

Получена: 7 января 2019 / Принята: 26 февраля 2019 / Опубликовано online: 30 июня 2019

УДК 616.152.72-053.2:614.8(574-25)

ВЛИЯНИЕ ЗАТЯЖНОЙ ЖЕЛТУХИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА ПСИХО-МОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Жаннат В. Ракишева¹, Маржан М. Лепесова¹

¹ **Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. В последнее годы все чаще встречаются публикации о частоте затяжных желтух у доношенных детей, что диктует более подробное изучение возможных отдаленных последствий поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни, включая билирубиновую энцефалопатию, ядерную желтуху с Детским Церебральным Параличем (ДЦП).

Цель. Анализ литературных данных и вероятных клинических вариантов нарушений психомоторного развития детей первого года жизни, перенесших затяжную желтуху неонатального периода.

Стратегия поиска. В материалах данной статьи изучены 28 англо и русскоязычных данных из баз PubMed, Web of science, Cochrane library, Google Scholar, e-library, ciberleninka.ru, dissercat.com. и 7 публикаций из других открытых источников, описывающих течение и исходы затяжной желтухи неонатального периода. В поиск были включены оригинальные полнотекстовые статьи за последние 25 лет, описывающие клинические аспекты данной проблемы у доношенных детей. Из анализа были исключены резюме докладов, газетные публикации и личные сообщения, а также полнотекстовые статьи с описанием течения и исходов неонатальной желтухи у недоношенных детей. В использованных базах было найдено 581 публикация, из которых критериям включения соответствовали всего 28 статей и 7 публикаций из других открытых источников, вероятно, это связано с редкой частотой затяжной желтухи в развитых странах.

Результаты. В литературном обзоре освещены результаты ретроспективных, проспективных и случай-контроль исследований течения и исходов затяжной желтухи или тяжелых гипербилирубинемий, рассмотрены Руководства по ведению неонатальной желтухи Американской Академии Педиатрии, NICE, монографии и рефераты авторов ближнего зарубежья и Казахстана. Найдены данные по исходам затяжной желтухи в виде развития сенсо-невральной тугоухости, снижения интеллекта, нарушений эмоционально - волевой сферы, нарушения физического и психомоторного развития.

Выводы: Затяжная желтуха характерна для стран с средним и низким уровнем доходов. Этиологические факторы развития затяжной желтухи имеют национальные и страновые особенности. Принадлежность к азиатской популяции фактор риска развития значительной гипербилирубинемии. Затяжная желтуха оказывает влияние на все органы и системы ребенка. Ведение Национального регистра гипербилирубинемии и приверженность к рекомендациям NICE или Американской Академии Педиатрии значительно улучшают прогноз. Необходимо проводить обучение будущих мам о первых признаках патологического течения неонатальной желтухи.

Ключевые слова: гипербилирубинемия, затяжная желтуха, нервная система, исход, дети от 0 до 12 мес, детский церебральный паралич (ДЦП).

Summary

THE INFLUENCE OF PROLONGED JAUNDICE ON INFANT'S NEURODEVELOPMENT. LITERATURE REVIEW.

Zhannat V. Rakisheva¹, Marzhan M. Lepesova¹

¹ **Kazakh Medical University of Continuing Education (KazMUCE), Almaty, Republic of Kazakhstan.**

Introduction. Nowadays publications on the frequency of prolonged jaundice in full-term are becoming published more frequently, which dictates a more detailed study of the possible long-term effects of damage to the infant's CNS, in addition to the previous studies of bilirubin encephalopathy, kernicterus and Cerebral Palsy (CP).

Purpose: Analysis of modern literature and probable clinical variants of neurodevelopment disorders of infants who had prolonged jaundice.

Search strategy: According to the materials of this article, there were studied 28 English and Russian data from the databases PubMed, Web of science, Cochrane library, Google Scholar, e-library, ciberleninka.ru, dissercat.com. and 7

publications from other open sources describing the course and outcome of prolonged neonatal jaundice. The original full-text articles describing the clinical aspects of this problem in mature infants were analyzed and reviewed over the past 25 years. Summary of reports, newspaper articles and personal messages, as well as full-text articles describing the course and outcomes of neonatal jaundice in premature infants were excluded from the analysis. In the bases used, 581 publications were found, of which only 28 articles and 7 publications from other open sources met the inclusion criteria, probably due to the rare frequency of prolonged jaundice in developed countries.

Results: The literature review covers the results of retrospective, prospective, and case-control studies of the course and outcomes of prolonged jaundice or severe hyperbilirubinemia, the Guidelines for the management of neonatal jaundice of the American Academy of Pediatrics, NICE, monographs and abstracts of the authors of neighboring countries and Kazakhstan were reviewed. The data on the outcomes of prolonged jaundice in the form of development of sensorineural hearing loss, decreased intelligence, emotional-volitional disorders, and physical and psychomotor development were found.

Conclusions: Prolonged jaundice is characteristic of middle and low-income countries. Etiological factors of prolonged jaundice have national and country characteristics. Belonging to the Asian population is a risk factor for the development of significant hyperbilirubinemia. Prolonged jaundice affects all organs and systems of the child. Maintaining the National Registry of hyperbilirubinemia and adherence to the recommendations of NICE or the American Academy of Pediatrics significantly improve the prognosis. It is necessary to teach future mothers about the first signs of the pathological course of neonatal jaundice.

Keywords: hyperbilirubinemia, prolonged jaundice, nervous system, outcome OR BIND (Bilirubin Induced Neurological Dysfunction), children OR infant, cerebral palsy.

Түйіндеме

НЕОНАТАЛДЫ КЕЗЕҢДЕГІ СОЗЫЛМАЛЫ САРГЫШТАНУЫ АУРУЫНЫҢ БІР ЖАСТАҒЫ БАЛАЛАРДЫҢ ПСИХО-МОТОРЛЫ ДАМУЫНА ӘСЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Жаннат В. Рақышева¹, Маржан М. Лепесова¹

¹ Қазақ үздіксіз білім беру медициналық университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Соңғы жылдары жетілген балалардағы созылмалы сары аурулардың жиі орын алуы туралы мақалалар анағұрлым жиі кездесуде, бұл билирубинді энцефлопатияны, Балалар Церебральды Сал Ауруы (БЦА) бар орталық сары ауруды қоса алғанда, өмірінің алғашқы жылында балалардың орталық жүйке жүйесіне зақым келтірудің ықтимал жасырын салдарын неғұрлым егжей-тегжейлі зерделеуді талап етіп отыр.

Мақсаты. Неонаталды кезеңдегі созылмалы сары аурумен ауырған, бір жасқа толмаған балаларда психикалық-моторлық дамудың бұзылуына заманауи әдебиет деректерін және ықтимал клиникалық нұсқаларды талдау.

Іздестіру стратегиясы. Осы баптың материалдарында неонаталды кезеңдегі созылмалы сары аурудың ағымы мен салдарын сипаттайтын, PubMed, Web of science, Cochrane library, Google Scholar, e-library, ciberleninka.ru, dissercat.com базаларынан алынған 28 ағылшын және орыс тілдеріндегі деректер және басқа ашық көздерден алынған 7 мақала зерделенді. Іздестіруге жетіліп туылған балалардағы осы проблеманың клиникалық аспектілерін сипаттайтын, соңғы жиырма бес жыл ішіндегі түпнұсқалы толық мәтінді мақалалар енгізілді. Талдаудан баяндамалар түйіндемесі, газет мақалалары және жеке хабарлар, сондай-ақ шала туылған балалардағы неонаталды сары аурудың ағымы мен салдары сипатталған толық мәтінді мақалалар алынып тасталды.

Нәтижелер. Әдеби шолуда созылмалы сары аурудың немесе ауыр гипербилирубинемиялардың ағымдары мен салдарын зерттеудің ретроспективті, проспективті нәтижелері мен жағдайды бақылауы жарияланған, Америка Педиатрия Академиясының, NICE-тың неонаталды сары ауруды жүргізу жөніндегі нұсқаулығы, жақын шетел мен Қазақстан авторларының монографиялары мен рефераттары қаралды. Сенсоневральды саңыраулық, зиткерліктің төмендеуі, эмоционалдық-еріктік саланың бұзылуы, дене мен психикалық-моторлық дамудың бұзылулары түріндегі созылмалы сары аурудың салдары жөнінде деректер табылды.

Қорытынды: Созылмалы сары ауру орташа және төмен кіріс деңгейі бар елдерге тән. Созылмалы сары аурудың этиологиялық даму факторларының құттық және елдік ерекшеліктері бар. Едәуір гипербилирубинемия дамуының қауіп факторы азиялық популяцияға тиесілі. Созылмалы сары ауру нәрестенің барлық органдары мен жүйелеріне әсер етеді. Ұлттық гипербилирубинемия тіркелімін жүргізу және NICE-тың немесе Америка Педиатрия Академиясының ұсынымдарына жақын болу болжамды мейлінше жақсартады. Болашақ аналарды неонаталды сары аурудың патологиялық ағымының алғашқы белгілері туралы оқыту керек.

Негізгі сөздер: гипербилирубинемия, созылмалы саргыштану, нерв жүйесі, нәтижесі, жаңа туылған сәбилер ден 12 айға дейінгі жас аралығындағы балалар, балалар церебральды сал ауруы (БЦА).

Библиографическая ссылка:

Ракишева Ж.В., Лепесова М.М. Влияние затяжной желтухи неонатального периода на психо-моторное развитие детей первого года жизни. Обзор литературы // Наука и Здоровье. 2019. 3 (Т.21). С. 45-53.

Rakisheva Zh.V., Lepesova M.M. The influence of prolonged jaundice on infant's neuridevelopment. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 3, pp. 45-53.

Рақышева Ж.В., Лепесова М.М. Неонаталды кезеңдегі созылмалы сарғыштануы ауруының бір жастағы балалардың психо-моторлы дамуына әсері. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 3 (Т.21). Б. 45-53.

Введение

Течение неонатального периода оказывает важное влияние на формирование различных неврологических нарушений у детей раннего возраста. Особое внимание заслуживает неонатальная желтуха. На современном этапе педиатры и детские неврологи отмечают рост неонатальных желтух с затяжным течением. К патологическим критериям затяжной желтухи относят длительность свыше 14 дня жизни и повышение общего билирубина сыворотки крови (ОБС) выше 85 мкмоль/л [6].

Случаи тяжелой гипербилирубинемии не характерны для стран с высоким уровнем доходов. Chiara Gresco с соавторами указывают частоту тяжелой гипербилирубинемии около 31,6 на 100 000 живорожденных, а билирубиновая энцефалопатия и керниктерус ими оценены соответственно 1,0–3,7 и 0,4–2,7 на 100 000 живорожденных. Распространенность тяжелой гипербилирубинемии в странах с средним и низким уровнем дохода авторы связывают с отсутствием согласованных протоколов классификации и лечения гипербилирубинемии новорожденных и национальных регистров для фиксации заболеваемости гипербилирубинемией [21]. Важность ведения национального регистра подчеркивается в Клиническом руководстве по Неонатальной Желтухе, опубликованном в 2010 году National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Для азиатской популяции NICE отмечает преобладание двух факторов в развитии тяжелой гипербилирубинемии: несовместимость по группе крови и дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД) [29].

Последствия гипербилирубинемии при неонатальной желтухе ученые изучают более века, но лучше всего описаны только два исхода: билирубиновая энцефалопатия и ядерная желтуха (керниктерус) у детей первого года жизни, трансформирующиеся в гиперкинетическую форму детского церебрального паралича (ДЦП). Доля данной формы в структуре ДЦП по данным российских ученых составляет 3,3%, в то время как в казахстанских публикациях в 2003, 2007гг. 19,4% и 15,4% соответственно [10,3,2,8], тогда как в Норвегии гиперкинетическая форма ДЦП не была зафиксирована согласно национальному регистру 1986-1995гг. [25].

Вероятность других исходов затяжной желтухи малоизучена. По данным Жан Айкарди «...исходом неонатальной желтухи кроме классической тетрады Perlstein: хореоатетоз, надъядерная офтальмоплегия, сенсоневральная тугоухость, гипоплазия эмали; возможны остаточные когнитивные расстройства, двигательные нарушения разной степени тяжести и

нарушение поведения без предыдущей клиники энцефалопатии» [3].

В последнем руководстве Американской Академии Педиатрии (AAP) в 2004г. по ведению гипербилирубинемии новорожденных рекомендовано «...проводить сбор эпидемиологических данных для документирования заболеваемости другими побочными эффектами, связанными с гипербилирубинемией, так как не исключается развитие других осложнений, кроме известных: билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи» [18].

В Республике Казахстан проблема затяжной желтухи и ассоциированных с ней осложнений изучена недостаточно, например, Куанышбекова Р.Т. в 2001г. установила, что у 87% новорожденных с внутриутробным инфицированием (ВУИ) отмечается затяжная желтуха, и поражение центральной нервной системы (ЦНС) коррелирует со степенью нарушения билирубинового обмена [7]. Группа казахстанских исследователей в 2006-2007гг. выделила затяжную желтуху как один из факторов высокой реализации ДЦП [8]. Божбанбаева Н.С. с соавторами отмечает рост госпитализаций на 31% по поводу затяжной желтухи в отделении инфекции новорожденных ДИГКБ г. Алматы за период 2012-2014 гг., кроме того отмечен рост неврологической заболеваемости в 2 раза среди детей первого года жизни, госпитализированных в неврологическое отделение ДГКБ №2 за аналогичный период [1].

Таким образом, на сегодняшний день остается малоизученным вопрос других возможных поражений нервной системы вследствие затяжной желтухи неонатального периода.

Цель исследования: изучение литературных данных и возможных клинических вариантов нарушения психомоторного развития детей первого года жизни, перенесших затяжную желтуху в неонатальном периоде.

Стратегия поиска

Авторами был проведен систематический обзор англо и русскоязычных публикаций по тематике течения и исходов затяжной желтухи неонатального периода. Глубина поиска 25 лет. Подвергнуты анализу данные из нижеуказанных источников: PubMed, Web of science, Cochrane library, Google Scholar, e-library.ru, ciberleninka.ru, dissercat.com.

Критериями включения были:

- источники с 1993 по декабрь 2018гг.;
- исследование / описание затяжной желтухи и ее исходов;
- оригинальные исследования;
- публикации с полным текстом.

Критериями исключения были:

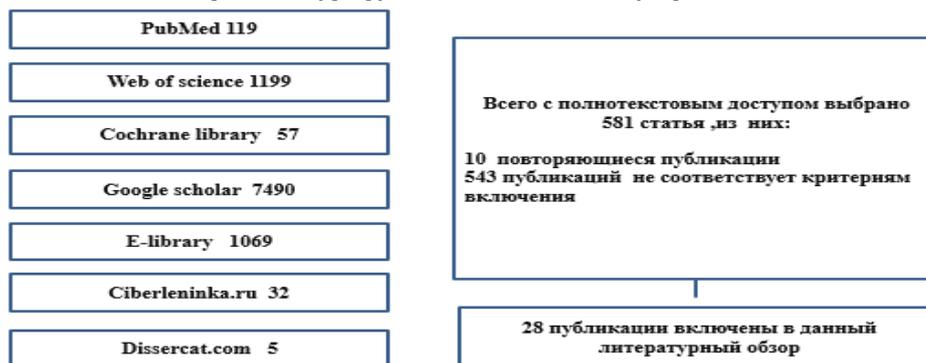
- оригинальные исследования затяжной желтухи недоношенных;
- абстракты и резюме публикаций;
- литературные обзоры, информационные письма, рецензии, письма в редакцию.

Также из поиска были исключены повторяющиеся публикации, статьи по диагностике нарушения моторного развития при спастических формах ДЦП. В связи с тем, что затяжная желтуха - редко встречающаяся нозология для развитых стран, в использованных нами

базах данных было найдено всего 581 статьи, из них только 28 источников соответствовали критериям включения, дополнительно из других открытых источников взяты 7 публикаций (рис. 1).

Для обзора были созданы указанные поисковые запросы: на английском языке – «hyperbilirubinemia», «prolonged jaundice», «nervous system», «outcome OR BIND», «children OR infant», «cerebral palsy»; на русском языке – «гипербилирубинемия», «затяжная желтуха», «нервная система», «исход», «дети от 0 до 12 мес», «ДЦП».

Рисунок 1. Структура поиска и валидация результатов.



При проведении поиска данных возникли трудности в связи с различием у русскоязычных авторов при использовании ключевых слов: «затяжная желтуха» обозначалась как «затяжная гипербилирубинемия», «желтуха новорожденных» как «конъюгационная желтуха», «неонатальная желтуха», либо вместо термина «затяжная» применялся «продолжительная», дети первого года жизни русскоязычными авторами обозначены как дети от 0 мес до 12 мес, а «infant» - это дети от 1 мес до 23 мес. жизни. Наравне с «outcome» англоязычные авторы используют термин «bilirubin induced neurological disfunction (BIND)». Мы остановили свой выбор на указанных ранее ключевых словах: «hyperbilirubinemia», «prolonged jaundice», «nervous system», «outcome OR BIND», «children OR infant», «cerebral palsy»; на русском языке – «гипербилирубинемия», «затяжная желтуха», «нервная система», «исход», «дети от 0 до 12 мес», «ДЦП»; с поиском в заголовке, в ключевых словах и тексте.

На первом этапе поиска было найдена 9971 статья на английском и русском языках, далее следуя критерию полнотекстового описания исследования, было отобрано 581 публикация, из которых 10 были повторяющимися и 543 не соответствовали данной тематике; для литературного обзора были взяты 28 публикаций. Поиск данных по заданной теме в электронных базах Республики Казахстан nauka.kz, e-library.kz не дал положительного результата. Также были подвергнуты анализу монографии и авторефераты ведущих неонатологов, детских неврологов и Клинические протоколы диагностики и лечения Республики Казахстан, всего было отобрано 7 источников [1,2,3,6,7,8,14].

Результаты и их обсуждение.

Актуальное состояние затяжной желтухи в мире.

Согласно данным Vijay Agrawal с соавторами, затяжная желтуха с длительностью свыше 14 дня жизни

у доношенных и уровнем непрямого билирубина >10 мг/дл встречается у 2-15% новорожденных [33]. Тогда как по данным России - 25,8% -26,4%, а по Казахстану данные найдены лишь в одном исследовании и составили - 32% (без указания уровня ОБС крови, причем система измерения в странах разные) [9,15,14]. Согласно источнику основной причиной развития данного состояния является грудное вскармливание у 66% новорожденных; на кефалогематому и гипотиреозидизм приходится по 7%; уросепсис 4%; конфликт в системе АВ0 и Rh - 3% и 10% соответственно; на дефицит Г6ФД - 1% и геморрагии - 2%. При схожести этиологических факторов затяжной желтухи, в азиатской популяции на желтуху грудного вскармливания приходится 38,5%, на дефицит Г6ФД 24%, а конфликты в системе АВ0 занимают 21,8%, что в разы выше, чем у представителей других популяций [33].

Narasimhappa M. Gundur с соавторами выделяют предикторы риска развития затяжной желтухи: недоношенность (48%), маловесность при рождении (40%), мужской пол (72%), затяжную желтуху у старших детей в семье (15%). Исследователи подчеркивают роль трех основных предикторов риска развития: случаи затяжной желтухи у старших детей в семье, применение окситоцина в родах, дефицит Г6ФД. По их данным продолжительность затяжной желтухи в среднем 5 недель, дата первого обращения 24 день жизни новорожденного, а у 85% затяжная желтуха разрешается к 8 неделям жизни [28].

Поскольку авторы основной причиной развития затяжной желтухи выделяют желтуху грудного вскармливания, не требующую лечения, то возникает вопрос о целесообразности проведения лабораторной и инструментальной диагностики у новорожденных. Рекомендовано ограничиться внешним осмотром ребенка, опросом родителей о цвете мочи и стула, и

определением уровня ОБС с фракциями, но при этом не следует забывать, что желтуха вследствие билиарной атрезии должна быть выявлена до 60 дня жизни ребенка [30]. Зачастую рекомендации подвергаются критике, Tanzila Chrowdhury с соавторами несмотря на рекомендации NICE, считают нецелесообразным проведение рутинного посева мочи всем новорожденным с затяжной желтухой, так как бактериурия практически не выявляется [32].

Несколько иначе обстоит дело в Российской Федерации, по данным ученых только в 80% случаев удалось определить этиологию затяжной желтухи, причем на ВУИ приходилось до 19% [12], а желтуха грудного вскармливания и вакцинация от гепатита как вероятные факторы развития затяжной желтухи не получили подтверждения [16]. Ушакова Р.А. установила, что 88,2% детей с длительной гипербилирубинемией имеют положительные маркеры ВУИ, причем у 51,8% признаки моноинфекции - на долю цитомегаловируса (ЦМВ) приходится 43,6%, у 60,9% инфицированных детей развивается гепатит и у 52,4% внутрипечёночная билиарная атрезия/гипоплазия [15,16].

Обзор исходов гипербилирубинемии при затяжной желтухе.

Наиболее подробно влияние гипербилирубинемии в неонатальном периоде на ЦНС представлено в двух работах россиян.

Зедонг С.Б. изучал доношенных новорожденных с гипербилирубинемией >238 мкмоль/л, распределил их в 4 группы согласно этиопатогенетическим факторам (гемолитической болезни новорожденных, вследствие рассасывания кровоизлияний, вследствие вскармливания грудным молоком и обусловленные полицитемией) и 5-я контрольная группа. Автор показал различную степень поражения ЦНС при равных уровнях гипербилирубинемии с превалированием очаговой симптоматики в группе детей, перенесших кровоизлияния и диффузное снижение мышечного тонуса в группе детей с гемолитической болезнью новорожденных. Изучая электроэнцефалограмму (ЭЭГ) автором было выявлено, что спонтанная биоэлектрическая активность головного мозга изменчива: дезорганизация ритма у детей с гемолитической болезнью новорожденных; синхронизация и паттерн вспышки δ -волн при геморрагиях. Это было подтверждено клинически изменением фаз сон - бодрствование, синдромами мышечной гипотонии, угнетения, нейрорефлекторной возбудимости, снижением рефлексов врожденного автоматизма [4].

По мнению Солнцева В.В. основным фактором риска затяжной желтухи является гипоксия, приводящая к поражению гепатобилиарной системы в виде позднего развития глюкоронилтрансферазной системы (ГТС), нарушения соотношения комплекса билирубина/альбумин с последующим развитием холестаза. Поражение ЦНС автор описывает в виде следующих синдромов: двигательных нарушений, вегето - висцеральных нарушений, гипертензионного. Солцев В.В впервые произвел клинику - лабораторную классификацию затяжной гипербилирубинемии на степени тяжести по уровню непрямого билирубина сыворотки крови: легкая

- (до 85 мкмоль/л), средней степени тяжести (86-150 мкмоль/л), тяжелая (выше 151 мкмоль/л), а также дана оценка характеристики течения затяжной желтухи: доброкачественное течение (снижение непрямого билирубина сыворотки до нормы к 2 месяцам жизни), волнообразное течение - (снижение непрямого билирубина к 21-30 дню жизни с дальнейшим ростом в течение 4-5 недель и нормальным показателем к 3 месяцу жизни), резистентное течение - (снижение непрямого билирубина к 21 суткам жизни с сохранением до 60 дня жизни ребенка). В данной работе автор отмечает, что для детей с ВУИ характерно волнообразное или резистентное течение со средней или тяжелой степенью затяжной желтухи. У детей первого года жизни, перенесших затяжную желтуху, в 28% случаев автором выявлено поражение нервной системы, помимо этого у 11% в соматическом статусе имелся дефицит массы тела [13].

Влияние комплекса альбумин-билирубин было также подтверждено Кагановой Т.И. и Логиновой А.А. при проведении лабораторных исследований у детей с затяжной желтухой. По мнению авторов, снижение альбуминсвязывающей функции плазмы обусловлено гестозами беременных, артериальной гипертензией и оперативным родоразрешением. Клинически отмечалась гепатомегалия, холестаза, волнообразное течение желтухи, вероятно, это связано с истощением функции детоксикации. При синдроме двигательных нарушений при затяжной желтухе отмечается увеличение показателей щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатамино-трансферазы (АСТ) при нормальной аланинаминотрансферазе (АЛТ) [5].

Как указывалось ранее, возможны другие последствия затяжной желтухи, так например, гипербилирубинемия новорожденных выделена в группу факторов риска развития нарушения слуха согласно данным Руководства Турецкого Неонатального Общества, причем аудиометрия проводится при выписке из перинатального центра, в 3 и 6 мес. [20]. В исследовании Stephen Hoff с соавторами, было указано, что 1,8% подвергшихся кохлеарной имплантации, инфицированы ЦМВ, а у 2,7% верифицирован ДЦП [31]. Hayder Al-Momen с соавторами описали ядерную желтуху как причину судорог у 6,4% новорожденных, причем у 90,5% судороги случились в первую неделю жизни [22].

Согласно результатам исследования, проведенного в 2008-2010 гг. в Китае, шкала Neurological International Battery (INFANIB) выявляет нарушения психомоторного развития у 24,5% доношенных детей 10 месяца жизни, причем гипербилирубинемия указана как фактор риска нарушения психомоторного развития у 49 % детей. Авторы подчеркивают наличие особенностей моторного развития ребенка в зависимости от расы [26].

Особый интерес вызывают данные, опубликованные в 2018 году Julia Ballester-Plane в ее диссертации. Автором был исследован нейрофизиологический профиль детей и взрослых с дискинетической формой ДЦП, наблюдавшихся в одном из госпиталей Барселоны. Julia Ballester-Plane проведен подробный литературный обзор: распространенность

дискинетической формы ДЦП 15%, как причины развития данной формы указаны ГИЭ и керниктерус, отмечается возможность тугоухости и снижения интеллекта у таких пациентов. В 80% случаев ДЦП имеют место патологические изменения при нейровизуализации, для дискинетической формы ДЦП характерно глубокое поражение скорлупы, таламуса, субталамических ядер. Интеллектуальное развитие при ДЦП оценивалось лишь в 50% предыдущих исследований, причем методы диагностики были не объективны, а в тяжелых случаях ДЦП вообще не оценивались. Автор рекомендует Raven Coloured Progressive Matrices (RCPM) как наиболее достоверный и чувствительный тест, комплексно оценивающий когнитивную функцию людей с тяжелыми моторными нарушениями и невозможностью коммуникации при ДЦП. Данный тест может быть использован как в исследовательской, так и в клинической работе у пациентов с гетерогенными нарушениями при ДЦП, он прост в исполнении для самих пациентов. Наиболее сохранены при дискинетической форме ДЦП являются: краткосрочная и долгосрочная вербальная память (интеллект, внимание, зрительная концентрация и память), рецептивная речь, способность к обучению. Кроме того выявлена корреляция между степенью моторных нарушений и нейропсихологическим развитием [23].

Возможны отдаленные последствия затяжной желтухи и в виде поражения эмоционально - волевой сферы с дебютом в дошкольном возрасте, по данным Первишко О.В. с соавторами это наблюдается у 90,5% детей: в виде тревожности, чувства страха, навязчивых действий, истероидных реакций, депрессии, сочетающиеся с нарушением работы желудочно-кишечного тракта [11].

Yvonne W.Wu с соавторами исследовал риск развития ДЦП у детей, рожденных в 15 госпиталях Калифорнии (1995-2011), с высоким уровнем ОБС сыворотки, требующим заменное переливания крови (ЗПК); установили, что для постановки ядерной желтухи и ассоциированным с ней ДЦП важен не только уровень ОБС, явления дистонии в виде хореоатетоза и гиперкинезов, но и данные МРТ головного мозга в виде двусторонних гиперинтенсных изменений бледного шара на T2, расценивающиеся как специфичный признак билирубиновой нейротоксичности, причем двигательные нарушения у данных детей были сопряжены с сенсо-невральной тугоухостью. Также обнаружено, что дефицит ГбФД, часто встречаемый в азиатской популяции, повышает риск развития ядерной желтухи новорожденных. Использование скрининга для выявления дефицита ГбФД предотвращает развитие ядерной желтухи, а наличие таких факторов как недоношенность, дефицит ГбФД, ГИЭ, сепсис, гемолитическая анемия, ацидоз и гипоальбуминемия повышают нейротоксичность гипербилирубинемии и развитие ядерной желтухи. Автором отмечено, что дети, требующие ЗПК, являются представителями азиатской популяции, мальчиками и недоношенными [35].

ГИЭ является важным фактором риска, повышающим нейротоксичность гипербилирубинемии, так как повышается проницаемость

гематоэнцефалического барьера, зачастую имеет место сочетание затяжной желтухи и ГИЭ, например, по данным россиян у 61,3% детей [9,35].

Относительно гипербилирубинемии в англоязычной литературе у авторов разное мнение, одни считают, что даже высокие цифры ОБС, требующие ЗПК, при отсутствии других вышеуказанных факторов нейротоксичности, могут не повлиять на дальнейшее психомоторное развитие ребенка [35], другие считают, что неонатальная желтуха, требующая лечение, является фактором риска развития ДЦП [19].

В Руководстве Турецкого Неонатального Общества новорожденные с гипербилирубинемией, нуждающиеся только в фототерапии, отнесены в группу легкого риска и наблюдаются педиатром; дети с тяжелой неонатальной желтухой это группа с умеренным риском и подлежит наблюдению группой специалистов (педиатр, детский невролог, окулист, оториноларинголог, радиолог, детский психолог и социальный работник); новорожденные с неонатальной желтухой, требующей ЗПК и дети, перенесшие билирубиновую энцефалопатию, отнесены в группу высокого риска. Дети из группы высокого риска наблюдаются мультидисциплинарной командой, состоящей из неонатолога, детского невролога, генетика, логопеда, детского эндокринолога, хирурга, нейрохирурга, ортопеда, детского кардиолога, физиотерапевта, специалиста по питанию и педагога. Данное руководство рекомендует соблюдать следующую кратность наблюдения за детьми из группы высокого риска: в первые 7-10 дней после выписки из неонатального центра, далее доношенные ежемесячно первые три месяца с интервалом каждые 15 дней, по достижении 6, 9, 12, 18 мес. и в возрасте 3, 5 или 6 лет, и в 12 лет [20].

В случаях риска инвалидности очень важно раннее вмешательство. Исследование, проведенное в развивающихся странах: Индия, Пакистан, Замбия в период 2006-2009гг., показало, что двукратные в месяц посещения детей на дому, с рождения до 36 мес. жизни с последующей оценкой и повышение знаний родителей о психомоторном развитии детей, уменьшают смертность и снижают риск развития ранней инвалидности [34]. Проблема тяжелых гипербилирубинемий актуальна для стран Африки, авторами данной статьи найдены две диссертации на эту тему. Adolph Eli Garfo в своей диссертации указывает желтуху новорожденных как шестую по значимости причину госпитализации в госпиталь коммуны Виннеба (Африка), кроме того неонатальная желтуха является одной из пяти причин смертности новорожденных в Республике Гана за период 2008-2012гг. Имеет место низкая осведомленность матерей о симптомах неонатальной желтухи, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью, но при этом матери считали терапию в госпитале более эффективной, мнения отца ребенка и семьи влияют на решение матери обратиться за медицинской помощью [17]. Другой исследователь из Ганы, Kwame Emmanuel Tender, выделяет несовместимость по группе крови и резус-фактору, недоношенность, низкую масса тела при рождении и семейные случаи желтухи, как основные

факторы риска развития тяжелых гипербилирубинемий, также достоверно значимы принадлежность к мужскому полу и наличие сепсиса для развития данной патологии. Для профилактики тяжелых гипербилирубинемий рекомендуется обучать будущих мам в женских консультациях распознавать симптомы патологического течения неонатальной желтухи [24].

Для Австралии также остро стоит проблема поздней диагностики и постановки ДЦП, где адаптируют разные шкалы для диагностики ДЦП у детей первого года жизни из группы высокого риска; но по-прежнему золотым стандартом для ранней диагностики моторных нарушений первого года жизни признана шкала Прехтла [27].

Выводы.

Проведенный анализ данных литературного обзора позволяет установить более высокую распространенность затяжной желтухи в азиатской популяции, для которой характерны наличие следующих этиологических факторов: желтуха грудного вскармливания, дефицит ГбФД, конфликты в системе АВ0. Отмечается рост обращаемости за медицинской помощью в связи с затяжной желтухой новорожденных и последующий подъем неврологической заболеваемости детей первого года жизни. Кроме установленной связи затяжной желтухи с ДЦП, выявлено патологическое влияние на снижение интеллекта, возникновение тугоухости, нарушение со стороны эмоционально-волевой сферы, задержку в физическом и психомоторном развитии. Отсутствие Национального регистра не позволяет оценить распространенность затяжной желтухи по всей стране. Превентивные меры по раннему выявлению позволят улучшить качество жизни детей и снизить риски ранней инвалидизации.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Вклад авторов:

Ракишева Ж.В. – корреспондирующий автор, поиск, анализ литературных источников, написание основных разделов статьи, формулирование выводов.

Лепесова М.М. – общее руководство работой

Результаты данного исследования публикуются впервые.

Литература:

1. Божбанбаева Н.С. с соавт. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух // Батыс Казакстан медицина журналы. 2015. №2(46) С.32-35
2. Булекбаева Ш.А. Разработка и оценка эффективности реабилитационных мероприятий при различных формах детского церебрального паралича: автореф. дис. д-ра мед. наук. Алматы, 2010. 340 с.
3. Жан Айкарди. Заболевания нервной системы у детей: пер. с англ.; Том 1. М.: «Бином», 2013. С.27-31.
4. Зедонг С.Б. Клинико-функциональные изменения нервной системы при гипербилирубинемиях в неонатальном периоде: дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004. 280 с.
5. Каганова Т.И., Логинова А.А. Особенности альбуминсвязывающей плазмы у детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. №4. С.10-14.

6. Клинический Протокол Диагностики и Лечения РК «Неонатальная Желтуха». 2014. С.2

7. Куанышбекова Р.Т. Состояние здоровья детей с внутриутробными инфекциями: докт. дис. мед. наук Алматы, 2001. 320 с.

8. Лепесова М.М. с соавт. Научное обоснование и разработка Программы по снижению инвалидности психоневрологических заболеваний у детей (ДЦП, Эпилепсия) // Отчет по НТП 2006-2007гг. АГИУВ, Алматы, 2007.30 с.

9. Макарова Е.Ю. с соавт. Клинико-биохимические аспекты синдрома двигательных расстройств у детей раннего возраста // Смоленский медицинский альманах. 2010. №3. С.108-114.

10. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Современные принципы ранней диагностики и комплексного лечения перинатальных поражений центральной нервной системы и детского церебрального паралича. Методическое пособие. Москва.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2013.76 с.

11. Первишко О.В. с соавт. Катамнез детей, перенесших затяжную конъюгационную желтуху // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. 24(4) С.105-108.

12. Первишко О.В. с соавт. Этиологическая структура затяжных желтух у детей раннего возраста // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. №6 (135). С.30-32.

13. Солнцев В.В. Оптимизация тактики ведения новорожденных детей с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией: дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2011. 260 с.

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

15. Ушакова Р.А. Желтухи периода новорожденности. Роль инфекций в формировании затяжного варианта течения желтухи у детей раннего возраста // Уральский Медицинский Журнал. 2009. №7 (61). С.5-13.

16. Ушакова Р.А., Ковтун О.П. Современные аспекты формирования затяжной желтухи у новорожденных детей // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010. №2. С.33-36.

17. Adolph Eli Garfo. Heath-seeking behaviours of mothers of babies with neonatal jaundice in the Winneba community. Dissertation. University of Ghana. 2018. P.90 <http://ugspace.ug.edu.gh> (19.05.2019).

18. 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 (19.05.2019)

19. Benfer K.A. et al. Community-based parent-delivered early detection and intervention programme for infants at high risk of cerebral palsy in a low-resource country (Learning through Everyday Activities with Parents (LEAP-CP): protocol for a randomised controlled trial // BMJ Open 2018;8 <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021186> (19.05.2019)

20. *Betul Acunaş et al.* Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants//Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): P.180-195

21. *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

22. *Hayder Al-Momen et al.* Prediction of Death in Neonatal Seizures in Iraq // Tohoku J. Exp. Med., 2018. P.246-249

23. *Julia Ballester-Plane.* Beyond the motor impairment in dyskinetic cerebral palsy: neuropsychological and connectome based approach. Dissertation. Universitat de Barcelona.2018. P. 127 www.tdx.cat (19.05.2019)

24. *Kwame Emmanuel Tender.* Risk factors for sever hyperbilirubinemia (jaundice) among neonates in Accra. Dissertation University of Ghana. 2018. P.122 <http://ugspace.ug.edu.gh> (19.05.2019)

25. *Lie K., Groholt E., Eskild A.* Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study // BMJ. October 2010. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4990> (19.05.2019)

26. *Liao et al.* Predicting neurodevelopmental outcomes for at-risk infants: reliability and predictive validity using a Chinese version of the INFANIB at 3, 7 and 10 months // BMC Pediatrics. 2012. 12: 72 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-72> (19.05.2019)

27. *Morgan N. et al.* Optimising motor learning in infants at high risk of cerebral palsy: a pilot study //BMC Pediatrics.2015.15:30 <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0347-2> (19.05.2019)

28. *Narasimhappa M. Gundur et al.* Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn // Pediatrics International. 2010. №52. P.769-772

29. Neonatal jaundice. Clinical Guideline. May 2010. Funded to produce guidelines for the NHS by NICE. P.525 www.rcog.org.uk (19.05.2019)

30. *Prasad Advappa Parvathamma et al.* Three-year experience with prolonged neo-natal jaundice screening in a district general hospital // International Journal of Contemporary Pediatrics. 2017. №4(1). P.1-4

31. *Stephen Hoff et al.* Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating conditions // Otolaryngology & Neurotology, Vol. 40, No. 4, 2019. P.454–463

32. *Tanzila Chowdhury et al.* Does UTI case prolonged jaundice in otherwise well infants? // Eur J Pediatr. 2015. №174. P.971-974

33. *Vijay Agrawal et al.* Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns // International Journal of Contemporary Pediatrics. 2017. №4(3). P.984-988

34. *Wallander et al.* Brain Research to Ameliorate Impaired Neurodevelopment-Home-based Intervention Trial (BRAIN-HIT) // BMC Pediatrics. 2010.10:27 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-27> (19.05.2019)

35. *Wu et al.* Risk for Cerebral Palsy in Infants with Total Serum Bilirubin Levels at or Above the Exchange Transfusion Threshold// JAMA Pediatr. 2015; 169(3): P.239-246.

References:

1. *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]

2. *Bulekbaeva Sh.A.* *Razrabotka i oценка ehffektivnosti reabilitatsionnykh meropriyatij pri razlichnykh formah detskogo cerebral'nogo paralicha* (dis. d-ra med.nauk) [Development and assessment of efficiency of rehabilitation measures different forms Cerebral Palsy. Doct. Diss.] Almaty, 2010, 39 p. [In Russian]

3. *Jean Aikardi.* *Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei* [Nervous's system children disease]. Tom 1.M.: «Binom», 2013.P.27-31. [In Russian]

4. *Zedong S.B.* *Kliniko-funkcional'nye izmeneniya nervnoj sistemy pri giperbilirubinemiyah v neonatal'nom periode* (dis.kand.med.nauk) [Clinical and functional changes of nervous system of neonatal hyperbilirubinemia. Diss]: St.Petersburg,2004.28 p. [In Russian]

5. *Kaganova T.I., Loginova A.A.* Osobennosti al'bumin svyazyvayushchei plazmy u detei s giperbilirubinemiei v neonatal'nom periode [Characteristics of plasma albumin-binding capacity in neonatal infants with hyperbilirubinemia]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of perinatology and pediatrics]. 2011. №4. P.10-14 [In Russian]

6. Clinical protocol diagnosis and treatment Republic Kazakhstan «Neonatal jaundice». 2014. P.2 [In Russian]

7. *Kuanyshbekova R.T.* *Sostoyanie zdorov'ya detei s vnutritrobnymi infektsiyami* (dis.doktora med.nauk.) [Health status of children with intrauterine infections. Doct. Diss.] Almaty, 2001, 52 p. [In Russian]

8. *Lepesova M.M. et al.* Nauchnoe obosnovanie i razrabotka Programmy po snizheniyu invalidnosti psihonevrologicheskikh zabolevanij u detej [Scientific rationale and development program of decrease disability of children neurological diseases] (CP, Epilepsy). Report of STP 2006-2007. AGIUV, Almaty, 2007.30 p. [In Russian]

9. *Makarova E.Yu. et al.* *Kliniko-biohimicheskie aspekty sindroma dvigatel'nykh rasstrojstv u detej rannego vozrasta* [Clinical and biochemical aspects children motor disorder in infants]. *Smolenskii meditsinskii al'manakh* [Smolensk medical almanakh]. 2010. №3. P.108-114 [In Russian]

10. *Nemkova S. A., Zavadenko N. N., Medvedev M. I.* *Sovremennye printsipy rannei diagnostiki i kompleksnogo lecheniya perinatal'nykh porazhenii tsentral'noi nervnoi sistemy i detskogo tserebral'nogo paralicha* [Modern principles of early diagnosis and complex treatment of perinatal injury of the central nervous system and cerebral palsy]. Methodic manual. Moscow.: Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 2013. 76 p. [In Russian]

11. *Pervishko O.V. et al.* *Katamnez detei, perenesshikh zatyazhnuyu kon'yugatsionnyuyu zheltukhu* [Catamnesis of children with chronic conjugated jaundice]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2017. 24(4). P.105-108 [In Russian]

12. *Pervishko O.V. et al.* *Ehtiologicheskaya struktura zatyazhnykh zheltukh u detej rannego vozrasta* [Etiological structure protracted jaundice in children]. *Kubanskii*

nauchnyi meditsinskii vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2012. №6 (135) P.30-32 [In Russian]

13. Solncev V.V. *Optimizatsiya taktiki vedeniya novorozhdennykh detej s zatyazhnoi kon"yugatsionnoi giperbilirubinemiei* (dis.kand.med.nauk) [Management optimization of newborns with prolonged hyperbilirubinemia Diss]. Nizhny Novgorod, 2011. 226 p. [In Russian]

14. 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]

15. Ushakova R.A. Zheltukhi perioda novorozhdennosti. Rol' infektsii v formirovani zatyazhnogo varianta techeniya zheltukhi u detei rannego vozrasta [Jaundices in the neonatal period. TORCH-infections role in prolonged course of jaundice in neonates and young children]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural Medicine Journal]. 2009. № 7(61) P.5-13 [In Russian]

16. Ushakova R.A., Kovtun O.P. Sovremennye aspekty formirovaniya zatyazhnoi zheltukhi u novorozhdennykh detei [Contemporary aspects of occurrence of newborns prolonged jaundice]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science]. 2010. №2. P.33-36 [In Russian]

17. Adolph Eli Garfo. *Heath-seeking behaviours of mothers of babies with neonatal jaundice in the Winneba community*. Dissertation. University of Ghana. 2018. P.90. <http://ugspace.ug.edu.gh> (19.05.2019)

18. 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 (19.05.2019)

19. Benfer K.A. et al. Community-based parent-delivered early detection and intervention programme for infants at high risk of cerebral palsy in a low-resource country (Learning through Everyday Activities with Parents (LEAP-CP): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018; 8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021186> (19.05.2019)

20. Betul Acunaş, et al. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(Suppl 1): P.180-195

21. 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

22. Hayder Al-Momen et al. Prediction of Death in Neonatal Seizures in Iraq. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2018. P.246-249

23. Julia Ballester-Plane. *Beyond the motor impairment in dyskinetic cerebral palsy: neuropsychological and connectome based approach*. Dissertation. Universitat de Barcelona.2018. P. 127 www.tdx.cat (19.05.2019)

24. Kwame Emmanuel Tender. *Risk factors for sever hyperbilirubinemia (jaundice) among neonates in Accra*. Dissertation University of Ghana. 2018. P.122 <http://ugspace.ug.edu.gh> (19.05.2019)

25. Lie K., Groholt E., Eskild A.. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ*. October 2010. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4990> (19.05.2019)

26. Liao et al. Predicting neurodevelopmental outcomes for at-risk infants: reliability and predictive validity using a Chinese version of the INFANIB at 3, 7 and 10 months. *BMC Pediatrics*. 2012. 12: 72 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-72>

27. Morgan et al. Optimising motor learning in infants at high risk of cerebral palsy: a pilot study. *BMC Pediatrics*. 2015. 15: 30 <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0347-2> (19.05.2019)

28. Narasimhappa M. Gundur et al. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatrics International*. 2010. №52. P.769-772

29. Neonatal jaundice. Clinical Guideline. May 2010. Funded to produce guidelines for the NHS by NICE. P.525 www.rcog.org.uk (19.05.2019)

30. Prasad Advappa Parvathamma et al. Three-year experience with prolonged neonatal jaundice screening in a district general hospital. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017. №4(1). P.1-4

31. Stephen Hoff et al. Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating conditions. *Otology & Neurotology*, Vol. 40, No. 4, 2019. P. 454-463

32. Tanzila Chowdhury et al. Does UTI case prolonged jaundice in otherwise well infants? *Eur J Pediatr*. 2015. №174. P.971-974

33. Vijay Agrawal et al. Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017. №4(3). P.984-988

34. Wallander et al. Brain Reseach to Ameliorate Impaired Neurodevelopment-Home-based Intervention Trial (BRAIN-HIT). *BMC Pediatrics*. 2010. 10: 27 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-27> (19.05.2019).

35. Wu et al. Risk for Cerebral Palsy in Infants with Total Serum Bilirubin Levels at or Above the Exchange Transfusion Threshold. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(3): P.239-246.

Контактная информация:

Ракишева Жаннат Валихметовна - магистрант 1-го года обучения, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан.

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

e-mail: zhannat.rakisheva@mail.ru