

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

DOI: 10.38095/2181-466X-20241153-148-158

УДК 616.36-008.5 - 053.31

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Н. Т. Бобоева

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: новорожденный, гипербилирубинемия, длительная желтуха, конъюгационная желтуха, врожденная патология конъюгации билирубина.

Tayanch soʻzlar: yangi tugʻilgan chaqaloq, giperbilirubinemiya, choʻzilgan sariqlik, konʻyugatsion sariqlik, bilirubin konʻyugatsiyasining tugʻma patologiyasi.

Key words: newborn, hyperbilirubinemia, prolonged jaundice, conjugation jaundice, congenital pathology of bilirubin conjugation.

Неонатальная желтуха часто встречается в период новорожденности. Неонатальная гипербилирубинемия приобретает свою актуальность, поскольку это состояние, наряду с его частым проявлением, представляет большой интерес как по времени возникновения, так и по продолжительности. По данным многочисленных исследований, в структуре длительной неонатальной гипербилирубинемии доминирует конъюгационная желтуха новорожденных, что подтверждается метаболическими изменениями в виде гипербилирубинемии в сыворотке крови.

CHAQALOQLAR CHOʻZILGAN SARIQLIKLARI ETIOPATOGENETIK ASOSLARI

N. T. Boboyeva

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Neonatal sariqlik koʻpincha yangi tugʻilgan chaqaloqlik davrda sodir boʻladi. Yangi tugʻilgan chaqaloqlarda giperbilirubinemiya oʻz ahamiyatini kasb etadi, chunki bu holat tez-tez namoyon boʻlishi bilan birga, paydo boʻlish vaqti va davomiyligi jihatidan katta qiziqish uygʻotadi. Koʻpgina tadqiqotlarga koʻra, uzoq muddatli neonatal giperbilirubinemiyaning tuzilishida yangi tugʻilgan chaqaloqlarning konʻyugatsiyali sariqligi ustunlik qiladi, bu qon zardobidagi giperbilirubinemiya koʻrinishidagi metabolik oʻzgarishlar bilan tasdiqlanadi.

ETIOPATHOGENETIC BASES OF PROLONGED NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA

N. T. Boboeva

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Neonatal jaundice is common in the neonatal period. Neonatal hyperbilirubinemia gains its relevance because this condition, in parallel with its frequent manifestation, is of great interest both in terms of the time of occurrence and its duration. According to numerous studies, conjugation jaundice of newborns dominates in the structure of prolonged neonatal hyperbilirubinemia, which is confirmed by metabolic changes such as hyperbilirubinemia in the blood serum.

Желтуха - визуальное проявление гипербилирубинемии. Термин jaundice происходящий от французского языка и icterus neonatarum от латинского обозначает желтизну слизистых и кожных покровов новорожденного. Под термином желтуха подразумевают окрашивание кожных покровов одним из конечных продуктов биотрансформации гема – билирубином

Неонатальная желтуха часто встречается в неонатальном периоде. Неонатальная гипербилирубинемия приобретает свою актуальность тем, что это состояние параллельно с частым проявлением представляет большой интерес и по времени возникновения и её продолжительности. Согласно многочисленным исследованиям в структуре пролонгированных неонатальных гипербилирубинемий доминируют конъюгационные желтухи новорожденных, что подтверждается метаболическими изменением как гипербилирубинемия в сыворотке крови.

Как нам известно, визуально желтизну кожи и слизистых покровов у новорожденного можно наблюдать на 2–3 сутки жизни и в большинстве случаев это является результатом адаптации ребенка к жизни. Желтуха проявляется окрашиванием в желтый цвет кожи, часто сопровождающиеся иктеричностью на склерах глаз. Это состояние связано с тем, что имеющийся до рождения гемоглобин, который должен осуществлять оксигенацию каждого органа плода бывает в большом количестве и он отличается по своей химической структуре от гемоглобина взрослых, так как гемоглобин плода имеет высокое сродство к кислороду. После родов химические вещества, известные как ферменты, вырабатываемые в печени, разру-

шают фетальный гемоглобин. В результате этого разложения образуется билирубин – янтарного цвета пигмент, который в конечном итоге выводится с мочой и стулом. У новорожденного разрушение иногда происходит медленнее и билирубин в сыворотке крови накапливается, вызывая желтуху у ребенка. Новорожденные с кефалогематомами, недоношенные новорожденные, новорожденные находящиеся на грудном вскармливании, больше склонны к повышенной желтухе.

Визуальное проявление гипербилирубинемии - желтуха частый клинический случай в неонатальном периоде и оно проявляется в следующих вариантах.

Желтуха, наблюдающаяся в период новорожденности имеет две разновидности: физиологическая и патологическая.

Развивающаяся у всех новорожденных в первые дни жизни транзиторная гипербилирубинемия, проявляется с иктеричностью кожных покровов лишь у 60-70 % новорожденных. Транзиторная гипербилирубинемия проявляется желтухой на 2-3 сутки жизни и сохраняется до 14-го дня у доношенных и 21-го дня у недоношенных новорожденных во многих случаях оно имеет доброкачественное течение и расценивается как физиологическое состояние [16,30,57].

Желтуха у новорожденных может быть вызвана накоплением конъюгированного (прямого) или неконъюгированного (непрямого) билирубина. Большая часть неонатальной желтухи вызвана накоплением неконъюгированного билирубина. При распаде красных кровяных телец высвобождается гемоглобин, который макрофагами в печени и селезенке превращается в билирубин и выделяется в плазму.

Затем билирубин связывается с сывороточным альбумином и переносится в печень, где он расщепляется, конъюгируется с глюкуронатом с помощью глюкуронилтрансферазы. Любой процесс, который приводит к усиленной деградации или лизису эритроцитов, снижению конъюгации билирубина в печени, снижению выведения конъюгированного билирубина (с желчью) в кишечник или повышенной реабсорбции неконъюгированного билирубина через кишечник, может привести к гипербилирубинемии. Гипербилирубинемия у доношенных или поздних недоношенных детей старше 35 недель беременности классифицируется как физиологический или патологический на основании статистического анализа показателей сывороточного билирубина в зависимости от возраста.

Гипербилирубинемия у новорожденных детей в последние десятилетия приобретает более длительное течение. Причина этого феномена не ясна. [13,14]. Определенная часть данных состояний проходит для ребенка транзиторно и не требует специальной коррекции, однако в ряде случаев неонатальные желтухи принимают затяжное течение, вследствие чего формируется высокий риск развития осложнений, обусловленных нейротоксичностью непрямого билирубина.

Желтуха новорожденных имеет большое значение в заболеваемости и смертности новорожденных во всем мире [39,49]. Некоторая степень желтухи новорожденных или гипербилирубинемии являются непредсказуемыми состояниями у 60–80% новорожденных во всем мире [43,53]. Во всем мире ежегодно около у 1,1 миллиона детей развивается гипербилирубинемия, и подавляющее большинство случаев гипербилирубинемии встречается в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии 37,3% [50,61], Северной Македонии 44,37% [33] Республике Казахстан 31% [1,21], Украине 10-45% [32] Российской Федерации 10% [22] Иране 2-15% [82].

Согласно данным многочисленных исследований частота пролонгированной гипербилирубинемии достоверно повышается и составляет 25–65 % у доношенных и 70–90 % — у недоношенных детей [15,19, 91,108].

«Затянувшаяся» конъюгационная желтуха – это повышение непрямого билирубина, сохраняющееся у доношенных новорожденных более двух недель жизни [29,101,104]. Однако пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия требует исключения других возможных причин гипербилирубинемии [34,85]. Новорожденные с «затянувшейся» конъюгационной желтухой имеют склонность к развитию целого ряда патологических состояний вследствие незрелости различных органов и систем [2, 5, 6].

Последствия гипербилирубинемии при неонатальной желтухе ученые изучают более века, но лучше всего описаны только два исхода: билирубиновая энцефалопатия и ядерная

желтуха (кern иктерус) у детей первого года жизни, трансформирующиеся в гиперкинетическую форму детского церебрального паралича (ДЦП) [4, 5, 7, 8]. 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 [3, 9, 11, 12], тогда как в Норвегии гиперкинетическая форма ДЦП не была зафиксирована согласно национальному регистру 1986-1995гг [73]. 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» [9]. В последнем руководстве Американской Академии Педиатрии (ААР) в 2009г. 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» [57].

Желтуха, наблюдающаяся в период новорожденности имеет две разновидности: физиологическая и патологическая.

Развивающаяся у всех новорожденных в первые дни жизни транзиторная гипербилирубинемия, проявляется с иктеричностью кожных покровов лишь у 60-70 % новорожденных. Транзиторная гипербилирубинемия проявляется желтухой на 2-3 сутки жизни и сохраняется до 14-го дня у доношенных и 21-го дня у недоношенных новорожденных во многих случаях оно имеет доброкачественное течение и расценивается как физиологическое состояние [16,30,57].

Желтуха, проявляющаяся с рождения или на первые сутки жизни наблюдается при патологической желтухе. Отличающаяся от физиологической желтухи патологическая желтуха сочетается с признаками гемолиза, длится более 1 недели у доношенных и 2 недели у недоношенных новорожденных; протекает волнообразно и почасовой прирост билирубина составляет более 9-10 мкмоль/л в час. При несвоевременной диагностике и лечении может осложниться ядерной желтухой [10, 30, 93].

Желтуха грудного молока - наиболее частая причина пролонгированной неонатальной гипербилирубинемии. Это состояние всегда расценивается как доброкачественное заболевание [17, 18, 19, 20, 30], проявляющееся в виде длительной неконъюгированной гипербилирубинемии, и возникает у одной трети здоровых новорожденных, находящихся на грудном вскармливании [92]. Пролонгированная гипербилирубинемия чаще встречается у грудных детей и наблюдается около 2 недель у 15-40% детей, находящихся на грудном вскармливании и в 9% здоровых, вскармливаемых грудью детей в возрасте до 4 недель [25, 30, 35, 60]. Обычно желтуха от грудного молока встречается на 6-ые сутки жизни малыша, где пик гипербилирубинемии достигает к 14 дню жизни новорожденного. Обычно это абсолютно нормальное явление у одной трети новорожденных, которые находятся на грудном вскармливании. [79, 81, 106] Пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия при данном состоянии развивается в результате недостаточного потребления калорий, связанных с трудностями грудного вскармливания [37, 63, 80], незрелостью печени и ферментами ингибирующее действие материнского молока на очистку неконъюгированного билирубина [24, 31, 48].

Многими исследователями было высказано предположение, что захват билирубина в кишечнике (энтерогепатическая циркуляция) увеличивается у детей, вскармливаемых грудью, возможно, в результате повышенных уровней эпидермального фактора роста в грудном молоке [113] Грудное молоко некоторых женщин содержит метаболит прогестерона - 3-альфа-20-бета прегнандиол D [32, 54, 79, 94]. Этот метаболит подавляет действие фермента уридиндифосфоглюкуроновой кислоты. Глюкуронил трансфераза, ответственно за конъюгацию и последующие выведение билирубина. В печени новорожденного активность глюкуронилтрансферазы составляет всего 0,1-1% по сравнению со взрослыми детьми, вследствие чего конъюгация билирубина будет низкой. Дальше ингибирование конъюгации билирубина приводит к увеличению уровня билирубина в крови [37, 39, 41, 43]. Фермент липопропротеиназа имеющаяся в грудном молоке синтезирует в большом количестве неэстерифицированные свободные жирные кислоты, которые ингибируют глюкуронилтрансферазу,

приводящей к уменьшению сопряжения и последующего выведения билирубина [94, 105,109].

Пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия наблюдается при дефиците глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы(G6PD).

Дефицит G6PD - это расстройство, связанное с полом, от которого страдают миллионы людей по всему миру, особенно в странах Средиземноморья, Ближнего Востока, Африки и Азии.

Считается, что дефицит G6PD, как и серповидно-клеточная болезнь и талассемия, стал распространенным явлением, поскольку он обеспечивает определенную защиту от малярии [74, 75].

У большинства людей с дефицитом G6PD гемолиз и анемия наблюдаются лишь эпизодически. Провоцирующие факторы могут включать инфекцию, воздействие лекарств, которые являются сильными окислителями, или повреждение зубов. такие вещества, как бобы, нафталин или некоторые вещества, полученные в результате нефтехимии. Гемолитическая анемия редко бывает хронической, а не эпизодической, и развивается даже при отсутствии явного воздействия окислительного стресса. Более 400 вариантов были выявлены в течение G6PD, не все из которых являются клинически значимыми. ВОЗ разработала систему классификации, основанную на степени ферментативной недостаточности и тяжести гемолиза. Большинство мутаций являются миссенс-точечными мутациями, которые приводят к нарушению функции ферментов. [38, 83]

Нормальные эритроциты содержат большое количество восстановленного глутатиона (ВГТ), сульфгидрилсодержащего трипептида, который служит внутриклеточным антиоксидантом, нейтрализуя метаболиты лекарственных препаратов-окислителей и активированные формы кислорода, высвобождающиеся при активации фагоцитов.

Из-за дефицита фермента эритроциты с дефицитом G6PD обладают ограниченной способностью к регенерации ВГТ из окисленного глутатиона.[56] В отсутствие ВГТ эритроциты уязвимы к окислительному повреждению гемоглобина. Денатурированный глобин выпадает в осадок. так называемые тельца Хайнца связываются с клеточной мембраной, неблагоприятно изменяя ее структуру и функцию. Переокисление липидов в мембране может способствовать нарушению функции. Конечным результатом этих нарушений является гемолиз.

Вариант G6PD A- отвечает почти за все случаи дефицита G6PD, наблюдаемые у африканцев, и присутствует примерно у 10% афроамериканцев. G6PD A – ранее считалось, что это одно биохимическое заболевание, но теперь известно, что оно обусловлено тремя различными генотипами и классифицируется как варианты III класса. G6PD A- влияет на стабильность фермента, вызывая ускоренное снижение активности в течение срока службы эритроцитов. Только в самых старых эритроцитах активность фермента достигает достаточно низкого уровня, чтобы создать уязвимость к окислительному гемолизу. По этой причине гемолиз, если он и возникает, обычно протекает в легкой форме и самоограничивается. Напротив, у азиатов и лиц средиземноморского или ближневосточного происхождения дефицит G6PD снижает активность фермента как в молодых, так и в старых эритроцитах. Гемолиз обычно протекает тяжелее и может представлять угрозу для жизни.

Варианты G6PD встречаются в Средиземноморье и на Среднем Востоке, которые когда-то считались биохимически разными, теперь признаны связанными с одним общим генотипом. В этих этнических группах некоторые люди с дефицитом G6PD подвержены тяжелым и даже смертельным эпизодам гемолиза после употребления бобов фава (фавизм). Патофизиология фавизма была раскрыта [36] и рассмотрена в других источниках [76]. Образование активных форм кислорода является результатом высоких концентраций дивинцина и изоурамила в бобах фава. Фавизм очень редко встречается у афроамериканцев. при G6PD A [52]. У беременных и кормящих женщин некоторые возбудители могут передаваться плоду через плаценту или новорожденным через грудное молоко и вызывать гемолиз у пораженного плода или новорожденного новорожденного [40,64].

Ген G6PD расположен на X-хромосоме. Все эритроциты мужчин с дефицитом G6PD подвержены ферментативной недостаточности, в то время как у женщин с дефицитом G6PD различная доля эритроцитов является ферментативной недостаточностью, в зависимости от

степени лионизации [77]. Из-за этих различий гемолиз, вызванный дефицитом G6PD, происходит в основном у мужчин и гораздо реже у женщин.

Диагноз дефицита G6PD может быть поставлен при появлении ДАТ-негативной гемолитической анемии, связанной с инфекцией или приемом лекарств. Клетки, которые выглядят так, как будто из них был сделан укус, в результате экстирпации селезенки. В мазке периферической крови иногда обнаруживаются тельца Хайнца.

При окрашивании периферической крови в фиолетовый цвет во время гемолитических эпизодов могут быть обнаружены тельца Хайнца. Хотя существуют скрининговые тесты, они не так чувствительны, как прямой анализ активности G6PD в эритроцитах. Измерение активности фермента может не выявлять дефицит у афроамериканцев сразу же после гемолитического эпизода, поскольку популяция людей с дефицитом фермента эритроциты были исключены. Часто бывает необходимо повторить анализ позже. Идентификация специфических мутаций G6PD с помощью анализа ДНК доступна, но редко используется в диагностических целях [38,83].

В неонатальном периоде основным проявлением дефицита G6PD является гипербилирубинемия. Обычно желтуха проявляется чаще, чем анемия, и анемия редко бывает тяжелой. Кроме того, в отличие от классической неонатальной гипербилирубинемии, связанная с резус-фактором, - неонатальная желтуха из-за Дефицит G6PD редко проявляется при рождении, клиническое начало обычно наступает между 2 и 3 днями. Большинство младенцев с гипербилирубинемией, вызванной дефицитом G6PD, имеют средиземноморское, ближневосточное или азиатское происхождение.

В большинстве случаев неонатальной гипербилирубинемии, обусловленной дефицитом G6PD, нет очевидного воздействия внешних окислителей.

Степень гипербилирубинемии отражает как повышенную нагрузку на печень билирубином, так и гемолиз G6PD-дефицитных белков.

Эритроциты и наличие или отсутствие вариантной формы УГТ ответственен за синдром Жильбера [66]. Относительная важность последнего подчеркивается наблюдениями о том, что большинство желтушных новорожденных с дефицитом G6PD не страдают анемией, и часто отсутствуют доказательства повышенной выработки билирубина, вторичной по отношению к гемолизу [67,68].

Тяжесть желтухи при дефиците G6PD варьирует в широких пределах, от субклинической до вызывающей ядерную желтуху, если ее не лечить [58]. Эти наблюдения подняли вопрос следует ли включать тестирование на дефицит G6PD в программы скрининга новорожденных по всему миру? [69] Неонатальный скрининг на дефицит G6PD оказался очень эффективным средством снижения заболеваемости фавизмом в более позднем возрасте на Сардинии [84] и в других регионах, где это потенциально смертельное осложнение является распространенным явлением.

Гемоглобинопатии. Дефекты структуры или синтеза гемоглобина - это редкие нарушения, которые редко проявляются в неонатальном периоде. Из них синдромы α -талассемии наиболее часто проявляются клинически у новорожденных. Каждая диплоидная клетка человека содержит четыре копии гена α -глобина, и, таким образом, были описаны четыре синдрома α -талассемии, отражающие наличие дефектов в 1, 2, 3 или 4 генах α -глобина. У рецессивных носителей один аномальный α -глобиновой цепи протекают бессимптомно. Распространенный среди населения африканского происхождения признак α -талассемии (мутации двух форм α -талассемии) не связан с гемолизом у новорожденных, но характеризуется уровнем не менее 95 мкм^3 (в норме от 100 до 120 мкм^3) [98]. Гемоглобинопатии является результатом наличия трех мутаций α -талассемии и может вызывать гемолиз и анемию у новорожденных [89]. Гомозиготная α -талассемия (полное отсутствие нормального синтеза α -цепи, приводящее к синдрому гемоглобин-Бартса -водянки плода) характеризуется глубоким гемолизом, анемией, водянкой плода и, без переливания крови, почти всегда заканчивается мертворождением или смертью плода непосредственно в неонатальном периоде. По имеющимся данным, выжившим новорожденным на протяжении всей жизни требуется переливание крови, и у них часто наблюдаются сопутствующие заболевания, включая задержку развития нервной системы и связанные с ней врожденные аномалии [97]. Чистая β -талассемия не проявляется в период новорожденности. Кроме того, γ -

талассемия (1) несовместима с жизнью в гомозиготной форме, (2) связана с преходящей неонатальной анемией легкой или средней степени тяжести, если вовлечены один или два гена, которая проходит, когда начинается синтез β -цепи, или (3) в сочетании с нарушением синтеза β -цепи, и связаны с тяжелой гемолитической анемией и выраженной гипербилирубинемией [87].

Конъюгация билирубина в печени. Способность младенцев конъюгировать билирубин зависит от активности печеночной уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1), который в процессе развития экспрессируется на уровне 0,1% от уровня у взрослых на сроке от 17 до 30 недель беременности, увеличивается до 1% от уровня у взрослых на сроке от 30 до 40 недель беременности и достигает уровня у взрослых только на 14 неделе послеродовой жизни [45,71]. Постепенное повышение активности UGT1A1 в печени в течение первых нескольких дней жизни индуцируется самим уровнем общего уровня билирубина независимо от срока беременности новорожденного и возраста при рождении. Фенобарбитал индуцирует UGT1A1 с помощью секреции глюурионилтрансферазы, реагирующего на фенобарбитал, в промоторном элементе гена UGT1A1. Не синонимичный полиморфизм гена UGT1A1

UGT1A1 PBREM (UGT1A1*60) связан с повышенным риском развития гипербилирубинемии [100].

В дополнение к постнатальному изменению активности UGT1A1 в печени, обусловленному особенностями развития, существуют врожденные нарушения экспрессии UGT1A1, обычно называемые синдромами непрямой гипербилирубинемии [107]. К ним относятся синдромы Криглера-Наджара I и II типов (Arias) и синдром Жильберта [107]. Младенцев с I типом Криглера-Наджара имеют полное отсутствие активности билирубина UGT1A1 и являются мишенью генетических мутаций, которые, как правило, являются нонсенс-мутациями или “стоп-мутациями” в природе [47], что может иметь значительный риск развития билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи [46,102].

Фототерапия является основой лечения младенцев и детей с синдромом Криглера-Наджара I типа, хотя у новорожденных может развиваться опасная гипербилирубинемия, требующая обменного переливания крови. Трансплантация печени является единственным в настоящее время окончательным терапевтическим вмешательством при этом заболевании [101,102]. Для повышения активности UGT1A1 в печени у этих пациентов при трансплантации гепатоцита человека показала ограниченный успех. Стратегии лечения стволовыми клетками и генной терапией являются многообещающими для лечения этого состояния [42,51].

Напротив, синдром Криглера-Наджара II типа, для которого характерны более умеренные уровни непрямой гипербилирубинемии, а также низкая, но определяемая активность билирубина UGT1A1 в печени, в большинстве случаев, по-видимому, обусловлена миссенс-мутациями в гене UGT1A1 [47]. Фенобарбитал может быть использован для индукции остаточной активности UGT1A1. Эти редкие, но важные клинические синдромы должны быть устранены и должны включаться в дифференциальную диагностику пролонгированной непрямой гипербилирубинемии.

Синдром Жильберта - это распространенная врожденная патология конъюгации билирубина в печени, при которой активность изофермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) снижена примерно на 70% и более [42,111]. По данным Каплан и соавт. новорожденные несовместимых по резус (-) ABO имели сильную положительную связь между риском развития гипербилирубинемии и экспрессией промоторного варианта UGT1A1 UGT1A1*28 [68], одного из полиморфных вариантов гена, лежащего в основе синдрома Жильберта.[42–112]. Более конкретно, все новорожденные, несовместимые с резус(-) ABO с уровнем общего билирубина в сыворотке крови ≥ 15 мг/дл [256 мкмоль/л]) были либо гомозиготными, либо гетерозиготными по UGT1A1*28. Напротив, ни у одного из новорожденных, несовместимых по резус (-) ABO, которые были гомозиготны по аллелю дикого типа (UGT1A1*1), уровень TSB не превышал 15 мг/дл [256 мкмоль/л]) [112].

Основываясь на сообщенной частоте аллеля UGT1A1*28 (0,35) в работе Каплана и др. и предполагая равновесие Харди-Вайнберга, 12,5% из всей исследуемой когорты несовместимых по резус (-) ABO были гомозиготны по UGT1A1*28 и страдали синдромом Жиль-

берта.

В частности, из 40 исследованных новорожденных, несовместимых по резус (-) АВО, 5 были гомозиготны по UGT1A1*28 и страдали синдромом Жильберта (из них 2 были гипербилирубинемичны); 14 были гетерозиготны по UGT1A1*28 (из них 2 были гипербилирубинемичны) и 21 были гомозиготны по аллелю дикого типа (ни один из них не был желтушен) [42].

Эти данные свидетельствуют о том, что экспрессия вариантного аллеля UGT1A1*28 способствует развитию гипербилирубинемии у некоторых новорожденных, несовместимых с резус (-) АВО. Однако в большинстве исследований сообщается, что экспрессия варианта UGT1A1*28 сама по себе не представляет повышенного риска гипербилирубинемии [42, 110-112].

Только при одновременной экспрессии с желтушногенными состояниями, такими как грудное вскармливание или гемолитическая болезнь, UGT1A1*28 увеличивает риск развития значительной гипербилирубинемии [72,110]. Таким образом, Kaplan и др. полученные данные свидетельствуют о том, что у некоторых, но не у всех новорожденных, несовместимых с резус (-) АВО, наблюдается достаточная степень гемолиза в сочетании с нарушением конъюгации билирубина, что создает риск гипербилирубинемии. Однако этот уровень гемолиза сам по себе недостаточен для того, чтобы вызывать желтуху, и поэтому считается ограниченным. Предварительные выводы Каплана и соавторов заслуживают подтверждения. В связи с этим Halis и соавт. сообщают о желтушногенном эффекте UGT1A1*28 вариантная экспрессия у DAT(-) АВО-несовместимых новорожденных, но аналогичная связь наблюдалась и у АВО-совместимых новорожденных с необъяснимой гипербилирубинемией [55]. Эти авторы также предполагают, что вариант UGT1A1*6 обладает желтушногенным эффектом как у резус (-), так и у АВО-совместимых новорожденных, хотя частота аллеля UGT1A1*6 в их исследуемой когорте была слишком низкой, чтобы делать выводы [55]. UGT1A1*6 - это вариант кодирующей последовательности UGT1A1 с ошибочным кодированием, связанный с большим снижением

Конъюгирующая активность UGT1A1 выше, чем у UGT1A1*28 [110], и обычно лежит в основе фенотипа Жильберта в популяциях Восточной Азии [110, 111]. Yu и соавт. продемонстрировали, что UGT1A1*6 оказывает выраженный желтушногенный эффект у новорожденных, несовместимых с резус (+) АВО, и/или у новорожденных с лабораторными признаками гемолиза (ретикулоцитоз и сфероциты в мазке с периферии) [103]. Примечательно, что это влияние было наиболее очевидным для уровней общего билирубина при тяжелом течении (>20 мг/дл [342 мкмоль/л]) и экстремальный (>25 мг/дл [>427 мкмоль/л]) диапазон [103]. Эти данные согласуются с эффектом усиления гипербилирубинемии при синдроме Жильбера, о котором сообщалось при гемолитических состояниях [72,110, 111].

Хотя полиморфные варианты гена UGT1A1 распространены и могут повышать риск гипербилирубинемии, маловероятно, что они объясняют при любой значительной гипербилирубинемии у новорожденных, несовместимых с резус (-) АВО. Выяснение связи между синдромом Жильберта и АВО ГБН потребует дальнейших клинических исследований с использованием секвенирующих панелей нового поколения, которые охватывают варианты UGT1A1 и других генов, лежащих в основе гемолитических состояний.

Использованная литература:

1. Божбанбаева Н.С., Умешева К.А., Мустафазаде Т.Ш., Алтынбаева Г.Б., Мухамбетова Г.А., Амантаева М.Е., Есенова С.А., Апселенов Ж.Т. К проблеме пролонгированных неонатальных желтух. Ж:Эксперименттік және клиникалық зерттеулер 2015 год с.32- 35.
2. Ботвиньев О.К. Системный анализ связей между фенотипическими признаками и состоянием здоровья детей // Автореф. дис. докт. мед. наук. – М.: – 1984. – 46 с.
3. 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.
4. Ватолин, К.В. Ишемические поражения головного мозга. // Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей /К.В. Ватолин. М.: Видар, 1995. - С. 53-56.

5. В.В.Абрамченко, Н.П.Шабалов Клиническая перинатология. Петрозаводск: ООО «Издательство Интел Тех», 2004. 424 с.
6. В.А.Таболин. Билирубиновый обмен у новорожденных. М.: Медицина, 1967.
7. Гудимова, В.В. Роль перинатальной патологии в генезе нарушений раннего постнатального развития детей : автореф.дис. . канд.мед.наук / В.В. Гудимова. М., 1997. - 22 с.
8. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. Лекция для врачей. (Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии») - Москва, 1998.
9. Жан Айкарди. Заболевания нервной системы у детей: пер.с англ.;Том 1.М.: «Бином»,2013. С.27-31.
10. Клиническое руководство «Neonatal Jaundice», NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) www.nice.org.uk, 2010 с обновлением «Evidence update March 2012» www.evidence.nhs.uk/topic/jaundice-newborn.
11. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: методические рекомендации / А.С. Буркова, Н.Н. Володин и др.. М., 2000. - 40 с.
12. 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. С.30
13. Логинова Л.А. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Особенности альбуминсвязывающей функции плазмы у детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде и способы ее коррекции. Самара 2013. с.23.
14. Логинова Л.А. Особенности течения неонатальной желтухи в современном мире. Монография LAP LAMBERT Academic Publishing (2013-03-11).
15. Логинова, А. А. Возможности прогнозирования длительной гипербилирубинемии в неонатальном периоде / А. А. Логинова. — Текст : непосредственный // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : материалы I Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — Челябинск : Два комсомольца, 2012. — С. 56-60. — URL.
16. Неонатология. Практические рекомендации: пер.с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М. Мед. лит., 2011. – 592 с.: с ил.
17. Неонатология / Под ред. Н.Н.Володина, В.Н.Чернышова, Д.Н.Дегтярева- М. «Академия», 2005 г., 440 с.
18. Неонатология/под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннигам. М.: Медицина,1998. 640 с.
19. Нисевич Л.Л, Яцык Г.В, Аширова А.А, Дворяковский И.В. 1998. Затяжные желтухи у недоношенных новорожденных. Педиатрия. 6: 59—63.
20. Полачек К., Годр Р. Физиология и патология новорожденных детей. – Прага, 1986. – С.284-294
21. Салькова Д.А. Особенности клинической картины неонатальных желтух с пролонгированным течением. Медицинский журнал Западного Казахстана №4(32)2011 Журнал клинические и экспериментальные исследования С.60-63.
22. Старец Е.А., Малиновская Н.А., Мовлянова Н.В. Дифференциальная диагностика и ведение неонатальных желтух: Современное состояние проблемы. Журнал здоровье ребенка 3(38)2012 С.98-102.
23. С.И.Даминова Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Изменения функционального состояния печени при неонатальных гипербилирубинемиях различного генеза и методы их коррекции. Казань 2003. с.20.
24. С.Д.Подымова. Болезни печени. М., Медицина. 1993.
25. Турдыева, Ш.Т. Некоторые показатели антиоксидантной системы при физиологической желтухе у новорожденных Текст. / Т.Ш. Турдыева, Д.Д. Курбанов, А.Р. Исраилов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.2001. № 5. - С. 109-110.
26. Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В. и др. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и СРБ в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе //Педиатрия. 2007. Т. 86, № 4. С. 43-50).
27. Улезко, Е.А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных / Е.А. Улезко, Б.Б. Богданович, О.Е. Глицевич ; под ред. академика АМН проф. Г.Г. Шанько. М. : ООО Изд-во АСТ ; Мн. : Харвест, 2001. - 80 с.
28. Шабалов, Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных (острый период) / Н.П. Шабалов, А.Б. Пальчик. СПб. : 1996.-31 с.
29. Шабалов Н.П., Иванов Д О. Сепсис новорожденных.// Педиатрия. -2003. -№5. С.46-55.
30. Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Шакирова Л.З., Савинкова Т.И., Салманидана Д.Р. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения . Ж: Педиатрия 2012 С. 97-100.
31. Ш.Шерлок, Д.Дули. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство/под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина: пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.
32. Яблонь О.С., Мазур О. Г. Генный полиморфизм g211a гена ugt1a1 и пролонгированная неонатальная желтуха. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина Т. VI, №2(20), 2016. С.41-44.
33. Яцык Г.В. Вегето-висцеральные нарушения у новорожденных детей с перинатальными поражениями мозга//Лечащий врач 1998, №3, с. 4548.
34. Anet Papazovska Cherepnalkovski, Natasha Najdanovska Aluloska, Nikolina Zdraveska, Katica Piperkova and Vjekoslav Krzelj Neonatal Hyperbilirubinemia in Newborns of the Republic of North Macedonia Journal of Critical Issues on Infant and Neonatal Care,1-17.

35. Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *New Zealand Medical Journal* 2016;129(1429):14-21.
36. Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol.* 1990;27(1):1-40.
37. Arias I.M, Gartner L.M, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)-diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1964;43:2037-47.
38. Beutler E, Vulliamy T, Luzzatto L. Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells Mol Dis.* 1996;22(1):49-56.
39. Bhutani V. K., Zipursky A., Blencowe H. et al., “Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels,” *Pediatric Research*, vol. 74, no. S1, pp. 86-100, 2013.
40. Bichali S, Brault D, Masserot C, et al. Maternal consumption of quinine-containing sodas may induce G6PD crises in breastfed children. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1415-1418.
41. Boskabadi H, Maamouri G, Mafinejad S, Rezagholizadeh F. Clinical course and prognosis of hemolytic jaundice in neonates in North East of Iran. *Macedonian J Med Sci* 2011;4:403-7.
42. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert’s syndrome. *N. Engl J Med.* 1995;333:1171-75.
43. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, et al. (2009) Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 123:524-532. doi: 10.1542/ peds.2007-2915 PMID: 19171618.
44. Canu G, De Bonis M, Minucci A, Capoluongo E. Red blood cell PK deficiency: an update of PK-LR gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;57:100-109.
45. Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, Hume R. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Mol Pharmacol.* 1988;34(6):729-735.
46. Crigler Jr JF, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics.* 1952;10(2):169-180.
47. Clarke DJ, Moghrabi N, Monaghan G, et al. Genetic defects of the UDP-glucuronosyltransferase-1 (UGT1) gene that cause familial non-haemolytic unconjugated hyperbilirubinemias. *Clin Chim Acta.* 1997;266(1):63-74.
48. Clarkson JE, Cowan JO, Herbison GP. Jaundice in full term healthy neonates—a population study. *Aust Paediatr J.* 1984;20(4):303-8.
49. Chung S. Ip. M., Kuling J. et al., “To Study the Knowledge and Attitude of Postnatal Mothers on Neonatal Jaundice in Motahari Hospital, Iran,” *Ofcial Journal of the American Academy of Pediatrics*, vol. 114, no. 1, pp. 130-153, 2004.
50. Eyasu A. Lake , 1 Gerezgiher B. Abera,2 Gedion A. Azeze , 1 Natnaeal A. Gebeyew,1 and Birhanu W. Demissiel 1 College of Health Sciences and Medicine, Wolaita Sodo University, Sodo, Ethiop. Magnitude of Neonatal Jaundice and Its Associated Factor in Neonatal Intensive Care Units of Mekelle City Public Hospitals, Northern Ethiopia *International Journal of Pediatrics* Volume 2019, Article ID 1054943,2-9 pages.
51. Famulari ES, Navarro-Tableros V, Sanchez MBH, et al. Human liver stem cells express UGT1A1 and improve phenotype of immunocompromised Crigler Najjar syndrome type I mice. *Sci Rep.* 2020; 10(1):887. 104. Collaud F, Bortolussi G, Guianvarc’h L, et al. Preclinical development of an AAV8-hUGT1A1 vector for the treatment of CriglerNajjar syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018 Dec 31;12: 157-174
52. Galiano S, Gaetani GF, Barabino A, et al. Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A-). *BMJ.* 1990;300(6719):236.
53. Hameed NN, Na’ Ma AM, Vilms R, Bhutani V.K. The Young Infants Clinical Signs Study Group. (2008) Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 371:135-142. doi: 10.1016/S0140-6736(08) 60106-3 PMID: 18191685.
54. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (6):694-7.
55. Halis H, Ergin H, Koseler A, Atalay O. The role of UGT1A1 promoter polymorphism and exon-1 mutations in neonatal jaundice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2658-64.
56. Harcke SJ, Rizzolo D, Harcke HT. G6PD deficiency: An update. *JAAPA.* 2019;32(11):21-26.
57. Jeffrey Maisels, Vinod K. Bhutani, Debra Bogen, Thomas B. Newman, Ann R. «Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of gestation: An update with clarification», *AAP, Pediatrics* 2009; 124; 1193
58. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol.* 2009;29(Suppl 1):S25-45.
59. Jorns C, Nowak G, Nemeth A, et al. De novo donor-specific HLA antibody formation in two patients with Crigler-Najjar syndrome type I following human hepatocyte transplantation with partial hepatectomy preconditioning. *Am J Transplant.* 2016;16(3):1021-1030.
60. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-97.
61. Kaplan M, Slusher T, Renbaum P, et al. (TA)n UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism in Nigerian Neonates. *Pediatr Res* 2008;63:109-11.
62. Kumral A, Ozkan H, Duman N. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pedi-*

- atr Res. 2009;66: 218-21.
63. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
 64. Kaplan M, Vreman HJ, Hammerman C, Schimmel MS, Abrahamov A, Stevenson DK. Favism by proxy in nursing glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *J Perinatol.* 1998;18(6 Pt 1):477–479.
 65. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol.* 2004;28 (5):356–364.
 66. Kaplan M, Hammerman C, Beutler E. Hyperbilirubinaemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2001;160(3):195.
 67. Kaplan M, Vreman HJ, Hammerman C, Leiter C, Abramov A, Stevenson DK. Contribution of haemolysis to jaundice in Sephardic Jewish glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. *Br J Haematol.* 1996;93(4):822–827.
 68. Kaplan M, Beutler E, Vreman HJ, et al. Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *Pediatrics.* 1999;104(1 Pt 1):68–74.
 69. Kaplan M, Hammerman C. The need for neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. *J Perinatol.* 2009;29(Suppl 1):S46–52.
 70. Kappas A, Drummond GS, Valaes T. A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. *Pediatrics.* 2001;108(1):25–30.
 71. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in human liver. *Biochem J.* 1981;196(1):257–260.
 72. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:12128–32.
 73. 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).
 74. Luzzatto L. G6PD deficiency and malaria selection. *Heredity (Edinb).* 2012;108(4):456.
 75. Luzzatto L. G6PD deficiency: a polymorphism balanced by heterozygote advantage against malaria. *Lancet Haematol.* 2015;2(10): e400–401.
 76. Luzzatto L, Arese P. Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med.* 2018;378(1):60–71.
 77. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372–373.
 78. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Association of neonatal hyperbilirubinemia with uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms: Meta-analysis. *Pediatr Int.* 2011;53:530–40.
 79. Mackinlay G.A. Jaundice persisting beyond 14 days after birth. *BMJ.* 1993;306(6890):1426–7.
 80. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2014;134:e34 0–e345.
 81. Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the “old” and update of the new mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2012; 48: 154-165.
 82. Mohammad Kazem Sabzehei1, Behnaz Basiri1, Zahra Gohari2, Hassan Bazmamoun Etiologies of Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Neonates Admitted to Neonatal Wards Iranian Journal of Neonatology 2015; 6 (4)Page 37-42.
 83. Miwa S, Fujii H. Molecular basis of erythroenzymopathies associated with hereditary hemolytic anemia: tabulation of mutant enzymes. *Am J Hematol.* 1996;51(2):122–132.
 84. Meloni T, Forteleoni G, Meloni GF. Marked decline of favism after neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening and health education: the northern Sardinian experience. *Acta Haematol.* 1992;87(1-2):29–31.
 85. Najati N., Gharebaghi M.M., Mortazavi F. Underlying etiologies of prolonged icterus in neonates // *Pak J Biol Sci.* – 2010. – Vol. 13 (14). P. 711-714.
 86. Oort M, Heerspink W, Roos D, Flavell RA, Bernini LF. Haemolytic disease of the newborn and chronic anaemia induced by gammabeta thalassemia in a Dutch family. *Br J Haematol.* 1981;48(2): 251–262.
 87. Oort M, Heerspink W, Roos D, Flavell RA, Bernini LF. Haemolytic disease of the newborn and chronic anaemia induced by gammabeta thalassemia in a Dutch family. *Br J Haematol.* 1981;48(2): 251–262.
 88. Petersen JP, Henriksen TB, Hollegaard MV, Vandborg PK, Hougaard DM, Thorlacius-Ussing O, et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and a specific genotype: a population-based case-control study. *Pediatrics.* 2014;134:510–5.
 89. Pearson HA. Disorders of hemoglobin synthesis and metabolism. In: Oski FA, Naiman JL, eds. *Hematologic Problems in the Newborn.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1982:245–282.
 90. Pearson HA. Disorders of hemoglobin synthesis and metabolism. In: Oski FA, Naiman JL, eds. *Hematologic Problems in the Newborn.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1982:245–282.
 91. Rikke Damkjaer. Maimburg, MPH, PhD, Bodil Hammer Bech, MD, PhD, Michael Vaeth, PhD, Bjarne Moller-Madsen, MD, DMSci, Jorn Olsen, MD, PhD. Neonatal Jaundice, Autism and Other Disorders of Psychological Development. 2010.
 92. Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Curr Paediatr.* 2005;15(2):85–91.
 93. Satish Mishra, Ramesh Agarwal, Ashok K Deorari, Vinod K Paul. Jaundice in the Newborns. AIIMS- NICU protocols 2007. New Delhi

94. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn: A real entity. *JAMA*. 1986;255(23):3270-4.
95. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):164–168.
96. Schmaier A, Maurer HM, Johnston CL, et al. Alpha thalassemia screening in neonates by mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin concentration. *J Pediatr*. 1973;83(5):794–797.
97. Songdej D, Babbs C, Higgs DR. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood*. 2017; 129(10):1251–1259.
98. Schmaier A, Maurer HM, Johnston CL, et al. Alpha thalassemia screening in neonates by mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin concentration. *J Pediatr*. 1973;83(5):794–797.
99. Songdej D, Babbs C, Higgs DR. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood*. 2017; 129(10):1251–1259.
100. Sugatani J, Yamakawa K, Yoshinari K, et al. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;292(2):492–497.
101. Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr*. 2006;165(5):306–319.
102. Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: Pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. *Hepatology*. 2020;71(6):1923–1939.
103. Uyoga S, Ndila CM, Macharia AW, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the risk of malaria and other diseases in children in Kenya: a case-control and a cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e437–444.
104. Y, Du L, Chen A, Chen L. Study of Gilbert's syndrome-associated UGT1A1 polymorphism in jaundiced neonates of ABO incompatibility hemolysis disease. *Am J Perinatol*. 2020;37:652–7.
105. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health* 2016;45(5):558–68.;
106. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94(4 pt 1):558–62.
107. Valaes T. Bilirubin metabolism: review and discussion of inborn errors. *Clin Perinatol*. 1976;3(1):177–209.
108. Vijay Agrawal, Alok Kumar Goyal, J. N. Sharma, Murli D. Yadav. Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns. *International Journal of Contemporary Pediatrics Agrawal V et al. Int J Contemp Pediatr*. 2017 May;4(3):984–988.)
109. Vulliamy T, Mason P, Luzzatto L. The molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Trends Genet* 1992;8:138e43.
110. Watchko JF. Review of the contribution of genetic factors to hyperbilirubinemia and kernicterus risk in neonates: a targeted update. *Pediatr Med*. 2021;4:17.
111. Watchko JF, Lin Z. Genetics of neonatal jaundice. In: Stevenson DK, Maisels MJ, and Watchko JF, editors. *Care of the Jaundiced Neonate*. New York: McGraw Hill; 2012, p. 1–27.
112. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, Kelleher AS, Walker MW, Spitzer AR, et al. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics*. 2009;124:e868–77.
113. Zanella A, Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13(1):57–81.