

PROLONGED NEONATAL JAUNDICE – FREQUENCY AND CAUSE OF ITS OCCURRENCE

Tatyana Itova

Neonatology, University Hospital Medica Ruse, Bulgaria, taniaitova@abv.bg

Victorya Atanasova

Clinic of Neonatology, University Hospital "Dr. G. Stranski" EAD, Pleven, Bulgaria,

victoria_atanasova@yahoo.co.uk

Abstract: Neonatal jaundice is one of the most common symptoms in the neonate period. For prolonged jaundice we are talking in case of a yellow skin color persistence of more than 14 days in newborn infants and over 21 days in premature neonates and measured serum levels of total bilirubin above 171 $\mu\text{mol/L}$. The frequency of the prolonged icterus ranges from 2 to 15%.

Purpose: To investigate the incidence and etiological structure of neonatal jaundice, including its prolonged variant, in newborn infants.

Material and Methods: The survey is based on 185 newborn children, born and treated in Neonatology at University Hospital Medica Ruse Bulgaria. Bilirubin levels from birth to 3 months of age are monitored as follows: from day 1 to day 6, on day 10 and day 14, and in children with prolonged jaundice additionally at 21st, 30th, 45th, 60th and 90th day. Over-normal levels of bilirubin are treated via phototherapy, parenteral infusion of glycoside salt solutions, human serum albumin, erythrocyte mass (in case of anemia).

Results: From the observed children, 68% had a clinically proven icterus in the early neonatal period. In 40 children (21%), isoimmunization with blood-group antigens by the ABO (30) or Rh (10) system was detected, and 44 children (24%) had neonatal jaundice, requiring additional diagnostic adjustment and therapy. By a big part of the observed children jaundice faded to day 14 (83%). The remaining 33 newborns (17%) developed a prolonged jaundice. 21 of the children with prolonged jaundice were exclusively breast-fed, and there was evidence of blood-group incompatibility in the ABO or Rh system for the remaining 12. By the 30th day, 9.9% of the newborns had hyperbilirubinemia and by the 60th day 3.3%. At the age of 90 days, there are no cases of icterus.

Conclusions: We find a higher percentage of pathological neonatal jaundice than reported in the literature. A leading etiological cause, according to our data, is the hemolytic disease of the newborn. Other causes include soft tissue haemorrhage, intrauterine hypotrophy, polycythaemia, maternal child syndrome with gestational diabetes, obstipation. Prolonged jaundice in our patients is also observed in a higher percentage. Jaundice from breast milk is the most common form of prolonged jaundice.

Keywords: hyperbilirubinemia, newborn, jaundice from breast milk

ПРОЛОНГИРАНА НЕОНАТАЛНА ЖЪЛТЕНИЦА – ЧЕСТОТА И ПРИЧИНИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕТО ѝ

Татяна Итова

Неонатология, УМБАЛ Медика ООД Русе, България, taniaitova@abv.bg

Виктория Атанасова

Клиника по неонатология, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" ЕАД, Плевен, България,

victoria_atanasova@yahoo.co.uk

Резюме: Неонаталната жълтеница е сред най-често срещаните симптоми в периода на новороденото. За пролонгирана жълтеница говорим при персистиране на жълта оцветка на кожата над 14 дни при доносни новородени и над 21 дни при недоносни новородени и измерени серумни нива на общ билирубин над 171 $\mu\text{mol/L}$. Честотата на пролонгирания иктер варира от 2 до 15%.

Цел: Да се проучат честотата и етиологичната структура на неонаталната жълтеница, включително и на пролонгирания ѝ вариант, при доносни новородени деца.

Материал и методи: Обхванати са 185 новородени доносни деца, родени и преминали през Неонатология при УМБАЛ Медика Русе ООД. Проследявано е ниво на билирубин от раждане до навършване на три месечна възраст както следва от 1^{ва} до 6^{та} ден, на 10^{та} и 14^{та} ден, а при децата с пролонгиран иктер и на 21^{ва}, 30^{та}, 45^{та} 60^{та} и 90^{та} ден. При установени над нормалните за съответната възраст нива на билирубин се провежда лечение

чрез фототерапия, парентерален внос на глюкозо-солеви разтвори, хумансерумалбумин, еритроцитна маса (при анемия).

Резултати: От наблюдаваните деца 68% са с клинично изявен иктер през ранния неонатален период. При 40 (21%) от децата се установява изоимунизация по кръвно-групови антигени по система ABO (30 деца) или Rh (10 деца), а 44 деца (24%) имат изява на неонатална жълтеница, налагаща допълнително диагностично уточняване и терапия. При голяма част от наблюдаваните деца жълтеницата избледня до 14^{ти} ден (83%). Останалите 33 (17%) новородени развиха пролонгиран иктер. 21 от децата с пролонгиран иктер са изключително кърмени, а при останалите 12 има данни за кръвно-групова несъвместимост по ABO- или Rh-система. Към 30^{ти} ден 9,9% от новородените бяха с хипербилирубинемия, а към 60^{ти} ден – 3,3%. На възраст 90 дни вече не се наблюдава иктер при нито едно дете.

Изводи: Ние установяваме по-висок процент на патологична неонатална жълтеница от цитирания в литературата. Водеща етиологична причина според нашите данни е хемолитичната болест на новороденото. Други причини са мекотъканны кръвоизливи, интраутеринна хипотрофия, полицитемия, синдром при дете на майка с гестационен диабет, обстипацио.

Пролонгираната жълтеница при нашите пациенти се наблюдава също в по-висок процент. Жълтеницата от майчина кърма е най-честата форма на пролонгиран иктер.

Ключови думи: хипербилирубинемия, новородено, жълтеница от майчина кърма

1. УВОД

Неонаталната жълтеница е сред най-често срещаните симптоми в периода на новороденото. Около 60% от новородените имат клинично изявен иктер, а в групата на недоносените този процент нараства до 80%.

Физиологичната жълтеница при новородените се изяснява след 24^{ти} час от раждането, достига своя пик на 3^{ти} до 6^{ти} ден и отзвучава до 14^{ти} ден. Стойностите на билирубина не надвишават физиологичните за тази възраст нива.

За пролонгирана жълтеница говорим при персистирание на жълта оцветка на кожата над 14 дни при доносни и над 21 дни при недоносни новородени и измерени серумни нива на общ билирубин над 171 $\mu\text{mol/L}$. Честотата на пролонгирания иктер варира от 2 до 15%. За България няма данни за проследяване на тази патология.

Най-честите причини за изява на неонатален иктер след 14^{ти} ден при доносни новородени са жълтеницата от майчина кърма (40%), разнасяне на големи кръвонасядания (напр. кефалхематоми), вродени инфекции, перистираща хемолиза, пре- и постнатална хипотрофия, вроден хипотиреоидизъм.

Защо проблемът представлява интерес? От една страна това е състояние, което изисква диагностично уточняване. Този процес може да отнеме технологично време и да е необходимо убеждаване на родителите за провеждане на диагностични тестове. От друга страна забавянето на поставянето на диагнозата може да доведе до късни неблагоприятни неврологични последици за развитието на детето.

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Цел: Да се проучат честотата и етиологичната структура на неонаталната жълтеница, включително и на пролонгирания ѝ вариант, при доносни новородени деца.

Материал и методи: Обхванати са 185 новородени доносни деца, родени от 01.01.2017 до 30.05.2018 г. и преминали през Неонатология при УМБАЛ Медика – Русе ООД, България. Измервани са нивата на билирубин от пъпна връв на новородени при Rh (-) отрицателни майки. Отчитано е наличието на клинично изявена жълтеница и е осъществявана транскутанна билирубинометрия ежедневно до края на престоя в Неонатологично отделение при всички деца. При горногранични стойности от транскутанната билирубинемия са изследвани серумни нива на общ и директен билирубин. Същите са проследявани и след провеждано лечение на неонатална жълтеница. Проверявани са нивата на билирубин между 10^{ти} и 14^{ти} ден и 28^{ми} и 30^{ти} ден при всички деца. При установени завишени от референтните за съответната възраст стойности са назначени разширени диагностични изследвания с цел изясняване на етиологията. При пролонгиран иктер е продължено с проследяване на серумни нива на билирубин до достигане на физиологични стойности (най-късно до края на 3^{ти} месец). Диагностичният панел при дете с патологична жълтеница включва: пълна кръвна картина, диференциална кръвна картина, билирубин с фракции, АСАТ, АЛАТ, Алкална фосфатаза, кръвна глюкоза, CRP, урина – комплексно изследване, кръвно-групова принадлежност на майка и дете, периферни ретикулоцити. При установени над нормалните за съответната възраст нива на билирубин се провежда лечение чрез фототерапия, парентерален внос на глюкозо-солеви разтвори, хумансерумалбумин, еритроцитна маса (при анемия).

Резултати: Обхванати са 185 деца, родени с тегло над 2000 грама и гестационна възраст над 36 гестационни седмици (г.с.). Впоследствие едно дете отпадна от наблюдението, поради установена хромозомна аберация. От

всички 184 деца 126 (68%) са с клинично изявен иктер през ранния неонатален период. При 42 деца (23%) е наблюдавана жълтеница с характеристики на физиологична и неналагаща лечение. При 40 (21%) от децата се установява изоимунизация по кръвно-групови антигени по система ABO (30 деца) или Rh (10 деца), при 8 е налице несъвместимост и по двете системи, наложила съответно лечение по протокол. При 44 деца (24%) има изява на неонатална жълтеница, налагаща допълнително диагностично уточняване и терапия. При останалите 58 (32%) не се наблюдава иктер. При децата с хемолитична болест на новороденото (ABO- или Rh-изоимунизация) диагностичното уточняване не представлява трудност. Интерес от диагностична гледна точка е групата деца с други форми на жълтеница – общо 44 новородени. Там се наложиха допълнителни изследвания с цел провеждане на адекватно лечение. При 10 от тези 44 деца (3,24% от всички новородени) се доказва вродена инфекция като причина за жълтеницата. Неонаталната жълтеница избледня и серумните нива на билирубина се нормализираха след проведено комплексно, вкл. и антибиотично лечение. В групата деца с мекотъканны кръвоизливи от родов травматизъм (два случая на кефалхематом и два на кръвонасядания) иктерът се прояви по-късно (3^{ти}-4^{ти} ден) и се разнесе по-бавно (до 14^{ти} ден). Новородените с полицитемия, вкл. и от интраутеринна хипотрофия (4 деца) изявиха неонатален иктер след 48^{ми} час. При децата със синдром при дете на майка с гестационен диабет обаче имаше ранна изява на хипербилирубинемия (преди 24^{ти} час). В два случая се регистрира като причина за неонатален иктер забавено отделяне на мекониум (обстипация). При 22 от децата (50%) не установихме причина за жълтеницата с използвания диагностичен панел. Всички тези новородени след проведено лечение по протокол бяха изписани с нормални за съответната възраст стойности на билирубина. Наблюдението на новородените продължи с клиничен преглед между 10^{ти} и 14^{ти} ден и между 28^{ми} и 30^{ти} ден. При 93 деца неонаталният иктер бе избледнял и достигнал физиологични нива до 14^{ти} ден. Тези деца бяха изключени от проследяването. В останалите 33 (17%) деца жълтеницата се разви като пролонгирана – продължи след 14^{ти} ден от раждането и се регистрираха стойности на билирубина над 171 $\mu\text{mol/L}$. Децата от тази група се наблюдаваха до избледняване на иктера. Бяха извършвани клиничен преглед и транскутанна билирубинометрия през 7 до 10 дни в зависимост от нивата на билирубинемия.

Обсъждане: Неонаталният иктер е част от адаптационния синдром на новороденото, но може да бъде изява на заболявания с различна генеза. Диагностицирането на причината за иктера в повечето случаи не предствалва трудност, но понякога се налага комплекс от диагностични методи за уточняване и започване на специфично лечение. В литературата по-голям интерес представлява директната хипербилирубинемия, тъй като тя изисква специфично терапевтично поведение и се свързва с по-неблагоприятна прогноза. Индиректната хипербилирубинемия се предполага, че е по-лесно лечима и процесът се овладява с консервативно лечение и за по-кратки срокове. При доношените неонаталният иктер преминава в неонатологичните центрове, където те се лекуват, и, напускайки лечебното заведение, този проблем е решен. При доношените новородени обаче нещата не стоят по същия начин. Голяма част от тях прекарват неонаталната жълтеница у дома, тъй като обичайният болничен престой на доношено дете в България е 3 до 7 дни. Новородените деца се раждат с физиологична полиглобулия. От друга страна еритроцитите при новородените са със скъсен живот и това обуславя една по-интензивна физиологична хемолiza. В същото време черният дроб е функционално незрял. Нивата на ензимите глюкоронилтрансфераза и уридин дифосфатдеhidрогеназа са ниски. В хепатоцита има недостиг на лигандини за осъществяване на преноса на молекулата на билирубина. Наличието на глюкоронидаза в червата заедно със забавен чревен пасаж допринасят за по-усилен ентерохепатален кръговрат на билирубина при новороденото. Ако са налице и леки метаболитни нарушения, обмяната на билирубина би се затруднила още повече. Например хипогликемията забавя конюгацията, ацидозата нарушава албуминовото свързване, хипоксията нарушава мембранния транспорт. Липсата на бактериална флора в червата на новородените също е от голямо значение за изява на по-интензивен неонатален иктер. В нашето проучване само 4 деца от всичките 33 с пролонгиран иктер имат ранна изява на жълтеница, т.е. преди 24^{ти} час, която е наложила започване на лечение. В рамките на ранния неонатален период всички 33 деца са имали индиректна хипербилирубинемия с характеристики на патологична и наложила провеждане на лечение по протокол с фототерапия. Проследяваните нива на билирубина в динамика за времето на болничен престой (до навършен 5^{ти} ден) не са наложили обменно кръвопреливане при нито едно дете. Регистрираните нива на билирубин от 1^{ви} до 5^{ти} ден не са били в зоната с повишен риск поради провежданата терапия. Те са както следва: първи ден – 78 $\mu\text{mol/L}$, втори ден – 144 $\mu\text{mol/L}$, трети ден – 208 $\mu\text{mol/L}$, четвърти ден – 187 $\mu\text{mol/L}$, пети ден – 167 $\mu\text{mol/L}$, при напускане на здравното заведение – 147 $\mu\text{mol/L}$ (табл.1). Децата са изписани с нормални за съответния ден нива на общ билирубин. Проведен първи контролен преглед със измерване на билирубин между 10^{ти} и 14^{ти} ден с цел да се отхвърли пролонгиран иктер. При 12 от наблюдаваните 33 деца при този първи контролен преглед са регистрирани нива на билирубин над 220 $\mu\text{mol/L}$, което е наложило отново фототерапия. Средни нива на билирубин при първи контролен преглед на наблюдаваната група деца е 206 $\mu\text{mol/L}$. На втори преглед, осъществен около 21^{ви} ден, при 6 деца се установява билирубин над 220 $\mu\text{mol/L}$ и е проведено лечение по

поротокол със синя светлина. Средните нива на билирубина са 173 $\mu\text{mol/L}$. На възраст 28-33 дни са измерени нивата на билирубина на всички наблюдавани деца. При 18 от тях (55% от всички с пролонгиран иктер и 9,9% от общия брой деца) са установени нива над 100 $\mu\text{mol/L}$ и е продължено наблюдение и консервативно лечение. Останалите 15 са достигнали физиологични нива на билирубин. Следователно при 45% от наблюдаваните деца с пролонгиран иктер той е продължил до края на първия месец. Средните нива на измевания билирубин на възраст 1 месец е 166 $\mu\text{mol/L}$ (от 230 до 87 $\mu\text{mol/L}$). Проследените нива на общия билирубин между 45^{ти} и 60^{ти} ден (от 125 до 41 $\mu\text{mol/L}$) бележат ръст на намаляване и само при 6 деца (1,8% от всички) са все още над референтни граници. Всички те са изключително кърмени и нямат кръвно-групова несъвместимост, както и други диагностицирани от нас причини. Към 90^{ти} ден от раждане тези деца са без клинично изявен иктер и със стойности на общия билирубин в референтни граници.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изводи: Ние установяваме по-висок процент на патологична неонатална жълтеница от цитирания в литературата. Водеща етиологична причина според нашите данни е хемолитичната болест на новороденото. Други причини са мекотъканны кръвоизливи, интраутеринна хипотрофия, полицитемия, синдром при дете на майка с гестационен диабет, обстипация. Пролонгираната жълтеница при нашите пациенти се наблюдава също в по-висок процент. Жълтеницата от майчина кърма е най-честата форма на пролонгиран иктер. Идентифицирането на други етиологични фактори – кръвно-групова несъвместимост, инфекция, вродена хемолитична анемия, вроден хипотиреоидизъм, е от изключително значение за своевременно и правилно терапевтично поведение. Ранната диагноза и лечение на тези нарушения може да предотвратят дългосрочни усложнения. Важна характерна черта на доминиращите съвременни заболявания и проблеми при новородените е тяхното масово проявление в резултат на действието на множество ендеогенни и екзогенни причини. Рисковите фактори не възникват изолирано един от друг и не действат самостоятелно. Веригата от събития, водеща до неблагоприятен изход, включва близки и далечни причини, както и множество опосредстващи фактори и елементи. Освен това един фактор в много случаи е рисков за повече от едно заболяване, а заболяванията винаги са резултат от съвместното действие на множество причинни и предразполагащи фактори.

ЛИТЕРАТУРА

- Панчев, Г. (1993). *Жълтеници у новороденото и малкото кърмаче*. Вега Диа, София.
- Слънчева Б., Кръстева М., Георгиева Р. & Мумджиев, Хр. (2018), *Неонатология*. Лакс бук ЕООД, София.
- Събев Н., (2019). *Съвременен модел на комплексна програма за оптимизиране на профилактичните грижи в нискоурбанизирана популация*, ISBN 978-954-337-374-1.
- Agrawal, V., Goyal, A. K., Sharma, J. N., & Yadav, M. D. (2017). *Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns*. International Journal of Contemporary Pediatrics, 4(3), 984.
- American academy of pediatrics, (2004). *Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation*. PEDIATRICS, 114(1), 297–316.
- Cohen, R. S., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2010). *Understanding Neonatal Jaundice: A Perspective on Causation*. Pediatrics & Neonatology, 51(3), 143–148.
- Cuperus, F. J., Hafkamp, A., Hulzebos, C., & Verkade, H. (2009). *Pharmacological Therapies for Unconjugated Hyperbilirubinemia*. Current Pharmaceutical Design, 15(25), 2927–2938.
- Ferreira, D., Oliveira, A., & Freitas, A. (2012). *Applying data mining techniques to improve diagnosis in neonatal jaundice*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 12(1).
- Hanko E. (2008). *Bilirubin and brain toxicity*. (Faculty of Medicine, University, Ed.) Oslo.
- Hassan AM, Abdulrahman A, Husain RH (2015), *Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized controlled trial*. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences 3: 402- 405.
- Jafari, S., Khan, K. A., Bhatnagar, S., Srivastava, G., Nanda, C., & Chandra, A. (2018). *Role of ursodeoxycholic acid in neonates with indirect hyperbilirubinemia-an open labelled randomised control trial*. International Journal of Contemporary Pediatrics, 5(2), 432.
- Mohammad Kazem Sabzehei, Behnaz Basiri, Zahra Gohari, & Hassan Bazmamoun. (2015). *Etiologies of Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Neonates Admitted to Neonatal Wards*. Iranian Journal of Neonatology IJN, 6(4).
- Schneider, A. P. (1986). *Breast Milk Jaundice in the Newborn*. JAMA, 255(23), 3270.
- Shahian, M., Rashtian, P., & Kalani, M. (2012). *Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection*. International Journal of Infectious Diseases, 16(7), e487–e490.
- Wong, R. J., Stevenson, D. K., Ahlfors, C. E., & Vreman, H. J. (2007). *Neonatal Jaundice: Bilirubin Physiology and Clinical Chemistry*. NeoReviews, 8(2)