

Т.И. Каганова¹, А.А. Логинова^{1, 2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Городская детская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой городского округа Самара, Российская Федерация

Этиопатогенетические механизмы возникновения затяжной неонатальной желтухи. Прогнозирование и дифференцированная тактика ведения детей с гипербилирубинемией

Контактная информация:

Логинова Анна Андреевна, аспирант кафедры педиатрии Института последипломного образования СамГМУ, врач-неонатолог педиатрического отделения для новорожденных детей

Адрес: 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165а, тел.: (8462) 260-36-95, 60-36-96, 38-28-14, факс: (8462) 60-35-95, e-mail: kvf6@rambler.ru

Статья поступила: 10.02.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

В последнее десятилетие значительно увеличилось число детей с затянувшейся гипербилирубинемией. Причина этого явления неясна, а также не существует единых критериев для определения тактики ведения детей с длительной желтухой. В работе предложен вариант наблюдения за такими детьми.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, индекс токсичности.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 29–35)

29

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальная желтуха всегда требует проведения дифференциально-диагностических мероприятий. Желтуха у любого ребенка старше 3 нед должна вызывать подозрение на наличие патологического процесса и побуждать педиатра к соответствующей оценке состояния пациента [1–3]. На сегодняшний день продолжительность желтухи у каждого 3–4-го новорожденного переходит границы 1-го мес жизни [4–6].

Альбумин принимает активное участие в метаболизме билирубина, но альбуминсвязывающая функция плазмы у детей при затянувшейся неонатальной желтухе ранее не изучалась. Перспективность клинического исследования альбуминсвязывающей функции плазмы (АСФП) у детей с желтухой может, с одной стороны, объяснить причину персистирующей гипербилирубинемии,

а с другой — помочь в организации лечебно-профилактических мероприятий для таких пациентов.

Цель исследования: разработать способ прогнозирования затяжных форм неонатальной гипербилирубинемии и тактику ведения детей с неонатальной желтухой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Под наблюдением находились 155 детей, в т.ч. 122 ребенка с затянувшейся неонатальной желтухой (P59; МКБ-10).

Критерии включения в исследование: гестационный возраст к моменту рождения 37 нед и более, неконъюгированная гипербилирубинемия с клиническими проявлениями в виде желтухи, которая сохранялась более 3 нед постнатальной жизни.

T.I. Kaganova¹, A.A. Loginova^{1, 2}

¹ Samara State Medical University, Russian Federation

² N.N. Ivanova Samara Municipal Pediatric Clinical Hospital № 1, Russian Federation

Etiological and pathogenetic mechanisms of lingering neonatal jaundice. Prognostication and differentiated management of children with hyperbilirubinemia

During the last decade the amount of children with lingering hyperbilirubinemia has significantly increased. The cause of this phenomenon is unclear, as well as there are no uniform criteria for the choosing of appropriate management of children with lingering jaundice. The authors offer the option for the follow-up of such children.

Key words: newborns, hyperbilirubinemia, total concentration of albumin, effective concentration of albumin, toxicity index.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 29–35)

Критерии исключения из исследования: дети с гипербилирубинемией, вызванной повышением содержания конъюгированного билирубина (механическая и паренхиматозная желтуха), а также с желтухой, связанной с гемолитическим процессом.

Критерии окончания наблюдения: регистрация возраста ребенка, когда происходило исчезновение желтушного окрашивания кожи, что сопровождалось стойким снижением концентрации билирубина менее 85 мкмоль/л.

Группу сравнения составили 33 ребенка, у которых период адаптации протекал без неонатальной желтухи.

Методы исследования

Наблюдали естественное развитие заболевания и устанавливали причинные факторы патологического состояния, используя перечисленные ниже методы исследования.

- Анализ антенатальных факторов риска.
- Клиническое наблюдение за детьми.
- Традиционные лабораторные и инструментальные методы обследования.
- Оценку АСФП выполняли при помощи флуоресцентного метода.

Для удобства рассмотрения проблемы связывания веществ альбумином полезно ввести 2 термина:

- общая концентрация альбумина (ОКА, г/л), которая эквивалентна обычному биохимическому показателю концентрации альбумина;
- эффективная концентрация альбумина (ЭКА, г/л) — величина, близкая в норме к общей, но, в отличие от нее, чувствительная к изменению физико-химических свойств связывающих центров альбумина [7].

Для определения этих показателей применяли коммерческие наборы «Зонд-альбумин» производства НИМВЦ «Зонд» и специализированный флуориметр модели «АКЛ-01» (Россия).

С точки зрения состояния связывающих центров альбумина, наибольший интерес представляет отношение

ОКА и ЭКА — т.н. индекс токсичности (ИТ). Этот показатель рассчитывают по формуле:

$$\text{ИТ} = (\text{ОКА}/\text{ЭКА}) - 1,$$

где ИТ — индекс токсичности, ОКА — общая концентрация альбумина, ЭКА — эффективная концентрация альбумина.

Оптимальное состояние АСФП соответствует ИТ менее 0,1, субоптимальное — 0,1–0,34, при патологическом снижении АСФП ИТ более 0,35 [8–13].

Среди обследованных детей с длительной неонатальной желтухой было выделено 3 группы наблюдения и одна группа сравнения (группа 4). В основе деления на группы лежал показатель ИТ, данные представлены в табл. 1.

Еще один метод исследования — анализ грудного молока матерей на содержание общего белка и триглицеридов.

Взятие порции грудного молока на анализ осуществляли в пластиковую пробирку в утренние часы. Для предупреждения разницы в значениях показателей в первой и последней порции молока проводили забор молока в равных частях: до и после кормления ребенка, таким образом, исследовался состав средней порции. Исследование выполняли на биохимическом анализаторе «Automatic Analyzer Hitachi 902» (Япония) с использованием закрытых диагностических наборов «Roche» (Швейцария) и «Hitachi» (Япония).

Статистическая обработка данных

Полученные данные были внесены в электронную базу персонального компьютера с операционной системой Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 с последующей статистической обработкой с применением пакета программ Statistica 6.0 фирмы «STATSOFT».

Весь цифровой материал подвергался статистическому анализу с заданным уровнем значимости полученных

Таблица 1. Распределение детей по группам наблюдения

Анализируемый признак	Число детей в группах наблюдения									
	Дети с гипербилирубинемией								Дети без гипербилирубинемии (группа 4), n = 33	
	Группа 1, n = 21		Группа 2, n = 53		Группа 3, n = 48		Всего, n = 122			
Качественные данные										
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол:										
• мальчики	12	57	31	58	32	67	75	61	17	52
• девочки	9	43	22	42	16	33	47	39	16	48
Место жительства:										
• город	21	100	53	100	47	98	121	99	32	97
• село	0	0	0	0	1	2	1	1	1	3
Расовая принадлежность:										
• европеоидная	17	81	45	85	35	73	97	80	27	82
• монголоидная	4	19	8	15	13	27	25	20	6	18
Количественные данные										
Возраст на момент обследования, дни	37 [29–41]		34 [25–41]		31,5 [23–39,5]		34 [26–42]		36 [26–48]	
Концентрация билирубина, мкмоль/л	129 [121–153]		155 [134–178]		194 [164–232]		162 [129–197]		24 [16,2–32]	

Примечание. Значения представлены в виде «медиана — интерквартильный размах» (в квадратных скобках).

результатов $p < 0,05$. В схему анализа входили: проверка нормальности распределения данных с использованием теста Шапиро–Уилка; дескриптивная статистика с вычислением для каждого показателя выборочной совокупности средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (σ) при нормальном распределении, медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q_{10} – Q_{90}] — при распределении, отличном от нормального; корреляционный анализ; непараметрические методы сравнения независимых групп (тесты Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, двусторонний критерий Фишера для качественных данных). Также проводился корреляционный анализ, оценка информативности клинического признака (I). Математическое прогнозирование риска затяжного течения гипербилирубинемии у ребенка выполнено с использованием метода нормирования интенсивных показателей Е. Н. Шигана, основанного на вероятностном методе Байеса; результат представлен в виде прогностических коэффициентов (X).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 83% детей с пролонгированной гипербилирубинемией были обнаружены нарушения связывающей способности альбумина. Значения медианы и интерквартильного размаха в 1-й группе наблюдения составили 5 [3–7], во 2-й группе — 10 [8–13], в 3-й — 11 [8,5–15]. Другими словами, при снижении АСФП (ИТ = 0,1–0,34) срок госпитализации ребенка увеличивался в 2 раза ($p < 0,001$). В каждой группе наблюдения отмечено значительное колебание концентрации билирубина от умеренного повышения до критических значений (рис. 1).

В анамнезе матерей детей с патологически сниженной АСФП чаще выявляли отягощенный акушерский анамнез в виде неудачно закончившихся предыдущих беременностей (аборты, выкидыши) ($p < 0,05$). Имеет место тенденция к ухудшению АСФП у детей, родившихся с меньшим интервалом между родами. Близкие статистически значимые различия были зарегистрированы для групп 3 и 4 ($p = 0,07$).

При анализе возможной взаимосвязи между состоянием здоровья матери и АСФП ребенка были также установлены статистически значимые закономерности: у матерей детей со сниженной АСФП по сравнению с матерями детей группы 4 чаще обнаруживали диффузное увеличение щитовидной железы ($p < 0,05$).

У женщин с оптимальной АСФП (группа 1) чаще встречались урогенитальные инфекции ($p < 0,05$) и очаги хронических инфекций ($p < 0,05$) по сравнению с матерями детей группы 4. Гипербилирубинемия у детей группы 1 могла быть вызвана внутриутробным инфицированием ребенка, влияющим на сроки созревания ферментативных систем, участвующих в метаболизме билирубина. Активный инфекционный процесс у детей все же не развился, что свидетельствует о достаточном иммунологическом ответе и адекватном синтезе протеинов.

У матерей детей с оптимальной АСФП (группа 1) чаще всего выявляли лишь одно из патологических состояний (анемия, гестоз, недостаточность плацентарной функции), ассоциированных с хронической гипоксией плода ($p < 0,05$). У матерей детей со сниженной АСФП (группы 2 и 3) имело место сочетание нескольких патологий: более тяжелые формы гестоза, сочетание гестоза с анемией и хронической фетоплацентарной недостаточностью. У матерей здоровых детей физиологическое течение беременности регистрировали реже ($p < 0,05$), чем у детей с гипербилирубинемией, но и тяжелые формы гипоксии плода были редки. На основании полученных данных мож-

но сделать вывод, что изменение АСФП происходит при тяжелой форме внутриутробной гипоксии плода.

Процесс рождения ребенка занимает небольшой период времени и, по нашим данным, на АСФП ребенка существенно не влияет — статистически значимые отличий получено не было.

При анализе семейного анамнеза с частотой, близкой к статистически значимой ($p = 0,06$), наследственную отягощенность по болезням обмена веществ чаще регистрировали у детей 2-й группы по сравнению с группой 4.

Сопутствующие болезни, такие как анемия, проявления атопии, врожденные пороки развития, в нашем исследовании встречались с одинаковой частотой, однако запоры чаще отмечали у детей с гипербилирубинемией (группа 1 и 3) по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Запоры усугубляют нарушение кишечнo-печеночной циркуляции билирубина. Тем не менее при этом показатель АСФП не менялся в зависимости от скорости продвижения химуса по кишечнику.

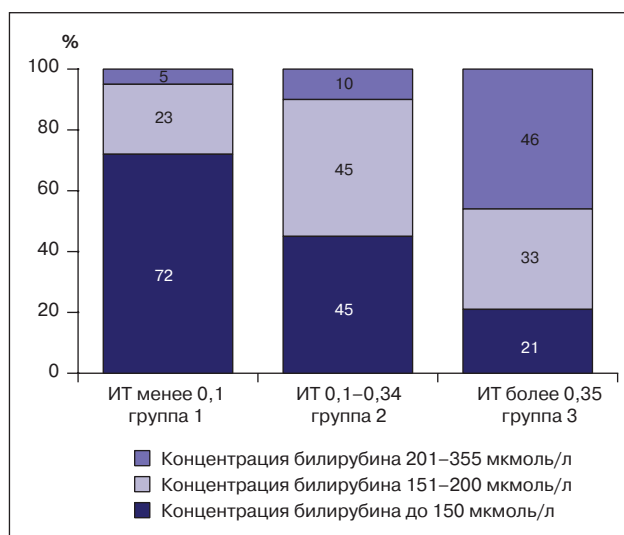
Условно-патогенная флора, высеянная из кишечника, несколько чаще обнаруживалась у детей 2-й группы по сравнению с группой 4 ($p = 0,06$). Установлена тенденция к возрастанию частоты стеатореи в группе детей со значительно сниженной АСФП (группа 3) по сравнению с группой 2 (дети с умеренно сниженной АСФП) ($p = 0,08$).

При анализе изменений в неврологическом статусе выявили тенденцию к более частым признакам вегетовисцерального синдрома у детей 1-й группы по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$). Синдром снижения нервно-рефлекторной деятельности характеризуется более редкими кормлениями и вялым сосанием ребенка, чаще встречался у детей 2-й группы наблюдения по сравнению с группой 4 ($p < 0,05$).

В обязательный перечень обследования детей с затянувшейся гипербилирубинемией было включено ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) были зарегистрированы для следующих показателей.

- **Размер желчного пузыря.** Его увеличение свидетельствует о гипотонии желчевыводящих путей и/или спазме сфинктеров желчных путей; оно чаще

Рис. 1. Частота встречаемости различных вариантов неконъюгированной гипербилирубинемии в зависимости от состояния связывающих свойств альбумина у детей с неонатальной желтухой



Примечание. ИТ — индекс токсичности.

имело место у пациентов с нарушенной АСФП (группа 2 и 3) по сравнению с детьми группы 4.

- **Дисхолия.** Изменение оптической плотности содержимого желчного пузыря встречались несколько чаще ($p = 0,08$) у детей со значительно сниженной АСФП (группа 3) по сравнению с группой 4.
- **Форма желчного пузыря.** Аномалии ее чаще обнаруживали у детей с нарушенной АСФП (группа 2 и 3) по сравнению с детьми группы 1 и 4.
- **Гепатомегалия.** Чаще диагностировали у наблюдаемых с гипербилирубинемией (группы 1–3) по сравнению с детьми группы 4.

Питание человека влияет на качество функционирования организма. У некоторых матерей наблюдаемых нами детей исследовали грудное молоко на содержание белка и жира. Результаты представлены в табл. 2.

У детей с оптимальной АСФП (группа 1 и 4) количество белка в молоке матерей соответствует физиологической норме, и статистически значимых отличий зарегистрировано не было.

Более низкое содержание белка в грудном молоке ($p < 0,05$) было отмечено среди матерей, чьи дети имеют нарушения АСФП: наименьшее значение установили в группе 2 (матери детей с умеренным снижением АСФП). Статистически значимое отличие содержания триглицеридов ($p < 0,05$) отметили у детей с выраженными снижения-

ми АСФП (группа 3) по сравнению с детьми группы 4. При анализе соотношения белкового и жирового компонента молока у детей с оптимальной АСФП (группа 1 и 4) коэффициент соответствовал 1/3,5. У детей со сниженной АСФП (группа 2 и 3) соотношение белка и жира был нарушено, коэффициент соответствовал 1/4,4, причем при умеренно сниженной АСФП — за счет белкового компонента, а при значительном снижении АСФП — за счет жирового.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несомненный практический интерес представляет возможность прогнозирования аномально длительного течения гипербилирубинемии у новорожденных. После проведения расчета информативности качественного признака были исключены все факторы с индексом информативности менее 2,0 (данные представлены в табл. 3).

Факторы, имеющие индекс 2,0 и более, были использованы для составления табл. 4, которая представляет собой матрицу, позволяющую прогнозировать риск развития затянувшихся форм неонатальной желтухи. Она включает все 14 отобранных для прогнозирования факторов с их градацией и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (X).

Диапазон риска развития длительной неонатальной гипербилирубинемии находится в пределах 16,5–53,0 значений прогностического коэффициента.

Таблица 2. Содержание основных пищевых ингредиентов в грудном молоке

Содержание нутриентов в грудном молоке	Группы наблюдения			
	Группа 1, n = 15	Группа 2, n = 27	Группа 3, n = 37	Группа 4, n = 33
Белок, г/л	12,5 [11–13,8]	9,7 [8–10,4]	10,7 [10–11,7]	12,2 [9,9–14,1]
Триглицериды, г/л	39,4 [29,7–50,3]	48,6 [28,6–53,8]	51,3 [38,8–54,6]	42,1 [32,8–50,3]
Коэффициент соотношения жир/белок, ед ($M \pm \sigma$)	3,4 \pm 1,1	4,4 \pm 1,4	4,4 \pm 1,3	3,5 \pm 1,8

Примечание. Значения представлены в виде «медиана — интерквартильный размах» (в квадратных скобках) и «средняя \pm стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$).

Таблица 3. Информативность (I) качественных признаков у детей с гипербилирубинемией

№	Фактор риска пролонгированного течения неонатальной желтухи	I
1	Наследственная предрасположенность к нарушению обмена веществ	1,5
2	Отягощенный акушерский анамнез	3,7
3	Возраст матери более 30 лет	1,5
4	Диффузное изменение щитовидной железы у матери	5,3
5	Дисгормональные гинекологические заболевания	2,0
6	Соматические заболевания беременной	0,8
7	Острые инфекционные заболевания беременной	2,3
8	Хронические очаги инфекции у матери	0,7
9	Персистирующие специфические инфекции	1,7
10	Кандидоз половых органов матери	4,1
11	Урогенитальные инфекции, передающиеся половым путем	8,3
12	Состояния беременной, провоцирующие хроническую гипоксию и дефицитные состояния плода	0,3
13	Угроза прерывания беременности	0,4
14	Отклонения от физиологического течения родов	1,3
15	Интервал между родами менее 2 лет	2,7
16	Асфиксия в родах	0,1
17	Скудный рацион питания матери	0,5

Таблица 3. Продолжение

№	Фактор риска пролонгированного течения неонатальной желтухи	I
18	Исключительно грудное вскармливание	0,3
19	Изменение соотношения жир/белок в грудном молоке	3,2
20	Низкий вес ребенка при рождении	1,0
21	Постнатальная гипотрофия ребенка	2,8
22	Паратрофия ребенка	1,2
23	Мужской пол ребенка	1,5
24	Принадлежность к «восточной» нации	1,0
25	Перинатальное поражение центральной нервной системы с нарушением структуры вещества головного мозга у ребенка	1,6
26	Вегето-висцеральные нарушения у ребенка	0,7
27	Синдром снижения нервно-рефлекторной деятельности у ребенка	2,8
28	Нарушение желчеотделения у ребенка	4,7
29	Функциональная задержка стула у ребенка	7,6
30	Стеаторея у ребенка	0,6
31	Дисбиоз кишечника у ребенка	1,5
32	Атопические состояния у ребенка	1,9
33	Полицитемия и/или секвестрация крови у ребенка	1,9
34	Анемия у ребенка	1,0
35	Антибактериальная терапия беременной и/или ребенка	5,4
36	Нарушение альбуминсвязывающей функции плазмы у ребенка	7,4
37	Множественные стигмы дизэмбриогенеза и аномалии развития ребенка	0,7

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены достоверно информативные признаки. Учитывалась информативность более 2. Отбор критериев для разработки прогностической матрицы (см. табл. 4) осуществляли на основании информативности клинического признака (I), которую рассчитывали по формуле: $I = c_1/d_1 \div c_2/d_2$, где c_1 — абсолютное число детей, имеющих рассматриваемый признак, среди всех детей с гипербилирубинемией; c_2 — абсолютное число детей, имеющих рассматриваемый признак, среди здоровых детей; d_1 — абсолютное число детей, не имеющих рассматриваемого признака, среди всех детей с гипербилирубинемией; d_2 — абсолютное число детей, не имеющих рассматриваемого признака, среди здоровых детей.

Таблица 4. Прогностическая матрица для определения степени риска затяжной формы желтухи

Факторы риска пролонгированного течения неонатальной желтухи	Градации фактора (X)	
	Нет	Есть
Отягощенный акушерский анамнез	1,4	3,9
Диффузное увеличение щитовидной железы у матери	1,2	4,8
Дисгормональные гинекологические заболевания	1,1	2,0
Острые инфекционные болезни беременной	1,1	2,4
Кандидоз половых органов матери	1,2	3,6
Урогенитальные инфекции у матери	1,2	3,6
Интервал между родами у матери менее 2 лет	1,1	2,4
Соотношение жир/белок в грудном молоке более 3,5	1,1	1,8
Постнатальная гипотрофия ребенка	1,2	2,9
Синдром снижения нервно-рефлекторной деятельности у ребенка	1,1	2,0
Нарушение желчеотделения у ребенка	1,1	3,1
Функциональная задержка стула у ребенка	1,3	8,5
Антибактериальная терапия беременной или ребенка	1,2	4,8
Индекс токсичности 0,2 и более	1,2	7,2

Примечание. Математическое прогнозирование риска затяжного течения гипербилирубинемии у ребенка было выполнено с использованием метода нормирования интенсивных показателей Е.Н. Шигана, результат представлен в виде прогностических коэффициентов (X) [14].

Таблица 5. Значение поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска возникновения затяжной неонатальной желтухи

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Прогноз в отношении своевременного разрешения неонатальной гипербилирубинемии
Слабая вероятность	16,5–28,6	Благоприятный
Средняя вероятность	28,7–40,8	Менее благоприятный
Высокая вероятность	40,9–53,0	Неблагоприятный

Для определения пороговых значений итоговых прогностических коэффициентов и групп риска мы разделили возможный диапазон на 3 равных интервала: слабая, средняя и высокая вероятность (табл. 5). При низком риске развития персистирующей гипербилирубинемии (менее 28,6 баллов) достаточно организовать профилактические мероприятия: прогулки, пребывание ребенка в хорошо освещенном месте, обеспечить качественную и количественную адекватность питания, профилактику кишечно-печеночной циркуляции билирубина. При среднем уровне риска (28,7–40,8 баллов) необходимо в ходе дополнительного обследования выяснить и устранить причины, способствующие развитию гипербилирубинемии. При высоком риске (более 40,9 баллов) развития затяжных форм неонатальной желтухи необходимо составление индивидуального плана терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства детей с затянувшейся неонатальной желтухой понижена связывающая способность альбумина. Снижение АСФП имеет самостоятельное значение в патогенезе желтухи. Связывающая способность альбумина определяется не только содержанием билирубина, но и клинико-анамнестическими факторами риска, к кото-

рым относятся отягощенный акушерский анамнез, эндокринные заболевания матери, инфекционные болезни беременной, нарушение соотношения жирового и белкового компонентов в грудном молоке, а также постнатальная гипотрофия, синдром снижения нервно-рефлекторной деятельности, нарушение желчеотделения, функциональная задержка стула у ребенка и прием антибактериальных препаратов матерью или ребенком. Учет установленных факторов риска дает возможность прогнозировать сроки разрешения гипербилирубинемии у новорожденного. Это позволяет обосновать дифференцированную тактику ведения ребенка с гипербилирубинемией, включающую ограничение лекарственной нагрузки и приоритет в отношении профилактических мероприятий.

Таким образом, при диагностировании у новорожденного желтушного синдрома необходимо:

- провести дифференциальную диагностику между доброкачественной и патологической гипербилирубинемией (рис. 2);
- оценить риск развития пролонгированной формы доброкачественной неонатальной желтухи с помощью прогностических коэффициентов (см. табл. 4, 5);
- вести тщательное клиническое наблюдение за ребенком (рис. 3).

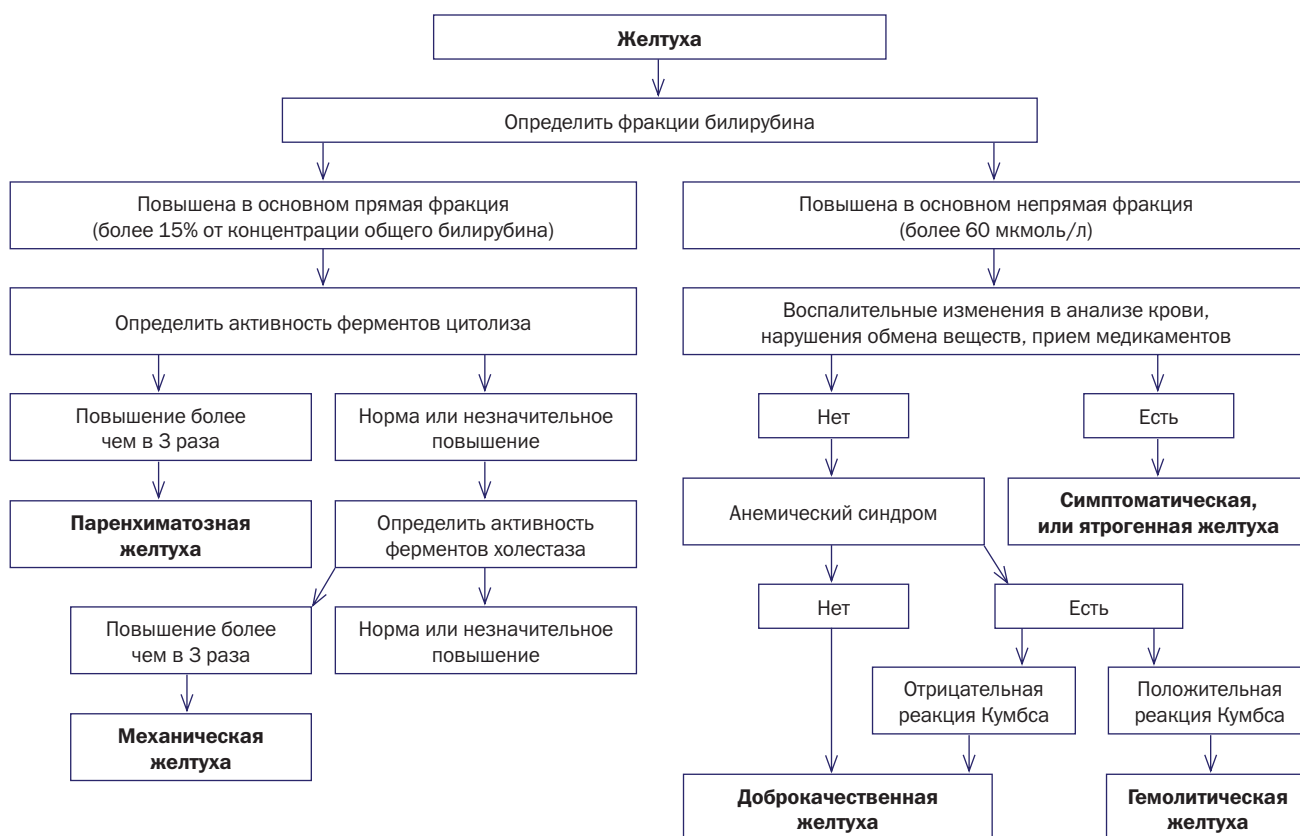
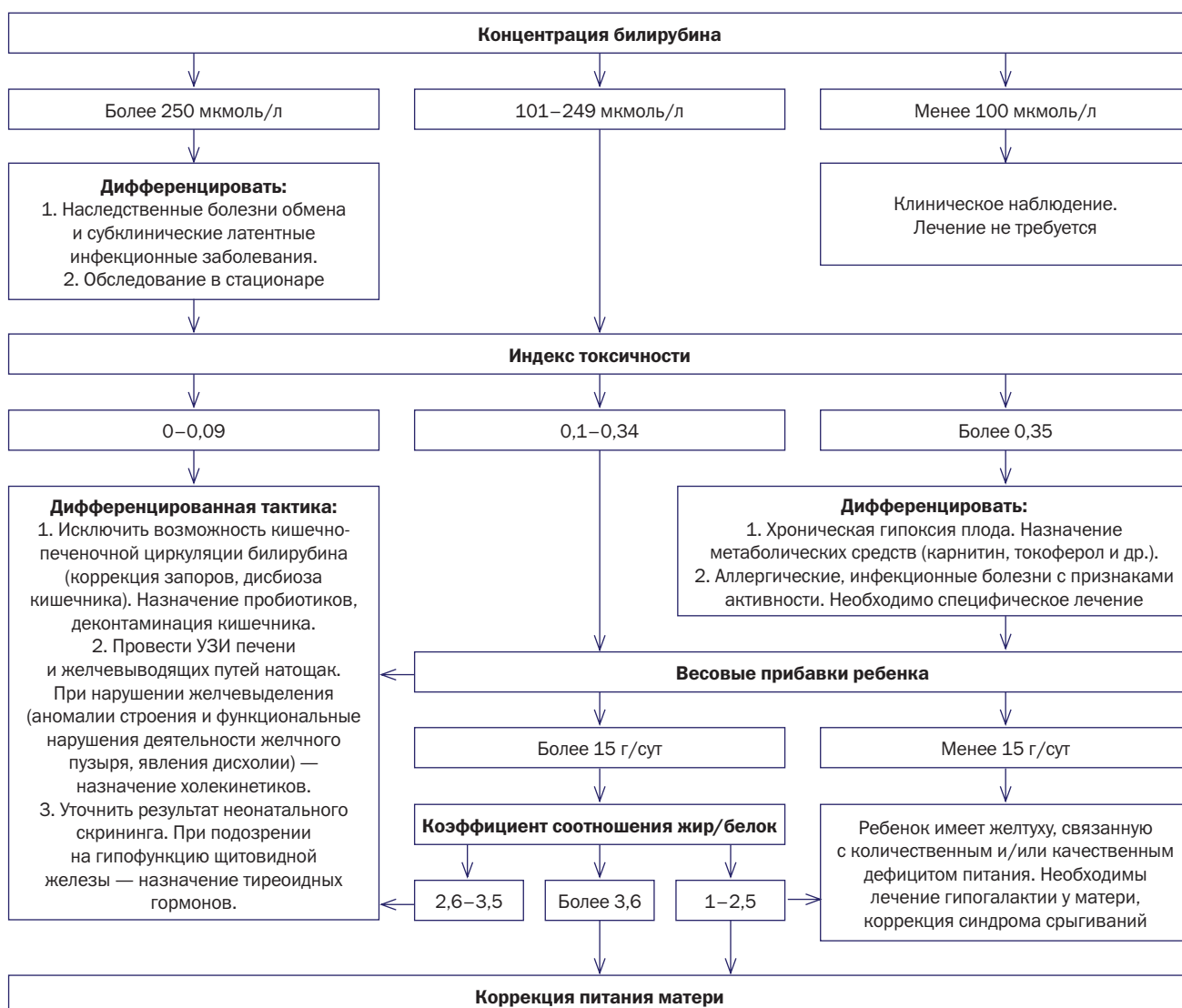
Рис. 2. Дифференциальная диагностика неонатальной желтухи

Рис. 3. Алгоритм составления программы наблюдения за ребенком с затянувшейся неонатальной желтухой



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Володин Н. Н., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики. *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2004; 5: 18–24.
2. Анастасевич Л. А., Симонова Л. В. Желтухи у новорожденных. *Лечащий врач*. 2006; 10: 66–72.
3. D'Agata I. D., Balisteri W. F. Evolution of liver diseases in the pediatric patient. *Pediatric in Review*. 1999; 20 (11): 376–389.
4. Амзаракова Т. Ф., Душина А. К. Выявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух. *В мире научных открытий*. 2010; 4 (10): 95–98.
5. Tiker F., Guracan B., Tarcan A. Serum bilirubin levels in 1-month-old, healthy, term infants from southern Turkey. *Ann. Trop. Paediatr*. 2002; 22 (3): 225–228.
6. Эрман Л. В., Юрьев В. К., Пирцхелава Т. Л. Состояние здоровья новорожденных детей Санкт-Петербурга. *Ремедиум Северо-Запад*. 2001; 1: 45–47.
7. Грызунов Ю. А. и др. Флуоресцентный способ определения массовой концентрации альбумина сыворотки крови человека. *Клинико-лабораторная диагностика*. 1994; 5: 27–31.
8. Андреева О. Л., Шелягина Е. Д., Пирумян А. Г. Показатели, характеризующие связывающие центры сывороточного альбумина у здоровых доноров. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: во 2-й кн. Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1998. С. 264–267.

9. Юрьева Э. А. и др. Сорбционная способность альбумина как показатель степени интоксикации при тяжелых состояниях у детей. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: во 2-й кн. Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1998. С. 336–338.
10. Добрецов Г. Е., Миллер Ю. И. Биохимия и физико-химия сывороточного альбумина. Центры связывания органических молекул. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: Ириус. 1994. С. 13–28.
11. Порецкова Г. Ю. Особенности белково-синтетической функции печени у недоношенных новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении постнатальной адаптации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 2004. 18 с.
12. Киселева Р. Е. и др. Альбумин сыворотки крови при загрязнении окружающей среды и инфекционных заболеваниях. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: во 2-й кн. Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1998. С. 382–385.
13. Родоман Г. В. и др. Флуоресцентный метод в оценке состояния больных с гнойно-воспалительными хирургическими заболеваниями брюшной полости. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: во 2-й кн. Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1998. С. 300–307.
14. Шиган Е. Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина. 1986. 155 с.