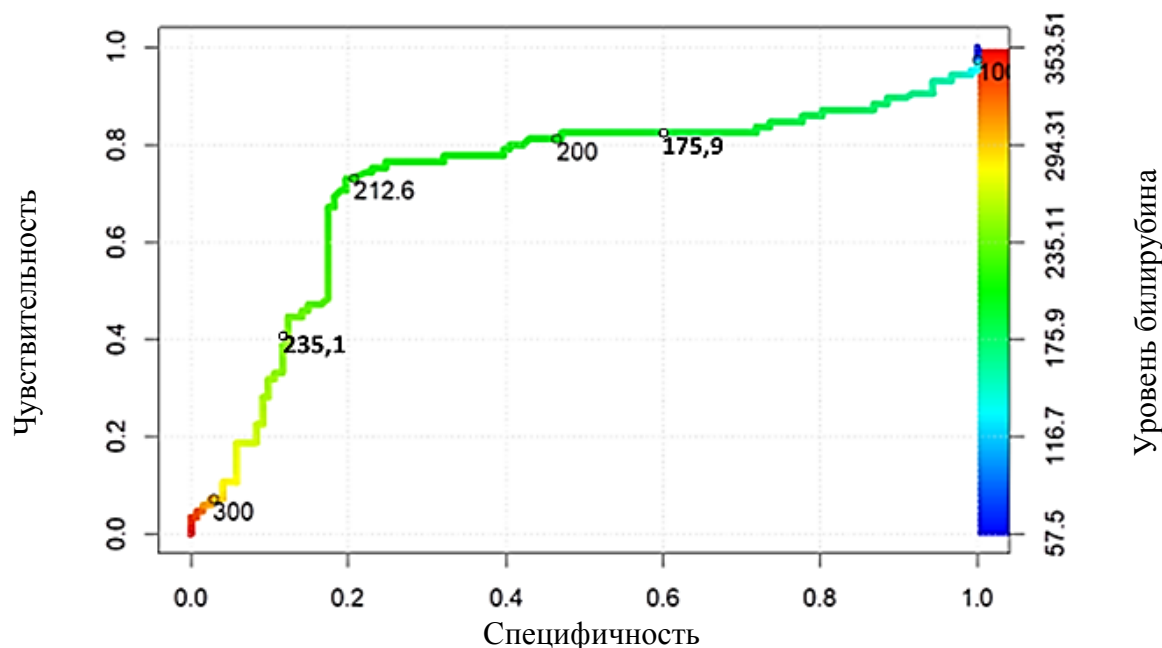


Рисунок 3. – Связь уровней гипербилирубинемии и вероятности непрохождения неонатального аудиологического скрининга

Уровень общего билирубина более 175,9 мкмоль/л в сочетании с установленным комплексом факторов сопровождается 40% вероятностью непрохождения неонатального аудиологического скрининга; при уровне билирубина более 212,6 мкмоль/л вероятность слуховых нарушений повышается до 80%; более 235,1 мкмоль/л – риск превышает 80%. Порогом 50%-й вероятности непрохождения неонатального аудиологического скрининга является уровень билирубина 200 мкмоль/л. Таким образом, лечение гипербилирубинемии необходимо начинать при уровне билирубина **более 175,9 мкмоль/л** с целью недопущения роста показателя выше 212,6 мкмоль/л.

На основании полученных данных был разработан алгоритм медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных детей (рисунок 4).

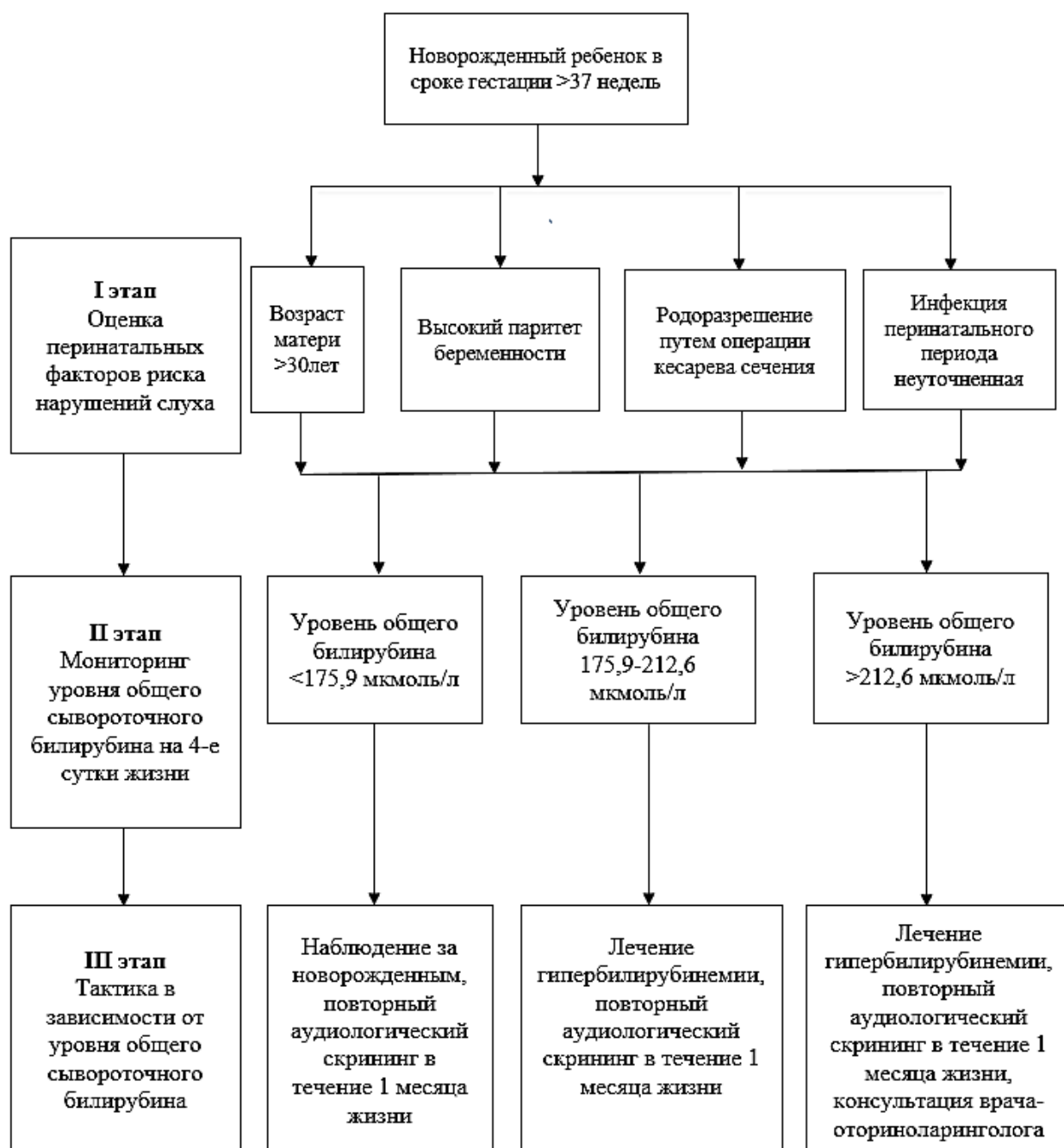


Рисунок 4. – Алгоритм медицинской профилактики нарушений слуха у новорожденных со сроком гестации 37 и более недель

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Для повышения эффективности выявления перинатальных факторов риска нарушений слуха у доношенных новорожденных детей необходимо использовать предполагаемые перинатальные факторы риска в диагностическом поиске, что позволит значительно снизить число пациентов, нуждающихся в проведении углубленного и достаточно трудоемкого обследования с использованием объективных методов исследования.

Проведенное исследование позволило получить результаты и научно обосновать метод медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных.

1. На основании сравнительного анализа факторов риска нарушений слуха у обследованных доношенных новорожденных установлена статистически значимая связь между непрохождением неонатального аудиологического скрининга со сроком гестации новорожденного менее 276 дней ($p_{Kruskal-Wallis}=0,0037$), массой тела при рождении менее 3320 граммов ($p_{Welch}=0,0167$), повышенным уровнем общего билирубина в сыворотке крови на 5-е сутки ($p_{Welch}=0,00001$), гипопроотеинемией в пуповинной крови ($p_{Welch}=0,0195$), более высоким билирубин-альбуминовым соотношением в сыворотке крови ($p_{Kruskal-Wallis}=0,0001$), наличием инфекции перинатального периода неуточненной ($p_{Cochran-Mantel-Haenszel}=0,0362$), возрастом матерей более 30 лет ($p_{Welch}=0,000302$) и высоким паритетом беременности ($p_{ЛЛА\text{ месм}}=0,0224$); родоразрешением путем операции кесарева сечения ($p_{Cochran-Mantel-Haenszel}=0,00782$) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

2. Статистически значимыми факторами риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных являются: инфекция перинатального периода неуточненная (ОШ 2,85, 95% ДИ (0,54; 0,79), уровень сывороточного билирубина 212,6 мкмоль/л (ОШ 1,02, 95% ДИ (1,01; 1,03), возраст матери более 30 лет (ОШ 1,11, 95% ДИ (1,05; 1,17) и высокий паритет беременности (ОШ 2,93, 95% ДИ (1,16; 7,47), родоразрешение путем операции кесарева сечения (ОШ 2,81, 95% ДИ (1,33; 6,22). Вероятность непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных возрастает до 80% при воздействии комплекса факторов риска: инфекция перинатального периода неуточненная, уровень общего билирубина в сыворотке венозной крови более 212,6 мкмоль/л на 5-е сутки жизни, родоразрешение путем операции кесарева сечения [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

3. Повышение уровня общего сывороточного билирубина в венозной крови у доношенных новорожденных более 175,9 мкмоль/л на 5-е сутки жизни в сочетании с установленным комплексом факторов риска сопровождается 40% вероятностью непрохождения неонатального аудиологического скрининга. Порогом 50%-й вероятности непрохождения неонатального аудиологического скрининга является уровень билирубина 200 мкмоль/л. При уровне общего сывороточного билирубина более 212,6 мкмоль/л этот риск составляет 80%. Лечение гипербилирубинемии в сочетании с установленным комплексом факторов риска нарушений слуха должно начинаться при уровне билирубина в сыворотке крови более 175,9 мкмоль/л с целью недопущения роста показателя выше 212,6 мкмоль/л [5].

4. Результаты проведенного исследования позволили разработать научно обоснованный и статистически доказанный метод медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных, позволяющий повысить эффективность выявления, оценки перинатальных факторов риска развития данных нарушений и аудиологического наблюдения за доношенными новорожденными [5, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Выявление перинатальных факторов, таких как инфекция перинатального периода неуточненная, повышенный уровень сывороточного билирубина, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения у доношенного новорожденного позволяет определить наличие риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга [1, 4, 6, 7, 8, 9, 10].

2. Доношенным новорожденным детям с установленным комплексом факторов риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга необходимо определение уровня общего билирубина в сыворотке крови на 4-е сутки жизни, не дожидаясь клинического появления желтухи [5, 11].

3. Доношенным новорожденным с установленным сочетанием факторов риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга (инфекция перинатального периода неуточненная, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения) при уровне общего билирубина в сыворотке крови более 175,9 мкмоль/л на 4-е сутки жизни целесообразно проводить лечение гипербилирубинемии с целью недопущения роста показателя выше 212,6 мкмоль/л [5, 11].

4. Доношенным новорожденным с установленным сочетанием факторов риска непрохождения неонатального аудиологического скрининга на амбулаторно-поликлиническом этапе необходимо динамическое наблюдение врача-педиатра участкового или врача общей практики, повторное проведение аудиологического скрининга в течение 1 месяца жизни и при наличии нарушения поведенческих реакций ребенка консультация врача-оториноларинголога [11].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Лемешко, Ю. И. Влияние внутриутробного инфицирования на нарушение слуха у новорожденных с гипербилирубинемией / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович // *ARS medica. Искусство медицины*. – 2013. – № 6 (76). – С. 90-94.
2. Лемешко, Ю. И. Неонатальные причины детской тугоухости / Ю. И. Лемешко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2013. – № 5 (29). – С. 81-87.
3. Лемешко, Ю. И. Перинатальное поражение центральной нервной системы у новорожденных с гипербилирубинемией как фактор риска нарушения слуха / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович // *ARS medica. Искусство медицины*. – 2013. – № 6 (76). – С. 86-89.
4. Лемешко, Ю. И. Сочетанное влияние гипербилирубинемии у новорожденных и возраста матери на функцию слуха у детей / Ю. И. Лемешко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 93-97.
5. Лемешко, Ю. И. Алгоритм комплексной медицинской профилактики нарушения слуха у новорожденных детей / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович, Г. А. Шишко, П. Л. Мосько // *Педиатрия. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 14-20.
6. Лемешко, Ю. И. Диагностическая значимость отдельных факторов риска и их сочетаний в развитии нарушений слуха у детей / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович // *Вестник ВГМУ*. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 53-58.

Материалы съездов

7. Лемешко, Ю. И. Роль некоторых факторов риска в развитии тугоухости у детей / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: материалы X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9-10 ноября мая 2017 г.* – 2017. – Т. 7. – № 5. – С. 1039-1041.

Тезисы докладов

8. Лемешко, Ю. И. Влияние сочетания гипербилирубинемии с видом анестезии при родоразрешении путем операции кесарево сечение на слуховую функцию у детей [Электронный ресурс] / Ю. И. Лемешко, И. С. Прудывус [тез. докл. X съезда педиатров и I Перинатальный конгресс Респ. Беларусь, Минск, 3-4 окт. 2018 г.]. – С. 92-93. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

9. Лемешко, Ю. И. Гипербилирубинемия как фактор риска тугоухости новорожденных / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5 (23). [тез. докл. IX съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 15-16 ноября 2012 г.]. – С. 530-533.

10. Лемешко, Ю. И. Перинатальные риски аудиологических проблем у новорожденных [Электронный ресурс] / Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович [тез. докл. X съезда педиатров и I Перинатальный конгресс Респ. Беларусь, Минск, 3-4 окт. 2018 г.]. – С. 91. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Инструкция по применению

11. Метод оценки развития нейросенсорной тугоухости у доношенных новорожденных с гипербилирубинемией: инструкция по применению № 016-0321: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31.03.2021 г. / ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УЗ «Клинический родильный дом Минской области»; сост. Ю. И. Лемешко, Ю. А. Устинович, Г.А. Шишко. – Минск, 2021. – 5 с.

Лямешка Юлія Іванаўна

**Педыятрычныя фактары рызыкі і медыцынская прафілактыка
парушэнняў слыху ў даношаных нованароджаных**

Ключавыя словы: парушэнні слыху, даношаныя нованароджаныя, перынатальныя фактары рызыкі, гіпербілірубінэмія.

Мэта працы: павышэнне эфектыўнасці выяўлення парушэнняў слыху ў даношаных нованароджаных шляхам удасканалення ацэнкі педыятрычных (перынатальных) фактараў рызыкі і тактыкі вядзення даношаных нованароджаных дзяцей з фактарамі рызыкі дадзеных парушэнняў.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню вызначаны найбольш значныя перынатальныя фактары рызыкі парушэнняў слыху ў даношаных нованароджаных дзяцей – тэрмін гестацыі менш за 276 дзен; вага цела пры нараджэнні менш за 3320 грамаў; павышаны ўзровень сываратачнага білірубіну; гіпапратэінэмія ў пупавіннай крыві; больш высокія білірубін-альбумінавыя суадносіны ў сываратцы крыві; наяўнасць інфекцыі перынатальнага перыяду неўдакладненай; узрост жанчын больш за 30 гадоў і высокі парытэт цяжарнасці; родаразрашэнне шляхам аперацыі кесарава сячэння.

Выяўлена, што верагоднасць непраходжання аўдыялагічнага скрынінгу ў даношаных нованароджаных дзяцей узростае да 80% пры ўздзеянні комплексу фактараў: інфекцыя перынатальнага перыяду неўдакладненая, узровень агульнага білірубіну ў сываратцы вянознай крыві больш за 212,6 мкмоль/л, узрост маці больш за 30 гадоў і высокі парытэт цяжарнасці, родаразрашэнне шляхам аперацыі кесарава сячэння.

Упершыню распрацаваны і ўкаранёны ў клінічную практыку ўстаноў аховы здароўя і адукацыйны працэс устаноў адукацыі Рэспублікі Беларусь навукова абгрунтаваны метады медыцынскай прафілактыкі парушэнняў слыху ў даношаных нованароджаных дзяцей.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у неанаталогіі для медыцынскай прафілактыкі парушэнняў слыху ў даношаных нованароджаных.

Галіна прымянення: неанаталогія, педыятрыя, отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ**Лемешко Юлия Ивановна****Педиатрические факторы риска и медицинская профилактика нарушений слуха у доношенных новорожденных**

Ключевые слова: нарушения слуха, доношенные новорожденные, перинатальные факторы риска, гипербилирубинемия.

Цель работы: повышение эффективности выявления нарушений слуха у доношенных новорожденных путем усовершенствования оценки педиатрических (перинатальных) факторов риска и тактики ведения доношенных новорожденных детей с факторами риска данных нарушений.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые выявлены наиболее значимые факторы риска нарушений слуха у доношенных новорожденных детей – срок гестации менее 276 дней; масса тела при рождении менее 3320 граммов; повышенный уровень сывороточного билирубина; гипопроотеинемия в пуповинной крови; более высокое билирубин-альбуминовое соотношение в сыворотке крови; наличие инфекции перинатального периода неуточненной; возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности; родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Выявлено, что вероятность непрохождения аудиологического скрининга у доношенных новорожденных детей возрастает до 80% при воздействии комплекса факторов: инфекция перинатального периода неуточненная, уровень общего билирубина в сыворотке венозной крови более 212,6 мкмоль/л, возраст матери более 30 лет и высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику учреждений здравоохранения и образовательный процесс учреждений образования Республики Беларусь научно обоснованный метод медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных детей.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуется использовать в неонатологии для медицинской профилактики нарушений слуха у доношенных новорожденных.

Область применения: неонатология, педиатрия, оториноларингология.

SUMMARY

Yulia I. Lemeshko

Pediatric risk factors and medical prevention of hearing impairments in full-term newborn

Keywords: hearing impairments, full-term newborn, perinatal risk factors, hyperbilirubinemia.

Purpose of research: improving the efficiency of detecting hearing impairments in term infants by improving the assessment of pediatric (perinatal) risk factors and management tactics for full-term newborn with risk factors for this hearing impairments.

Methods of research: clinical, instrumental, laboratory, statistical.

Results of the research and their novelty. For the first time, the most significant risk factors for hearing impairments in full-term newborns have been identified – gestation period less than 276 days; birth weight less than 3320 grams; elevated serum bilirubin levels; hypoproteinemia in the umbilical cord blood; higher bilirubin-albumin ratio in blood serum; presence of an unspecified perinatal infection; the mother's age is over 30 years and the high parity of pregnancy; delivery by caesarean section.

It was revealed that the probability of failure of audiological screening in full-term newborns increases to 80% when exposed to a complex of factors: an unspecified infection of the perinatal period, the level of total bilirubin in the serum of venous blood is more than 212.6 $\mu\text{mol/l}$, the mother's age is over 30 years and high parity of pregnancy, delivery by caesarean section.

For the first time, a scientifically grounded method of medical prevention of hearing impairments in full-term newborns has been developed and introduced into the clinical practice of healthcare institutions and the educational process of educational institutions of the Republic of Belarus.

Recommendations for use: the obtained results are recommended for use in neonatology for medical prevention of hearing impairments in full-term newborn.

Application area: neonatology, pediatrics, otorhinolaryngology.

Подписано в печать 12.07.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,26. Тираж 60 экз. Заказ 359.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.