

Получена: 13 января 2020 / Принята: 16 марта 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.014

УДК 616.36-008.51-072-053.31(574-25)

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

**Жаннат В. Ракишева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

**Ержан Б. Сералин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Казахский медицинский университет непрерывного образования,  
г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Детская городская клиническая инфекционная больница,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Распространенность и этиологические факторы затяжной неонатальной желтухи зависят от многих причин: социально-экономическое положение страны, национальная и половая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, экология итд. Затяжная неонатальная желтуха мультифакторное пограничное состояние с неблагоприятным прогнозом при отягощенном анамнезе, дети с данным заболеванием нуждаются в динамическом наблюдении педиатра и узких специалистов.

**Цель:** Изучить клинический портрет пациента с затяжной желтухой неонатального периода на примере Детской Городской Клинической Инфекционной Больницы г. Алматы (ДГКИБ).

**Материалы и методы исследования:** Представлен результат когортного ретроспективного анализа 405 историй болезни детей первого года жизни, находившихся на стационарном лечении в Детской Городской Клинической Инфекционной Больнице с января по декабрь 2018 года с диагнозом «Неонатальная желтуха». Критериями включения были: доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка старше 14 дней жизни и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л. Критериями исключения были: недоношенность, возраст до 14 дней жизни, сельский житель и уровень общего билирубина < 85 мкмоль/л. Были изучены данные анамнеза: пол, национальность, возраст на момент госпитализации, течение беременности и родов, семейный анамнез, уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) на момент госпитализации, фракции общего билирубина сыворотки, биохимические маркеры синдрома цитолиза, результаты нейросонографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости, заключение невролога. Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики с последующим установлением критериев отношения правдоподобия и критерия Манна-Уитни, результаты считались статистически значимыми при  $p=0,045$   $p<0,05$  соответственно.

**Результаты:** Дети с затяжной неонатальной желтухой, родившиеся кесаревым сечением, чаще имеют патологические изменения органов брюшной полости по данным ультразвукового исследования (критерий отношения правдоподобия ( $p=0,017$ )). Средние значения уровня общего билирубина сыворотки (ОБС)  $215,1\pm 71,5$  мкмоль/л, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП)  $0,4\pm 0,9$  мкат/л, аланинаминотрансферазы (АлАТ)  $0,7\pm 2,6$  мкат/л, аспартатаминотрансферазы (АсАТ)  $0,6\pm 0,5$  мкат/л вызывают патологические изменения органов брюшной полости по данным ультразвукового исследования (критерий Манна-Уитни  $p<0,05$ ). Дети с затяжной неонатальной желтухой с диапазоном среднего значения общего билирубина сыворотки крови (ОБС)  $205,7\pm 82,0$  мкмоль/л чаще имеют патологические изменения головного мозга по данным нейросонографии (критерий Манна-Уитни  $p<0,05$ ).

**Выводы:** Клинический портрет ребенка с затяжной неонатальной желтухой, жителя г. Алматы, выглядит следующим образом: доношенный мальчик казахской национальности, достигший  $28,7\pm 10,2$  дней жизни, с дебютом заболевания с рождения, с ОБС  $177,2\pm 59,5$  мкмоль/л, преимущественно за счет непрямого билирубина, с уровнем АлАТ  $0,3\pm 0,9$  мкат/л, АсАт  $0,5\pm 0,3$  мкат/л, и тимоловой пробой  $1,7\pm 1,1$ ; чаще от 1 беременности и 1 родов (39% и 42% соответственно), с отягощенным антенатальным и интранатальным анамнезами (60,1% и 21,2% соответственно). Из факторов риска, приводящих к развитию патологических изменений в гепатобилиарной системе и головном мозге, можно отнести перенесенную внутриутробную гипоксию и проведение кесарево сечения. Недоступность дорогостоящих лабораторных и генетических исследований в общебольничной сети не позволяют верифицировать этиологию затяжных желтух. Дети с затяжной неонатальной желтухой требуют пристального внимания, как на уровне стационарной помощи, так и после выписки, особенно наблюдения невролога для ранней профилактики неблагоприятных исходов поражения центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** затяжная неонатальная желтуха, гипербилирубинемия, нейросонография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, доношенные.

Abstract

**CLINICAL PROFILE OF PATIENT WITH PROLONGED NEONATAL JAUNDICE RESIDING IN ALMATY****Zhannat V. Rakisheva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>**Erzhan B. Seralin<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> Children's City Clinical Infectious Diseases Hospital, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The prevalence and etiological factors of protracted neonatal jaundice depend on many reasons: the socio-economic situation of the country, national and gender, a burdened family history, ecology, etc. Prolonged neonatal jaundice is a multifactorial borderline disease with an unfavorable prognosis with a burdened history, children with this state need dynamic monitoring by a pediatrician and narrow specialists.

**Purpose:** To study the clinical portrait of a patient with chronic jaundice of the neonatal period using the example of the Children's City Clinical Infectious Diseases Hospital in Almaty city (CCCIDH).

**Materials and research methods:** The result of a cohort retrospective analysis of 405 case records of infants who were hospitalized in the Children's City Clinical Infectious Hospital from January to December 2018 with a diagnosis "Neonatal jaundice" is presented. The inclusion criteria were: full-term, residence in Almaty city, the age of the child over 14 days of life and the level of total serum bilirubin > 85  $\mu\text{mol/l}$ . The exclusion criteria were used prematurity, the age up to 14 days of life, rural residency and the level of total serum bilirubin < 85  $\mu\text{mol/l}$ . Medical history data were studied: gender, nationality, age at the time of hospitalization, pregnancy and childbirth, family history, level of total serum bilirubin (TSB) at the time of hospitalization, fractions of total serum bilirubin, biochemical markers of cytotoxicity syndrome, results of neurosonography and ultrasonic scanning of abdominal cavity organs, conclusion of a neurologist. Quantitative data were processed by the method of variation statistics followed by establishment of criteria for the likelihood ratio and the Mann-Whitney criterion. The results were considered statistically significant at  $p = 0.045$   $p < 0.05$ , respectively.

**Results:** Children with prolonged neonatal jaundice who was born by caesarean section often have abnormal abdominal cavity organs according to ultrasound data (likelihood ratio criterion ( $p = 0.017$ )). Average values of total serum bilirubin (TSB)  $215.1 \pm 71.5$   $\mu\text{mol/l}$ , gamma-glutamyltransferase (GGT)  $0.4 \pm 0.9$   $\mu\text{kat/l}$ , alanine aminotransferase (AAT)  $0.7 \pm 2.6$   $\mu\text{kat/l}$ , aspartate aminotransferase (AcAT)  $0.6 \pm 0.5$   $\mu\text{kat/l}$  cause pathological changes of abdominal cavity organs according to ultrasonic scanning (Mann-Whitney test,  $p < 0.05$ ). Children with prolonged neonatal jaundice with a range of mean total serum bilirubin (TSB) of  $205.7 \pm 82.0$   $\mu\text{mol/l}$  often have pathological changes in the brain according to neurosonography (Mann-Whitney test,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The clinical profile of a child with prolonged neonatal jaundice, a resident of Almaty city, is as follows: a full-term boy of Kazakh nationality who has reached  $28.7 \pm 10.2$  days of life, with a debut of the disease from birth, with TSB of  $177.2 \pm 59.5$   $\mu\text{mol/l}$ , mainly due to indirect bilirubin, with a level of AIAT  $0.3 \pm 0.9$   $\mu\text{kat/l}$ , AcAt  $0.5 \pm 0.3$   $\mu\text{kat/l}$ , and a thymol breakdown of  $1.7 \pm 1.1$ ; more often from 1 pregnancy and 1 birth (39% and 42%, respectively), with burdened antenatal and intrapartum anamnesis (60.1% and 21.2%, respectively). Of the risk factors leading to the development of pathological changes in the hepatobiliary system and the brain, we can attribute transferred intrauterine hypoxia and cesarean section. The inaccessibility of expensive laboratory and genetic studies in a hospital-wide network does not allow the etiology of chronic jaundice to be verified. Children with chronic neonatal jaundice require close attention both at the level of inpatient care and after discharge, especially the observation of a neurologist for early prevention of adverse outcomes of a central nervous system lesion.

**Keywords:** *prolonged neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, neurosonography, abdominal ultrasound, full-term.*

Түйіндеме

**АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДА ТҰРАТЫН СОЗЫЛМАЛЫ НЕОНАТАЛДЫ САРҒАЮЫ БАР НАУҚАСТЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ПОРТРЕТІ****Жаннат В. Ракишева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>**Ержан Б. Сералин<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Қазақ үздіксіз білім беру медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.<sup>2</sup> Қалалық балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Созылмалы неонаталды сарғаюдың таралуы мен этиологиялық факторлары көптеген себептерге: елдің әлеуметтік-экономикалық жағдайына, ұлттық және жыныстық қатыстылығына, ауырлатылған отбасылық анамнезге, экологияға және т.т. байланысты. Созылмалы неонаталды сарғаю ауырлатылған анамнезде болжамы қолайсыз көпфакторлы шекті ауру, мұндай күйдегі балалар бала дәрігері мен тар мамандардың ұдайы бақылауында болуды қажет етеді

**Мақсаты:** Алматы қ. қалалық балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасының (ҚБЖЖАА) мысалында неонаталдық кезеңдегі созылмалы сарғыштығы бар емделушілердің клиникалық портретін зерттеу.

**Зерттеу материалдары мен әдістері:** 2018 жылдың қаңтары мен желтоқсаны аралығында Қалалық балалар клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасында «Неонаталды сарғаю» диагнозымен болған өмірінің бірінші жылындағы балалардың 405 науқаснаманың топтық ретроспективтік талдауының нәтижесі ұсынылған. Енгізу критерийлері: шала туу, Алматы қаласында тұру, баланың жасы 14 күннен асқан және сарысудың жалпы билирубинінің деңгейі 85 мкмоль/л жоғары. Есептен шығару критериялар: шала туу болды, баланың жасы 14 күнге толмаған, ауыл тұрғыны және сарысудың жалпы билирубинінің деңгейі 85 мкмоль/л төмен. Анамнездің мәліметтері зерттелді: жынысы, ұлты, ауруханаға жатқызылған сәттегі жасы, жүктілік пен босанудың өтуі, отбасы анамнезі, ауруханаға жатқызылған сәттегі сарысудың жалпы билирубинінің деңгейі (СЖБ), сарысудың жалпы билирубинінің фракциялары, цитолитиз синдромының биохимиялық маркерлері, нейросонография мен іш қуысының ультрадыбыстық зерттеуінің нәтижелері неврологтың қорытындылары. Зерттеу әдісі қала балаларының неонаталды сарғыштығын зерттеуді қамтитын эпидемиологиялық болып таңдалды. Сандық деректер әрі қарай шындыққа ұқсас мәнге қатысты критерийлерді және Манн-Уитни критерийін белгілей отырып, вариациялық статистика әдісімен өңделді, нәтижелері тиісінше  $p=0,045$   $p<0,05$  болғанда статистикалық маңызды болып есептелді.

**Нәтижелері:** Кесарь тілігімен туған, созылмалы неонаталды сарғыштығы бар балаларда көбіне ультрадыбыстық зерттеу деректері бойынша іш қуысы органдарының патологиялық өзгерістері болады (шындыққа ұқсас мәнге қатысты критерий ( $p=0,017$ )). Сарысудың жалпы билирубині (СЖБ) деңгейінің орташа мәндері  $215,1 \pm 71,5$  мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) деңгейінің орташа мәндері  $0,4 \pm 0,9$  мкат/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) деңгейінің орташа мәндері  $0,7 \pm 2,6$  мкат/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) деңгейінің орташа мәндері  $0,6 \pm 0,5$  мкат/л ультрадыбыстық зерттеу деректері бойынша іш қуысы органдарының патологиялық өзгерістерін туғызады (Манн-Уитни критерийі  $p<0,05$ ). Қан сарысуы жалпы билирубинінің (СЖБ)  $205,7 \pm 82,0$  мкмоль/л орташа мәнінің диапазонымен созылмалы неонаталды сарғыштығы бар балаларда көбіне нейросонография деректері бойынша бас миының патологиялық өзгерістері болады (Манн-Уитни критерийі  $p<0,05$ ).

**Қорытындылар:** Алматы қ. тұрғыны, созылмалы неонаталды сарғыштығы бар баланың клиникалық портреті былайша көрінеді: мерзіміне жетіп туған ұлты қазақ,  $28,7 \pm 10,2$  күнге жеткен бала, туғаннан ауру дебюті бар, СЖБ  $177,2 \pm 59,5$  мкмоль/л, негізінен тікелей емес билирубин есебінен, АлАТ деңгейі  $0,3 \pm 0,9$  мкат/л, АсАТ  $0,5 \pm 0,3$  мкат/л, және тимолды ойығы  $1,7 \pm 1,1$ ; көбінесе 1 жүктіліктен және 1 босанудан (тиісінше 39% және 42%), ауырлатылған антенаталды және интранаталды анамнездермен (тиісінше 60,1% және 21,2%). Гепатобилиарлық жүйедегі және бас миындағы патологиялық өзгерістердің дамуына әкеп соқтырған тәуекелдер факторларынан жұқтырылған құрсақ ішіндегі гипоксияны және жүргізілген кесарь тілігін жатқызуға болады. Жалпы аурухана жүйесінде бағасы қымбат зертханалық және генетикалық зерттеулердің қолжетімсіздігі созылмалы сарғыштықтың этиологиясын анықтауға мүмкіндік бермейді. Созылмалы неонаталды сарғыштығы бар балалар стационарлық көмек деңгейінде де, ауруханадан шығарылғаннан кейіннен де, әсіресе, орталық жүйке жүйесінің зақымдануының қолайсыз салдарларының ертеден алдын алу үшін неврологтың тұрақты бақылауын қажет етеді.

**Негізгі сөздер:** созылмалы неонаталды сарғаю, гипербилирубинемия, нейросонография, іш қуысы органдарының ультрадыбыстық зерттеуі, жете туған.

### Библиографическая ссылка:

Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. Клинический портрет пациента с затяжной неонатальной желтухой, проживающего в городе Алматы // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 118-127. doi:10.34689/SH.2020.22.2.014

Rakisheva Zh.V., Seralin E.B. Clinical profile of patient with prolonged neonatal jaundice residing in Almaty // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 118-127. doi:10.34689/SH.2020.22.2.014

Ракишева Ж.В., Сералин Е.Б. Алматы қаласында тұратын созылмалы неонаталды сарғаюы бар науқастың клиникалық портреті // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 118-127. doi:10.34689/SH.2020.22.2.014

### Введение

Затяжная неонатальная желтуха является патологическим состоянием и характеризуется длительностью свыше 14 дня жизни и уровнем общего билирубина сыворотки выше 85 мкмоль/л [6].

Распространенность тяжелой гипербилирубинемии 31,6 случаев на 100 000 живорожденных, а билирубиновой энцефалопатии и керниктерус соответственно 1,0–3,7 и 0,4–2,7 на 100 000 живорожденных по данным Chiara Greco с соавторами [14].

Распространенность затяжной неонатальной желтухи по данным Солнцева В.В. у детей, проживающих в Нижнем Новгороде, выросла с 10,7 в 2007 году до 14,1 в 2010 году на 1000 детей первого года жизни. В структуре гипербилирубинемий на конъюгационную желтуху приходилось 52,7%, имевших в 20 % случаев затяжной характер [9].

В Казахстане распространенность неонатальной желтухи за последние 10 лет изучалась двумя авторами в городах: Актобе и Алматы; к сожалению, в целом по Казахстану данные отсутствуют. По данным

Тулегеновой Г.А. неонатальная желтуха за 2010г. в г. Актобе занимала 32% в структуре общей заболеваемости [10]. Божбанбаева Н.С. с соавторами установили увеличение пролонгированных желтух на 31% с 2012 по 2014гг. в ДГКИБ г. Алматы [2].

Существует целая группа факторов риска развития затяжной неонатальной желтухи, причем с разными уровнями доказательности. Уровень А только у одного фактора - полицитемия. 6 факторов с уровнем доказательности В: принадлежность к азиатской или средиземноморской популяции, несовместимость по ABO - или резус фактору матери и плода, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, врожденные и перинатальные инфекции, патологическая убыль массы тела; кефалогематома, экхимозы, крупные гемангиомы; желтуха, развившаяся в первые сутки жизни [3].

Неонатальная желтуха имеет популяционные особенности, так например, *Reza Tavakolizadeh с соавторами* среди материнских факторов риска развития в иранской популяции указали: роды при первой беременности, многоплодную беременность, интервал между беременностями менее трех лет, длительность родов [18]. Для детей в Северной Эфиопии в исследовании *Eyasu A. Lake с соавторами*, факторами риска являются мужской пол, время и длительность родов, 0 (I) группа крови матери, сепсис и несовместимость по группе крови [15]. Исследование, проведенное *Shao-Wen Cheng с соавторами* в популяции Тайваня, показывает преобладание дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (24.0%), несовместимость по ABO (21.8%), и грудное вскармливание (38.5%) как основные причины тяжелой неонатальной желтухи [19]. Полиморфизм гена уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы 1A1 у доношенных детей с избылью веса свыше 10% находящихся на грудном вскармливании является фактором риска развития неонатальной желтухи у египтян по данным исследования *Amal E. Mohammed с соавторами* [12].

Затяжная неонатальная желтуха может быть связана с инфекцией мочевыводящих путей новорожденных, причем в 50% случаев по данным *Nickavar Azar с соавторами* это было бессимптомное течение при патологических изменениях в моче, в связи с чем авторы рекомендуют проводить рутинный посев мочи у желтушных новорожденных с лейкоцитозом, сниженным гемоглобином, повышенным креатинином сыворотки [17].

Гипербилирубинемия при затяжной желтухе подразделяют на прямую (холестатическую), составляющую свыше 10% от общего билирубина сыворотки, и непрямую, неконъюгированную с уровнем общего билирубина сыворотки выше 204 мкмоль/л. Для доношенных детей уровень билирубина выше 342 мкмоль/л является токсическим для центральной нервной системы. Для неонатальных гипербилирубинемий характерно преобладание прямой фракции [3,4]. При затяжной неонатальной желтухе обязательно определение фракций билирубина сыворотки, так как преобладание прямого билирубина связано с неонатальным холестазом, в большинстве случаев вызванным билиарной атрезией, в данном случае *Thomas Götz с соавторами* рекомендуют

быструю верификацию диагноза для решения вопроса о необходимости хирургического лечения [16].

В патогенезе развития патологической желтухи лежит четыре механизма: гемолиз и последующая гипербилирубинемия, нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах, нарушение экскреции билирубина в кишечник, сочетание нарушения конъюгации и экскреции. Таким образом, различают четыре вида желтух: гемолитическую, конъюгационную, механическую и печеночную. *Шакирова Э.М. с соавторами* показывают, что 61,5% детей с пролонгированной неонатальной желтухой имеют нарушения конъюгации и у 38,5% желтуха была смешанного характера, внутри которой авторы выделяют конъюгационно-гемолитическую, конъюгационно-холестатическую, конъюгационно-паренхиматозную. Анамнез данных детей был отягощен наличием хронической гипоксии плода, постгипоксической ишемии, морфофункциональной незрелости, задержки внутриутробного развития [11].

Многие авторы связывают затяжную неонатальную желтуху с грудным вскармливанием. *Шакирова Э.М. с соавторами* предполагают влияние загрязнения окружающей среды на состав грудного молока и рассматривают затяжную желтуху как мультифакториальное состояние в рамках промышленного синдрома плода [11]. Володин Н.Н. с соавторами относят к желтухе, связанной с составом грудного молока: транзитную семейную гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люцея Дрискола), конъюгационную желтуху при гипотиреозе. Особой группой авторы обозначили наследственные формы конъюгационных желтух: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра 1 и 2 типа. Кроме того желтуха может быть вторичной при других патологических заболеваниях [3]. Насчитывается более 50 заболеваний с синдромом желтухи [4].

Таким образом, затяжная неонатальная желтуха это пограничное состояние при отягощенном анамнезе, создающее неблагоприятные условия для растущего организма новорожденного. К сожалению, современный уровень развития практического здравоохранения не позволяет верифицировать этиологию данного заболевания. Учитывая токсическое влияние прямого билирубина на центральную нервную систему, такие дети нуждаются в динамическом наблюдении невролога.

**Цель исследования:** Изучить клинический портрет пациента с затяжной желтухой неонатального периода на примере Детской Городской Клинической Инфекционной Больницы г. Алматы (ДГКИБ).

**Задачи исследования:** провести ретроспективный анализ историй болезни доношенных детей с затяжным течением неонатальной желтухи, находившихся на стационарном лечении в отделении вышеуказанного стационара с января по декабрь 2018г.; оценить лабораторно-инструментальные данные историй болезни доношенных детей с затяжным течением неонатальной желтухи.

**Материалы и методы исследования.**

Исследование когортное ретроспективное проведено в рамках стажировки магистранта при

выполнении научно-исследовательской работы, одобренной на заседании Локального Этического Комитета №8 Казахского медицинского университета непрерывного образования от 5 декабря 2019 г. Распространенность затяжной неонатальной желтухи среди детей г. Алматы возможно подсчитать при наличии данных по числу госпитализаций с данной нозологией в Городской Перинатальный Центр. Статистическая обработка исследований проводилась с использованием статистических программ IBM SPSS Statistics (версия 19). Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики с последующим установлением критериев отношения правдоподобия и критерия Манна-Уитни, результаты считались статистически значимыми при  $p=0,045$   $p<0,05$  соответственно.

Авторами проведен анализ историй болезни детей (медицинская карта стационарного больного ф.003/у, утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан «2» декабря 2009 года № 809), находившихся на стационарном лечении в 9-м отделении ДГКИБ г. Алматы, специализирующемся на заболеваниях детей до 3-х месяцев, с января по

декабрь 2018 года. Всего за указанный год поступило 1558 детей, из них с диагнозом «Неонатальная желтуха» 580, из которых из анализа исключены 33 ребенка, не достигшие 14 дней на момент госпитализации, и 15, имевших общий билирубин сыворотки (ОБС) ниже 85 мкмоль/л; так как согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения неонатальной желтухи критериями патологической затяжной желтухи являются длительность заболевания свыше 14 дней жизни и уровень ОБС выше 85 мкмоль/л[6].

*Критерии включения:* доношенность, проживание в городе Алматы, возраст ребенка старше 14 дней жизни и уровень общего билирубина сыворотки > 85 мкмоль/л.

*Критерии исключения:* недоношенность, возраст до 14 дней жизни, сельский житель, уровень общего билирубина до 85 мкмоль/л; таковых детей было 97 (18,23%).

Таким образом, за 2018 год 435 (81,77%) доношенных детей находились на стационарном лечении в ДГКИБ г. Алматы с диагнозом «Неонатальная желтуха». Структура случаев затяжной неонатальной желтухи доношенных по МКБ 10 указана в таблице 1.

Таблица 1.

**Структура случаев затяжной неонатальной желтухи доношенных по МКБ 10.**  
(The structure of cases prolonged neonatal jaundice in full-term by ICD 10).

МКБ 10	абс. количество	%
P59.9 Неонатальная желтуха неуточненная (Физиологическая желтуха выраженная)	383	87,64
P58.9 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная	37	8,47
P59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами	8	1,83
P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени	5	1,14
P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией	1	0,23
P58.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными формами чрезмерного гемолиза	1	0,23
Всего:	435	100%

Пик обращаемости был отмечен в апреле и ноябре 2018 года и составил 50 и 46 случаев соответственно. Вероятно, снижение обращаемости в летние месяцы связано с высокой инсоляцией и быстрым разрешением затяжной желтухи.

24 доношенных с затяжной неонатальной желтухой проживали в Алматинской области и 6 были иногородними. Остальные 405 детей были жителями г. Алматы, среди которых 94 (23,21%) проживали в Алатауском районе, 65 (16%) в Ауэзовском, 46 (11,4%) в Алмалинском, 45 (11,1%) в Бостандыкском, 43 (10,6%) в Турксибском, 3 (10,1%) в Медеуском, 37 (9,1%) в Наурызбайском, 34 (8,4%) в Жетысуском. Наибольшее количество детей с затяжной неонатальной желтухой было из Алатауского и Ауэзовского районов, где в 2018 году родилось 6232 и 5404 детей соответственно – это самые высокие показатели рождаемости по г. Алматы, кроме того в эти районы больше всего прибыло людей в исследуемом году 20417 и 17828 соответственно [7].

Анализировались данные анамнеза: пол, национальность, возраст на момент госпитализации, течение беременности и родов, семейный анамнез,

уровень общего билирубина сыворотки (ОБС) на момент госпитализации, фракции общего билирубина сыворотки, биохимические маркеры синдрома цитолиза, результаты нейросонографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости, заключение невролога. Все дети находились на грудном вскармливании.

**Результаты.**

Из указанных 405 городских детей с затяжной неонатальной желтухой мальчики составили 274 (66,7%); преобладали лица казахской национальности 335 (82,73%), русских 20 (4,95%), уйгуров 17 (4,2%), 21 человек не указали национальность при госпитализации (5,19%), корейцы 7 (1,73%), прочие 5 (1,2%).

По возрасту на момент госпитализации 221 (54,56%) вышли из периода новорожденности. По дебюту неонатальной желтухи 250 (61,73%) указали «с рождения».

Характеристика данных анамнеза и лабораторной диагностики доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой г. Алматы представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Характеристика данных анамнеза и лабораторной диагностики доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой г. Алматы.**

(Description of medical history and laboratory diagnosis of full-term infants with prolonged neonatal jaundice in Almaty city)

	N	Среднее	Стд. отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
Возраст, дни	405,0	28,7	10,2	30,0	12,0	72,0
Роды, нед.	405,0	38,8	1,1	39,0	37,0	42,0
ВПР, гр.	405,0	3407,0	464,4	3362,0	2235,0	5480,0
Рост, см.	405,0	52,2	2,2	52,0	46,0	61,0
Уровень ОБС, мкмоль/л	405,0	177,2	59,5	166,8	86,5	470,0
Прямой, мкмоль/л	403,0	7,3	5,6	7,0	0,1	85,0
ГГТП	394,0	0,1	0,5	0,0	0,0	4,0
АлАТ, мкат/л	405,0	0,3	0,9	0,3	0,1	19,0
АсАТ, мкат/л	403,0	0,5	0,3	0,5	0,1	2,5
Тимоловая проба, ед.	405,0	1,7	1,1	1,2	1,0	10,4

У 243 (60,1%) был отягощен антенатальный анамнез, у 86 (21,2%) интранатальный, в данном исследовании фактором риска выбрано кесарево

сечение; и у 13 (3,2%) постнатальный анамнез. Паритет беременности и родов представлен в таблице 3.

Таблица 3.

**Паритет беременности и родов**

(Pregnancy and childbirths parity).

%	абс. количество, роды	Порядковый номер	абс. количество, беременности	%
43,2	175	1	160	39,5
27,4	111	2	94	23,2
20,7	84	3	79	19,5
6,7	27	4	38	9,4
1,7	7	5	20	4,9
0,2	1	6	9	2,2
0	0	7	3	0,7
0	0	8	2	0,5
100%	405		405	100%

В основу разделения гипербилирубинемии на степени тяжести авторами взято Руководство по Гипербилирубинемии Американской Академии Педиатрии (AAP, 2004), где уровень ОБС от 85 до 257 мкмоль/л определен как зона низкого и среднего рисков, а ОБС выше 257 мкмоль/л как зона высокого риска [13]. Таким образом, в зону низкого и среднего рисков попали 378 детей (93,33%), 27 детей (6,66%) в зону высокого риска, причем у 8 гипербилирубинемия на момент госпитализации была выше 343 мкмоль/л.

**Характеристика данных историй болезни детей с гипербилирубинемией высокого риска – 257 и выше мкмоль/л.**

Как было указано выше данная группа детей составила 27 человек, из которых мальчиков было 17 (62,9%); преобладали лица казахской национальности 23 (85,18%); 16 (59,2%) отмечали дебют желтухи « с рождения»; не достигли 28 дней жизни на момент госпитализации 25 детей (92,5%); все 27 был выставлен клинический диагноз Р 59.9, т.е. Неонатальная желтуха неуточненная. У 2 детей (7,4%) отмечен факт повторной госпитализации в связи с повышением ОБС. У 8 детей (29,6%) в данной группе ОБС на момент госпитализации был выше 343 мкмоль/л. У всех детей гипербилирубинемия была за счет непрямого билирубина; прямой билирубин по показателям биохимического анализа крови не превышал 10%. По

имевшимся факторам риска затяжной неонатальной желтухи из анамнеза детей было выявлено следующее: у 6 родоразрешение кесаревым сечением, гемолитическая болезнь новорожденного по резус фактору у 1, пиелонефрит во время беременности у 4, у 3 на нейросонограмме признаки внутрижелудочкового кровоизлияния 1-2ст., у 6 гестоз. За 2018 год в данном стационаре зарегистрирован 1 случай билирубиновой интоксикации у доношенного ребенка.

**Характеристика данных историй болезни детей с результатами ультразвукового исследования органов брюшной полости.**

У 48 детей при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости найдены следующие изменения: диффузные изменения паренхимы печени у 31(64,5%), причем у 9 из них отмечалась гепатоспленомегалия; у 4 (8,3%) застой желчи и у 4 перегиб желчного пузыря (8,3%);причем по уровню ОБС 41 ребенок (85,4%) имели гипербилирубинемию низкого и среднего риска. У всех детей гипербилирубинемия была за счет непрямой фракции. Уровни аланинтрансаминазы (АлАТ), аспартаттрансаминазы (АсАТ) и тимоловой пробы не превышали возрастной нормы, а также не обнаружено патологических изменений гамма-глутамил-трансферазы (ГГТП). Семейный анамнез по желтушному синдрому у данных детей не известен. У 12

детей (25%), осмотренных неврологом, дано заключение «перинатальное поражение центральной нервной системы», что было подтверждено у 5 результатами нейросонографии в виде внутрижелудочкового кровоизлияния 1-2 ст.

#### Характеристика данных историй болезни детей с результатами нейросонографии (НСГ).

Изменения при проведении нейросонографии найдены у 45 детей, у 16 были описаны как состояние после внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 1-2 ст, у 11 это сочеталось с наличием кист сосудистого сплетения, субэпендимальных кист у 5, и у 2 найдены арахноидальные кисты. Дополнительно у 5 пациентов указаны гипоксически-ишемические изменения головного мозга. Согласно данным анамнеза из историй болезни указанных 45 детей – 10 имели родоразрешение путем кесарева сечения, у 7 матери страдали анемией во время беременности, у 12 отмечалась патологическое течение беременности в виде гестоза, угрозы прерывания беременности, либо преэклампсии. У 1 пациента с Гемолитической болезнью новорожденного по резус-фактору наряду с ВЖК были обнаружены признаки перенесенной внутриутробной инфекции в виде кальциатов головного мозга.

#### Обсуждение

Полученные нами результаты не противоречат имеющимся в литературе данным.

Полученные данные частично совпадают с результатами исследования *Тулегеновой Г.А.* по г. Актобе, в котором мальчиков с затяжной желтухой было 58,5%, доношенных 75,6%. Среди потенцирующих факторов, приводящих к затяжной желтухе *Тулегенова Г.А.* выделяет у 45,91% внутриутробное инфицирование и у 41,5% перинатальное поражение ЦНС, а в анамнезе матерей отмечались обменные нарушения, аллергические заболевания и гестозы беременных; в нашем случае факт инфицирования вынесен в диагноз у 0,23% [10]. По нашим результатам мальчики составили 66,7% среди доношенных с затяжной желтухой, из всех госпитализированных с учетом критериев включения доношенные составили 81,77%; есть существенные расхождения по ОБС при госпитализации – в нашем исследовании детей в группе высокого риска было 6,6% ,в то время как в исследовании *Тулегеновой Г.А.* это 74,19% доношенных, госпитализированных с 5 по 20 день жизни. Возможно, это связано с разным профилем стационаров.

Наличие в 16 (64%) случаях признаков ВЖК 1-2 ст. говорит о перенесенной внутриутробной гипоксии, либо внутриутробной вирусной инфекции. Среди причин, приводящих к развитию ВЖК у доношенных различают антенатальные факторы, особая роль отводится вирусным инфекциям. *Гориков И.Н. с соавторами* расценивают наличие внутрижелудочкового кровоизлияния в сочетании с кистами сосудистого сплетения как внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом [5]. Экстрагенитальная патология матери: сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, патологическое течение беременности - предикторы ВЖК; у доношенных детей ВЖК возникает из сосудистого сплетения, повреждение которого связано с патологией родовой деятельности матери –

стремительные роды, затяжные роды с гипоксией или асфиксией, форсированным извлечением плода и ротацией головки [1]. По данным исследования *Байдарбековой А.К. с соавторами* высокие значения не прямой гипербилирубинемии наряду с асфиксией, родовой травмой, инфекцией способны вызывать как ВЖК так и другую перинатальную патологию [1]. *Ледяйкина с соавторами* на патоморфологическом материале показала наличие признаков антенатальной гипоксии в виде дистонии сосудов с эритроцитарным сладжем, переваскулярного и перипеллюлярного отека, что предшествует субэпендимальному кровоизлиянию. В данном случае даже минимальные манипуляции с поворотами головки плода могут привести к ВЖК. В дальнейшем происходит кистозная дегенерация и вентрикуломегалия [8].

При подсчете цифрового материала с применением критерия отношения правдоподобия ( $p=0,045$ ) была обнаружена статистически значимая связь между постнатальным анамнезом и обнаружением патологии по результатам НСГ. Отягощенный постнатальный анамнез чаще ассоциируется с патологией по результатам НСГ. При проведении НСГ были обнаружены кисты сосудистого сплетения, арахноидальная киста, либо сочетание с перенесенным ВЖК, либо гипоксически-ишемические изменения, повышение тонуса магистральных сосудов, изменения в желудочковой системе в виде расширения и асимметрии (таблица 4).

Таблица 4.

#### Сравнение данных НСГ с данными анамнеза.

(Comparison of neurosonography with medical history)

		НСГ				p
		Без патологии		С патологией		
		абс.	%	абс.	%	
Постнатальный анамнез	Отягощен	9	2,5%	4	8,9%	0,045
	Не отягощен	350	97,5%	41	91,1%	

Кроме того при подсчете критерия Манна-Уитни обнаружены статистически значимые различия уровней ОБС, АлАТ, АсАТ. Средние значения уровней ОБС, АлАТ, АсАТ выше при обнаружении патологии при НСГ (таблица 5).

Таким образом, перенесенная внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, равно как и гипербилирубинемия свыше  $205,7 \pm 82$  мкмоль/л влияют на появление патологических изменений на НСГ, что требует последующего наблюдения невролога.

Учитывая отсутствие синдрома цитолиза, положительных результатов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса и токсоплазмоз можно предположить, что вышеуказанные изменения вызваны перенесенной внутриутробной гипоксией и нарушением конъюгации билирубина вследствие чего преобладала не прямая гипербилирубинемия. Но настораживает наличие аномалии развития желчного пузыря и гепатоспленомегалия, что несомненно, требует динамического наблюдения за детьми. Кроме того у 12 детей (25%) отмечается сочетание перинатального поражения ЦНС и гепатобилиарной системы.

Таблица 5.

**Сравнение данных НСГ и биохимического анализа крови**  
(Comparison of neurosonography and biochemical blood analysis).

НСГ		Общий билирубин сыворотки, мкмоль/л	АлАт, мкат/л	АсАт, мкат/л
Без патологии	N	360	360	360
	Среднее	173,7	0,3	0,5
	Стд. Отклонение	55,2	0,2	0,2
	Медиана	163,5	0,3	0,5
	Минимум	86,5	0,1	0,1
	Максимум	394	1,3	2,5
С патологией	N	45	45	45
	Среднее	205,7	0,7	0,6
	Стд. Отклонение	82	2,8	0,4
	Медиана	192,6	0,3	0,5
	Минимум	86,9	0,1	0,2
	Максимум	470	19	2,5
p		0,001	0,003	0,02

Была обнаружена статистически значимая связь между отягощенным интранатальным анамнезом и обнаружением патологии по результатам УЗИ органов брюшной полости. Отягощенный интранатальный анамнез чаще ассоциируется с патологией по результатам УЗИ органов брюшной полости. Применен критерий отношения правдоподобия ( $p=0,017$ ) – (таблица 6.)

Таблица 6.

**Сравнение данных УЗИ органов брюшной полости и анамнеза** (Comparison of abdominal ultrasound and medical history).

		УЗИ органов брюшной полости				p
		Без патологии		С патологией		
		абс.	%	абс.	%	
Интранатальный анамнез, кесарево сечение	да	68	19,3%	18	34,6%	0,017
	нет	285	80,7%	34	65,4%	

В заключении УЗИ органов брюшной полости детей были найдены следующие изменения: диффузные реактивные изменения печени и поджелудочной железы, перегиб и утолщение стенки желчного пузыря, застой желчи, гепатомегалия, спленомегалия. Изменения в гепатобилиарной системе новорожденного и последующая гипербилирубинемия возможно вызваны полицитемией, возникшей при проведении кесарева сечения.

При подсчете критерия Манна-Уитни ( $p<0,05$ ) обнаружены статистически значимые различия уровней ОБС, ГГТП, АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы. Средние значения уровней ОБС, ГГТП, АлАТ, АсАТ выше при обнаружении патологии на УЗИ БП, тимоловая проба наоборот ниже (таблица 7), что показывает необходимость динамического наблюдения за детьми с неонатальной желтухой и оценкой работы гепатобилиарной системы в течение первого года жизни.

Таблица 7.

**Сравнение данных УЗИ органов брюшной полости и биохимического анализа крови.**  
(Comparison of abdominal ultrasound and biochemical blood analysis)

УЗИ органов брюшной полости		Общий билирубин сыворотки, мкмоль/л	ГГТП, мкат/л	АлАт, мкат/л	АсАт, мкат/л	тимоловая проба, ед
Без патологии	N	353	344	353	353	353
	Среднее	171,6	0,1	0,3	0,5	1,7
	Стд. отклонение	55,5	0,4	0,2	0,2	1,1
	Медиана	161	0	0,3	0,5	1,2
	Минимум	86,9	0	0,1	0,1	1
	Максимум	394	4	1,3	2,5	10,4
С патологией	N	52	50	52	52	52
	Среднее	215,1	0,4	0,7	0,6	1,4
	Стд. отклонение	71,5	0,9	2,6	0,5	0,5
	Медиана	212,9	0	0,3	0,5	1,2
	Минимум	86,5	0	0,1	0,2	1
	Максимум	470	3,6	19	2,5	4
P		0	0	0,004	0,001	0,042

Недостатком настоящего исследования является отсутствие оценки длительности затяжной желтухи, что связано с объективной причиной: пролонгированная неонатальная желтуха может длиться до 2-3 месяцев

жизни доношенного ребенка, а срок госпитализации, как правило, не превышает 7-10 дней.

**Выводы.** Клинический портрет доношенного ребенка с затяжной неонатальной желтухой, жителя г.



Алматы, выглядит следующим образом: доношенный мальчик казахской национальности, достигший 28,7±10,2 дней жизни, с дебютом заболевания с рождения, с ОБС 177,2±59,5 мкмоль/л, преимущественно за счет непрямого билирубина, с уровнем АлАТ 0,3 ±0,9 мккат/л, АсАт 0,5± 0,3 мккат/л и тимоловой пробой 1,7 ±1,1; чаще от 1 беременности и 1 родов (39% и 42% соответственно), с отягощенным антенатальным и интранатальным анамнезами (60,1% и 21,2% соответственно). Из факторов риска, приводящих к развитию патологических изменений в гепатобилиарной системе и головном мозге, можно отнести перенесенную внутриутробную гипоксию и проведение кесарево сечения.

Недоступность дорогостоящих лабораторных и генетических исследований в общебольничной сети не позволяют верифицировать этиологию затяжных желтух. Дети с затяжной неонатальной желтухой требуют пристального внимания, как на уровне стационарной помощи, так и после выписки, особенно наблюдения невролога для ранней профилактики неблагоприятных исходов поражения центральной нервной системы.

#### Вклад авторов:

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

**Сералин Е.Б.** - общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

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

**Финансирование:** Работа выполнена без финансовой поддержки.

#### Литература:

1. Байдарбекова А.К., Булекбаева Ш.А., Глухов Б.М. Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований // Русский Журнал Детской неврологии. 2017. Том 12, № 2. С. 21-33. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20
2. Божбанбаева Н.С. с соавт. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух // Батыс Казакстан медицина журналы. 2015. №2(46). С.32-35.
3. Володин Н.Н. с соавт. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации) // Журнал «Неонатология: новости, мнения, обучение». 2017. № 2. С. 113-126. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00035.
4. Волянюк Е.В. Алгоритм диагностики и лечения пролонгированной желтухи у детей первых месяцев жизни // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, вып. 2. С.42-46. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).42-46
5. Гориков И.Н. с соавт. Эхоструктурная и патоморфологическая характеристика ликворных путей головного мозга у доношенных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019.

Вып. 71. С. 94-99. doi: 10.12737/article\_5c89a9e47a4580.34275288

6. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «Неонатальная Желтуха». 2014. С.2 <https://diseases.medelement.com>

7. Краткий статистический бюллетень // Социально-экономическое развитие города Алматы». 2018. №11. С.73-88. <http://stat.gov.kz/region/268020/social>

8. Ледяйкина Л.В., Балькова Л.А., Герасименко А.В., Науменко Е.И. Клинические проявления и патоморфо-логическая картина внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных // Вопросы современной педиатрии. 2009; Т.8. №2. С.124-125

9. Солнцев В.В. Оптимизация тактики ведения новорожденных детей с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией: автореф. дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2011. 26 с.

10. Тулегенова Г.А. Некоторые аспекты катамнеза новорожденных, перенесших гипербилирубинемия // Батыс Казакстан медицина журналы. 2012. №4(36). С.26-29.

11. Шакирова М.Э. с соавт. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения // Практическая медицина. 2012. №7 (62) С.97-100

12. Amal E. Mohammed et al. Case-controlled study on indirect hyperbilirubinemia in exclusively breast fed neonates and mutations of the bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronyl transferase gene 1A1 // Annals of Medicine and Surgery 13 (2017) P.6-12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2016.11.046>

13. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // Pediatrics. Vol. No.1. July 2004. P.297-316 [www.aappublications.org/new](http://www.aappublications.org/new)

14. Chiara Greco et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat // Neonatology 2016;110: P.172–180

15. Eyasu A. Lake et al. Magnitude of Neonatal Jaundice and Its Associated Factor in Neonatal Intensive Care Units of Mekelle City Public Hospitals, Northern Ethiopia // Volume 2019, Article ID 1054943, P.1-9 <https://doi.org/10.1155/2019/1054943>

16. Götze T., Blessing H., Grillhösl C., Gerner P. and Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment // Front. Pediatr. 3:43.2015.P.1-10. DOI: 10.3389/fped.2015.00043

17. Nickavar A., Khosravi N., Doaei M. Early prediction of urinary tract infection in neonates with hyperbilirubinemia // J Renal Inj Prev. 2015; 4(3): P.92-95. DOI: 10.12861/jrip.2015.18

18. Reza Tavakolizadeh et al. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran // Eur J Transl Myol 28 (3): 2018. P.257-264

19. Shao-Wen Cheng et al. Etiological Analyses of Marked Neonatal Hyperbilirubinemia in A Single Institution in Taiwan // Chang Gung Med J. 2012.Vol. 35 No.2. P.148-154

**References:**

1. Baidarbekova A.K., Bulekbaeva Sh.A, Glukhov B.M. Etiopatogeneticheskie kharakteristiki vnutrizheludochkovykh krovoizliyanii v strukture perinatal'nykh porazhenii mozga: obzor literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovaniy [Ethiopathogenic characteristics of the intraventricular hemorrhages in the structure of perinatal brain injuries: a literature review and the results of own research]. *Russkii Zhurnal Detskoi nevrologii* [Russian Journal of Pediatric Neurology]. 2017. Vol.12; P.21-33. [In Russian] doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20
2. Bozhbanbaeva et al. K probleme prolongirovannykh neonatal'nykh zheltukh [On the problem of prolonged neonatal jaundice]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2015. № 2(46) P.32-35. [In Russian]
3. Volodin N.N. et al. Taktika vedeniya donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh s nepryamoj giperbilirubinemiei (klinicheskie rekomendatsii) [Management of full-term and premature infants with indirect hyperbilirubinemia (clinical guidelines)]. *Zhurnal «Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie»* [Journal «Neonatology: news, opinions, training»]. 2017. № 2. С. 113-126. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00035 [In Russian]
4. Volynyuk E.V. Algoritm diagnostiki i lecheniya prolongirovannoi zheltukhi u detei pervykh mesyatshev zhizni [Diagnostic and treatment prolonged jaundice in young infants]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (2) P.42-46. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).42-46 [In Russian]
5. Gorikov I.N. et al. Ekhostrukturnaya i patomorfologicheskaya kharakteristika likvornykh putei golovno go mozga u donoshennykh novorozhdennykh s vrozhdennoi tsitomegalovirusnoi infektsiei [Echostructure and pathomorphological characteristics of the cerebrospinal fluid space of the brain in newborns with congenital cytomegalovirus infection]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin of Physiology and Respiratory Pathology]. 2019; 71: P.94-99 [In Russian] DOI: 10.12737/article\_5c89a9e47a4580.34275288
6. *Klinicheskii Protokol diagnostiki i lecheniya RK «Neonatal'naya zheltukha»* [Clinical protocol diagnosis and treatment Republic Kazakhstan «Neonatal jaundice»]. 2014. P.2 [In Russian] <https://diseases.medelement.com>.
7. *Kratkii statisticheskii byulleten'* [Brief Statistical Bulletin]. *Sotsial'no-ekonomicheskoe razvitie goroda Almaty* [Socio-economic development of Almaty]. 2018. №11. P.73-88. [In Russian] <http://stat.gov.kz/region/268020/social>
8. Ledyaikina L.V., Balykova L.A., Gerasimenko A.V., Naumenko. E.I. Klinicheskie proyavleniya i patomorfologicheskaya kartina vnutrizheludochkovykh krovoizliyanii gipoksicheskogo geneza u novorozhdennykh [Clinical Signs and pathomorphological picture of hypoxic intraventricular hemorrhage in newborns]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics] 2009; Vol.8(2) P.124-125 [In Russian]
9. Solntsev V.V. *Optimizatsiya taktiki vedeniya novorozhdennykh detei s zatyazhnoi kon'yugatsionnoi giperbilirubinemiei*: avtoref. dis. kand. med. nauk. [Management optimization of newborns with prolonged hyperbilirubinemia Cand Diss.] Nizhnii Novgorod, 2011. 26 p.
10. Tulegenova G.A. Nekotorye aspekty katamneza novorozhdennykh perenesshih giperbilirubinemiyu [Some aspects of catamnesis of newborns undergone hyperbilirubinemia]. *Batys Kazakstan meditsina zhurnaly* [Medical journal of West Kazakhstan]. 2012. № 4(36) P.26-29 [In Russian]
11. Shakirova E.M. et al. Struktura otsrochennykh prolongirovannykh zheltukh novorozhdennykh i taktika ikh lecheniya [Structure of postponed prolonged jaundice in infants and tactics of treatment]. *Prakticheskaya meditsina*. [Practical Medicine]. 2012. №7 (62) P.97-100. [In Russian]
12. Amal E. Mohammed et al. Case-controlled study on indirect hyperbilirubinemia in exclusively breast fed neonates and mutations of the bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronyl transferase gene 1A1 // *Annals of Medicine and Surgery* 13 (2017) P.6-12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2016.11.046>
13. American Academy of Paediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. Vol. No.1. July 2004. P.297-316 [www.aappublications.org/new](http://www.aappublications.org/new)
14. Chiara Greco et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology*. 2016;110: P.172–180
15. Eyasu A. Lake et al. Magnitude of Neonatal Jaundice and Its Associated Factor in Neonatal Intensive Care Units of Mekelle City Public Hospitals, Northern Ethiopia. *Volume* 2019, Article ID 1054943, P.1-9 <https://doi.org/10.1155/2019/1054943>
16. Götz T., Blessing H., Grillhösl C., Gerner P. and Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment // *Front. Pediatr.* 3:43.2015.P.1-10. DOI: 10.3389/fped.2015.00043
17. Nickavar A., Khosravi N., Doaei M. Early prediction of urinary tract infection in neonates with hyperbilirubinemia. *J Renal Inj Prev.* 2015; 4(3): P.92-95. DOI: 10.12861/jrip.2015.18
18. Reza Tavakolizadeh et al. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran // *Eur J Transl Myol* 28 (3): 2018. P.257-264
19. Shao-Wen Cheng et al. Etiological Analyses of Marked Neonatal Hyperbilirubinemia in A Single Institution in Taiwan // *Chang Gung Med J.* 2012.Vol. 35 No.2. P.148-154

**Контактная информация:**

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

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

**E-mail:** zhannat.rakisheva@mail.ru

**Телефон:** + 7 7715034456