

УДК 616.633.937-002.2-053.31/36-08

ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЗАТЯЖНОЙ КОНЬЮГАЦИОННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕЙ

О.В. Халецкая, В.В. Солнцев,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

В результате проведенного исследования определены критерии тяжести и варианты течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста. Проведенный анализ динамики снижения показателей уровня общего и непрямого билирубина, особенностей клинических проявлений затяжной гипербилирубинемии позволил выделить три варианта течения данного патологического состояния: доброкачественное, волнообразное и резистентное течение. Определена степень тяжести затяжной конъюгационной гипербилирубинемии. Полученные в ходе исследования данные позволили обосновать тактику ведения новорожденных и детей раннего возраста с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией с учетом степени тяжести и варианта течения патологического состояния.

Ключевые слова: новорожденные, затяжная гипербилирубинемия, варианты течения, лечение.

The carried-out research has showed the severity criteria and the variants of the course of lingering conjugated hyperbilirubinemia of newborns and early aged infants. The analysis of the dynamics of the decrease of the indices of total and indirect bilirubin level helped to distinguish three variants of the course of this pathological condition: benign, undulating and resistant course. The degrees of severity of lingering conjugated hyperbilirubinemia have been stated. The received data allowed to substantiate the tactics of the treatment of newborns and infants with lingering conjugated hyperbilirubinemia regarding the severity degree and the variant of the course of pathological condition.

Key words: newborns, lingering hyperbilirubinemia, variants of the course, treatment

В России ежегодно у 62–80% новорожденных появляется клиника желтухи. Несмотря на множество исследований, проведенных в разные годы для изучения причин этого состояния периода новорожденности, актуальность данной проблемы не уменьшается [1, 2, 3]. В последние годы большая часть неонатальных желтух протекает с высоким уровнем билирубина в сыворотке крови и принимает затяжное течение, нередко переходя границы первого месяца жизни, вследствие чего формируется высокий риск развития осложнений, обусловленных нейротоксичностью непрямого билирубина [4, 5, 6].

В литературе нет достаточных данных о факторах риска формирования затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у детей, недостаточно широко освещены вопросы распространенности затяжной конъюгационной гипербилирубинемии, классификации по степени тяжести и влияния данного патологического состояния на нервно-психическое развитие детей. Наряду с этим ощущается дефицит лекарственных препаратов, способствующих быстрому и эффективному купированию гипер-

билирубинемий. С другой стороны, желтуха в периоде новорожденности является самой частой причиной необоснованного и длительного лечения с использованием инвазивных методов и большого количества лекарственных препаратов, небезразличных для организма новорожденного [7, 8].

Желтуха может быть одним из симптомов герпетических инфекций, в частности цитомегаловирусной (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ) инфекций. Отличительная черта ЦМВ и ВПГ-инфекций – это латентное или нетяжелое течение этих инфекций у беременных и новорожденных, а также способность возбудителей к длительной персистенции во многих органах. Учитывая большую распространенность герпетических инфекций, высокую социально-экономическую значимость, вовлечение в процесс гепатобилиарной системы при внутриутробных инфекциях, все это определяет данную проблему как высоко актуальную.

Цель настоящего исследования – на основании изучения клинико-лабораторных показателей у новорожденных с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией обосновать

тактику ведения пациентов с учетом степени тяжести и характера течения указанных нарушений.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось на кафедре госпитальной педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии. Базами исследования были выбраны МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» (главный врач – Л.А. Смирнова) и МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1» Приокского района г. Нижнего Новгорода (главный врач – Н.В. Кисель) в 2007–2011 гг.

В соответствии с целью и задачами исследования было проведено проспективное исследование клинико-биохимических показателей у детей в возрасте до 3 месяцев жизни с проявлениями затяжной конъюгационной гипербилирубинемии (сохранение гипербилирубинемии свыше 2 недель жизни). Основную группу наблюдения составили дети в количестве 100 человек (средний возраст $53,4 \pm 1,8$ дней жизни), имевшие проявления затяжной конъюгационной гипербилирубинемии, из них мальчиков – 62%, девочек – 38%. Основная группа наблюдения была сформирована методом случайной выборки.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов до 3 месяцев жизни включительно, наличие затяжной конъюгационной гипербилирубинемии (сохранение гипербилирубинемии свыше 2 недель жизни), вакцинация против гепатита В в первые 24 часа жизни.

Критерии исключения из исследования: явно текущий инфекционный процесс, врожденные пороки развития, наличие физиологической желтухи, установленные причины желтухи (в том числе желтухи от грудного молока и т. д.).

Контрольная группа детей была отобрана методом «случай-контроль» в количестве 80 человек того же возраста и пола, не имеющих затяжной конъюгационной гипербилирубинемии в неонатальном периоде, указанная группа детей наблюдалась амбулаторно с диагнозом перинатальное поражение нервной системы. Основная и контрольная группы по абсолютным показателям: возрасту матери, сроку гестации, массе тела ребёнка при рождении оказались сравнимы ($p < 0,05$).

В процессе исследования применялись следующие методы обследования: изучение анамнеза жизни, настоящего заболевания и факторов риска по анкете, разработанной в соответствии с целями и задачами настоящего исследования; клинические методы – стандартизированное соматическое и неврологическое обследование; лабораторные методы исследования – общеклинические исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови (билирубин общий, прямой, непрямой, трансаминазы печени (АсАТ, АлАТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, глюкоза, креатинин, холестерин; определение маркерного спектра герпетических инфекций (герпес-вирусной инфекции 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусной инфекции) методом ИФА с определением avidности и количественных показателей уровня антител класса Ig M и Ig G, определение методом ПЦР данного спектра возбудителей герпетических инфекции в биологических субстратах (в крови, моче, слезе, слюне); обзорное ультразвуковое исследование брюшной полости и нейросонография; оценка нервно-психического развития пациентов на протяжении первого года жизни (Журба Л.Т., Мастюкова Е.М.,

1981); оценка физического развития на протяжении первого года жизни производилась при помощи центильного метода по центильным таблицам (одномерным центильным шкалам).

Статистическая обработка проводилась с применением лицензионных статистических программ Biostat и Statistica 6. Для анализа количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни, для анализа номинальных и ранговых переменных непараметрические тесты χ -квадрат и точный критерий Фишера (для малых выборок). Внутригрупповые сравнения проводились по методу Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В доступной нам литературе не удалось найти сведений по оценке степени тяжести затяжной конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных и детей первых месяцев жизни, что послужило предпосылкой к проведению анализа имеющихся данных в этом направлении. На основании проведенного анализа клинико-лабораторных данных в зависимости от концентрации в крови непрямого билирубина формировались группы пациентов с различными степенями тяжести затяжной конъюгационной гипербилирубинемии.

Сопоставление результатов лабораторного обследования и данных клинического исследования позволило выделить три степени тяжести затяжной конъюгационной гипербилирубинемии. Легкая степень тяжести определялась при уровне непрямого билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, при этом в соматическом статусе отсутствовали клинически значимые изменения, со стороны нервной системы регистрировались нарушения легкой степени.

Средняя степень тяжести определялась при уровне непрямого билирубина в сыворотке крови в пределах от 86 до 150 мкмоль/л, что сопровождалось изменениями в соматическом статусе, регистрировались проявления холестатического синдрома, неврологические расстройства легкой и умеренной степени, среди которых стойко лидировал синдром вегетовисцеральных нарушений, гипертонзионный синдром.

Тяжелая степень регистрировалась при уровне непрямого билирубина в сыворотке крови выше 151 мкмоль/л, что сопровождалось изменениями в соматическом и неврологическом статусах. Тяжесть состояния в данном случае определялась наличием выраженного холестатического синдрома, стойкими умеренно выраженными неврологическими нарушениями.

Доля детей с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией легкой степени тяжести составила 38%, средней степени тяжести – 46%, тяжелой степени – 16% обследованных.

Также была проанализирована динамика снижения показателя уровня общего билирубина, что позволило разделить основную группу детей на три подгруппы, в зависимости от особенностей течения конъюгационной гипербилирубинемии:

1. Доброкачественное течение. Данная подгруппа (47% человек) характеризовалась постепенным снижением уровня непрямого билирубина на фоне проводимой терапии с достижением нормальных показателей к 58–68-му дню жизни (к 2 месяцам жизни).

2. Волнообразное течение. В данной подгруппе (34% человек) уровень непрямого билирубина снижался к 21–30-м

суткам жизни, а затем вновь постепенно нарастал на протяжении последующих 4–5 недель с дальнейшим снижением данного показателя к 3 месяцам жизни.

3. Резистентное течение. У пациентов данной подгруппы (19% человек) снижение уровня непрямого билирубина происходило медленнее, чем в предыдущих подгруппах. Уровень непрямого билирубина снижался до $112,56 \pm 33,26$ мкмоль/л к 21–30-м суткам жизни и, несмотря на проводимую терапию, сохранялся в этих пределах до 60-х суток жизни (2 месяца) и в последующем постепенно снижался. Нормализация уровня непрямого билирубина в данной подгруппе наблюдаемых регистрировалась в возрасте 3 месяцев и старше.

Были установлены достоверные корреляционные связи между степенью тяжести и вариантом течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии: легкая степень тяжести – доброкачественное течение ($r=0,831$; $p<0,001$), средняя степень тяжести – волнообразное течение ($r=0,777$; $p<0,001$), тяжелая степень тяжести – резистентное течение ($r=0,901$; $p<0,001$). Клинико-биохимические критерии степени тяжести и вариантов течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии могут быть использованы в постановке и формулировке диагноза с целью оптимизации тактики ведения пациентов.

С целью изучения роли герпетических инфекций (ЦМВИ и ВПГИ – 1-го, 2-го типов) в формировании затяжной конъюгационной гипербилирубинемии было проведено обследование 40 детей на ЦМВИ и ВПГИ 1-го и 2-го типов из состава основной группы наблюдаемых. Оценивался также уровень специфических антител в сыворотке крови матери. Из контрольной группы детей (средний возраст составил $34,26 \pm 8,17$ месяцев) были обследованы на указанные инфекции 20 человек, отобранные методом «случай-контроль». Согласно полученным данным, 27,5% обследованных пациентов основной группы имели признаки активной герпетической инфекции преимущественно ЦМВ этиологии (в 25% наблюдений). Герпетические инфекции протекали без развития тяжелых манифестных форм, однако дети имели проявления затяжной гипербилирубинемии средней или тяжелой степени тяжести с волнообразным или резистентным течением. Таким образом, вклад инфекционного фактора в формирование затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии наряду с гипоксическими нарушениями достаточно существенен. У обследованных детей контрольной группы (20 человек) активного процесса указанных инфекций обнаружено не было.

На основании проведенного исследования нами предложена тактика ведения детей с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией в зависимости от степени тяжести и варианта течения данного патологического состояния и инфицированности герпетическими инфекциями (ЦМВИ и ВПГИ 1-го и 2-го типов).

С учетом раскрытых механизмов формирования затяжной гипербилирубинемии целесообразно в терапии данных нарушений использовать гепатопротектор – урсодезоксихолевую кислоту (УДКХ). Препарат УДКХ (Урсосан) назначался в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки до купирования клинико-лабораторных проявлений конъюгационной гипербилирубинемии.

Учитывая значительный вклад гипоксического поражения нервной системы и печени в развитие затяжной гипербили-

рубинемии, риск нарушений нервно-психического развития, целесообразно включать в терапию препарат L-карнитин (Элькар). С учетом полученных в ходе исследования данных препарат Элькар целесообразно включать в терапию детям со среднетяжелыми или тяжелыми проявлениями затяжной гипербилирубинемии в сочетании с волнообразным или резистентным вариантом течения. Элькар (раствор 20%) назначался в дозировке 100 мг/кг/сутки в два приема до нормализации клинико-лабораторных показателей (таблица 1).

Оценка эффективности комплексной терапии затяжной гипербилирубинемии, включающей в себя использование препаратов УДКХ (Урсосан) и препарата L-карнитина (Элькар), была проведена в двух подгруппах пациентов – со среднетяжелым волнообразным течением (таблица 2) и с тяжелым резистентным течением затяжной гипербилирубинемии (таблица 3). Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась по ряду клинических (уменьшение интенсивности желтушного прокрашивания кожных покровов и склер, уменьшение гепатомегалии) и биохимических признаков (билирубин общий, прямой, непрямой; трансаминазы печени (АсАТ, АлАТ); щелочная фосфатаза (ЩФ); гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)).

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика подгрупп сравнения в зависимости от варианта терапии затяжной конъюгационной гипербилирубинемии

Вариант лечения	Степень тяжести / вариант течения				Общее число детей (n=61)	
	Средняя/ волнообразное (n=30)		Тяжелая/ резистентное (n=31)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
УДКХ (Урсосан) 15 мг/кг/сут + L-карнитин (Элькар раствор 20%) 100 мг/кг/сут.	15	48,4	16	53,3	31	50,8
УДКХ (Урсосан) 15 мг/кг/сут	16	51,6	14	46,7	30	49,2

ТАБЛИЦА 2.

Характеристика биохимических показателей в сравниваемых подгруппах пациентов со средней степенью тяжести, волнообразным течением на фоне проводимого лечения

Показатель	Основная подгруппа (n=31)		p	Подгруппа сравнения (n=30)		p
	22-30 дней жизни (исходно)	36-60 дней жизни (14-30-е сутки лечения)		22-30 дней жизни (исходно)	36-60 дней жизни (14-30-е сутки лечения)	
Общий билирубин (мкмоль/л)	111,2 (102;177,09)	5,3 (5,2;5,6)	<0,001*	111,57 (80,1;176,97)	50,36 (32,4;62,4)	0,071
Прямой билирубин (мкмоль/л)	14,67 (14,24;20,22)	1,3 (1,2;1,3)	<0,001*	14,71 (11,96;20,4)	10,2 (7,1;13,49)	0,339
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	93,01 (86,7;158,78)	3,9 (3,8;4)	<0,001*	90,74 (65,75;156,2)	40,02 (22,95;50,8)	0,382
АсАТ (мккат/л)	0,67 (0,44;1,01)	0,36 (0,3;0,6)	0,040*	0,68 (0,53;0,86)	0,63 (0,51;0,72)	0,414
АлАТ (мккат/л)	0,41 (0,3;0,6)	0,32 (0,16;0,35)	0,009*	0,41 (0,3;0,57)	0,34 (0,24;0,48)	0,341
ЩФ (Ед/л)	750 (621;1012)	235 (125;312)	0,027*	809 (660;1012)	796 (675;989)	0,110
ГГТ (Ед/л)	80 (69,2;134,5)	25 (21;26)	<0,001*	96,8 (71,5;112,6)	59,4 (42,4;68,2)	0,110

*Примечание: * p<0,05.*

Для каждой из указанных подгрупп дополнительно были сформированы подгруппы сравнения из пациентов, имеющих проявления среднетяжелого волнообразного течения и тяжелого резистентного течения затяжной конъюгационной гипербилирубинемии. Пациенты подгрупп сравнения получали в лечении только препарат УДХК (Урсосан) в указанных выше дозировках.

В результате анализа полученных данных установлено, что клинико-биохимические показатели у пациентов основной подгруппы со средней степенью тяжести и волнообразным течением купировались на 4–5 дней быстрее, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$) (таблица 2), а у пациентов основной подгруппы с тяжелой степенью тяжести и резистентным течением клинико-биохимические показатели нормализовались на 5–6 дней быстрее, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$) (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Характеристика биохимических показателей в сравниваемых подгруппах пациентов с тяжелой степенью тяжести, резистентным течением на фоне проводимого лечения

Показатель	Основная подгруппа (n=16)		p	Подгруппа сравнения (n=14)		p
	22-30 дней жизни (исходно)	36-60 дней жизни (14-30-е сутки лечения)		22-30 дней жизни (исходно)	36-60 дней жизни (14-30-е сутки лечения)	
Общий билирубин (мкмоль/л)	123,1 (75,8;174,4)	5,3 (5,2;5,6)	<0,001*	110,5 (100,38;172,6)	53,31 (51; 92)	0,098
Прямой билирубин (мкмоль/л)	13,85 (10,12;17,53)	1,3 (1,2;1,3)	<0,001*	13,85 (10,39;17,74)	10,2 (8,71;12,4)	0,234
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	99,37 (65,62;152,28)	3,9 (3,8;4)	<0,001*	96,49 (82,03;154,05)	41,86 (40,69;71,59)	0,365
АсАТ (мккат/л)	0,62 (0,57; 0,71)	0,36 (0,3;0,6)	0,032*	0,62 (0,51; 0,65)	0,61 (0,50; 0,62)	0,314
АлАТ (мккат/л)	0,32 (0,27; 0,47)	0,32 (0,16;0,35)	0,012*	0,4 (0,27;0,55)	0,35 (0,25;0,45)	0,334
ЩФ (Ед/л)	714 (636; 868)	235 (125;312)	0,024*	773 (641;966)	780 (675;989)	0,118
ГГТ (Ед/л)	80,2 (71,5; 110,4)	25 (21;26)	0,029*	80 (69,2;134,5)	59,4 (52,3; 65,2)	0,123

Примечание: * $p < 0,05$.

Согласно полученным нами данным, при затяжных конъюгационных гипербилирубинемиях среднетяжелой и тяжелой степени с волнообразным или резистентным вариантами течения выявлена высокая частота острой ЦМВ-инфекции (в 25% наблюдений), что диктует необходимость терапии инфекционного процесса. Учитывая отсутствие клинически тяжелых манифестных форм и формирование нетяжелых проявлений в виде затяжной гипербилирубинемии целесообразно использование в терапии препаратов интерферонов. С этой целью нами был использован препарат Генферон лайт – эффективный комплексный препарат противовирусного, иммуномодулирующего, антипролиферативного и антибактериального действия.

Пациентам, имеющим признаки активности герпетической инфекции (ЦМВИ и ВПГИ 1-го и 2-го типов), назначался препарат УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки 1 раз в сутки, препарат L-карнитин (Элькар, раствор 20%) в дозировке 100 мг/кг/сутки в два приема и препарат интерферона (суппозитории ректальные Генферон лайт 125000, по одно-

му суппозиторию два раза в сутки, курсом 10 дней, затем одна свеча через сутки, курсом 20 дней) до купирования клинико-лабораторных проявлений конъюгационной гипербилирубинемии. Для оценки эффективности проводимой терапии у пациентов основной подгруппы была сформирована дополнительно подгруппа пациентов с признаками активной герпетической инфекции (ЦМВИ и ВПГИ 1-го и 2-го типов). Пациенты подгруппы сравнения получали комплексную терапию за исключением суппозиторий ректальных Генферон лайт 125000 (таблица 4).

ТАБЛИЦА 4.

Характеристика биохимических показателей у пациентов с ЦМВИ, ВПГИ 1-го, 2-го типов на фоне проводимого лечения

Показатель	Основная подгруппа (n=11)		p	Подгруппа сравнения (n=10)		p
	22-30 дней жизни (исходно)	36-60 дней жизни (14-30-е сутки лечения)		22-30 дней жизни (исходно)	36-60 дней жизни (14-30-е сутки лечения)	
Общий билирубин (мкмоль/л)	86,29 (76,4;141,14)	5,2 (5,1;5,3)	<0,001*	123 (75,8;142,4)	52,1 (37,4;61,3)	0,213
Прямой билирубин (мкмоль/л)	12,4 (10,8;15,23)	1,3 (1,2;1,3)	<0,001*	13,85 (10,12;17,53)	10,2 (7,12;10,91)	0,343
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	73,4 (64;126,9)	3,9 (3,8;4)	<0,001*	99,37 (65,62;122,28)	41,65 (27,08;51,1)	0,122
АсАТ (мккат/л)	0,69 (0,57;0,77)	0,35 (0,32;0,65)	0,018*	0,62 (0,57;0,71)	0,58 (0,51;0,71)	0,241
АлАТ (мккат/л)	0,44 (0,38;0,57)	0,32 (0,16;0,35)	<0,001*	0,32 (0,27;0,47)	0,37 (0,3;0,48)	0,328
ЩФ (Ед/л)	714 (636;868)	235 (125;312)	0,001*	660 (626;773)	675 (562;800)	0,386
ГГТ (Ед/л)	80,2 (71,5;110,4)	25 (21;26)	<0,001*	64,2 (60,4;82,4)	57,6 (43,2;69,4)	0,374

Примечание: * $p < 0,05$.

В результате анализа полученных данных установлено, что нормализация клинико-биохимических показателей у пациентов основной подгруппы происходила на 5–6 дней быстрее, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$). Таким образом, в терапию пациентов с нетяжелыми формами активной герпетической инфекции (ЦМВИ, ВПГИ 1-го, 2-го типов) необходимо включать препараты интерферона α -2 наряду с вышеперечисленными лекарственными средствами.

Полученные нами в ходе исследования данные позволяют обосновать тактику ведения новорожденных и детей раннего возраста с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией.

Выводы

1. На основании клинико-биохимических показателей определены критерии степени тяжести (легкая, среднетяжелая и тяжелая) и варианты течения (доброкачественное, волнообразное и резистентное) затяжной конъюгационной гипербилирубинемии. Установлены достоверные корреляционные связи между степенью тяжести и вариантом течения.

2. При затяжной конъюгационной гипербилирубинемии среднетяжелой и тяжелой степени с волнообразным или резистентным вариантами течения выявлена высокая частота острой ЦМВ-инфекции (в 25% наблюдений). При этом активный период инфекции проявлялся нетяжелой манифестной формой в виде затяжной гипербилирубинемии.

3. Обоснована тактика ведения новорожденных с затяжной конъюгационной гипербилирубинемией, включающая

в себя дифференцированный подход с учетом степени тяжести и варианта течения: при легкой степени и доброкачественном варианте течения целесообразно использовать гепатопротектор УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки, при среднетяжелой и тяжелой степени с волнообразным или резистентным течением целесообразно применять комбинацию УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки и препарата L-карнитина (Элькар) в дозировке 100 мг/кг/сутки. При выявлении активной герпетической инфекции (ЦМВИ, ВПГИ 1-го, 2-го типов) целесообразно использовать комбинацию УДХК (Урсосан) в дозировке 15 мг/кг/сутки, L-карнитина (Элькар) в дозировке 100 мг/кг/сутки и интерферонотерапию (Генферон лайт 125000).



ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2009. Т. 1.
2. Мехрякова И.А. и соавт. Некоторые аспекты гипербилирубинемии на современном этапе. Материалы научной сессии ПГМА – ИГМА. Пермь. 2005. С. 147-150.
3. Неонатология. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. М.: Медицина: 1998. 640с.
4. Левицкая С.К., Елиневская Г.Ф. Лечение и профилактика конъюгационной желтухи у новорожденных. Акуш. и гин. 1989. № 5. С. 51-53.
5. Прахов А.В., Гиршович Ю.Д. Функциональное состояние миокарда левого желудочка у новорожденных с гипербилирубинемией. Педиатрия. 2004. №1. С. 23-27.
6. Булатов В.П. Активность гамма-глутамилтранспептидазы-5-нуклеотидазы у новорожденных с синдромом желтухи. Казанский мед. журнал. 2002. № 5. С. 351-353.
7. Даминова С.И. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. «Изменения функционального состояния печени при неонатальных гипербилирубинемиях различного генеза и методы их коррекции». Казань. 2003. 20 с.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Неонатальные желтухи. М. 2004. С. 6-9.