

DYNAMICS OF TOTAL BILIRUBIN DURING THE NEONATAL PERIOD IN TERM NEWBORN

Tatyana Itova

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

Victorya Atanasova

Clinic of Neonatology, University Hospital "Dr. G. Stranski", Pleven, Bulgaria,
victoria_atanasova@yahoo.co.uk

Abstract: Background: The first nomogram reflecting bilirubin (BR) levels was created 22 years ago, based on serum levels of total BR in healthy full-term or near-term newborns (NB), which resulted in a significant decline in NB re-admission due to hyperbilirubinemia. (HB). No systematic studies have been conducted in Bulgaria and no nomogram of BR levels during the neonatal period has been performed.

Objective: To study the dynamics of total BR in full-term newborns during the neonatal period, to build a nomogram of BR. To calculate the rate of BR increase and to evaluate its correlation with BR levels in prolonged forms of neonatal jaundice.

Material and methods: The study lasts from 1.01.2017 to 31.10.2020 and is conducted in Neonatology Department of University Hospital Medica Ruse, Bulgaria. Inclusion criteria: full term newborns with indirect HB. Transcutaneous measurement of total BR with bilirubinometer KJ-8000 is performed in dynamics from the 12th hour after birth, daily until discharge. Then, bilirubinometry was performed again in the period 12-14th day and 28-30th day.

Results: A total of 566 full-term NB are included in the study. A total of 2636 measurements of BR are performed – 1685 of them during the hospital stay and 951 after discharge. The mean BR values in the whole group from the 1st to the 5th days are: 98.4 ± 31.4 , 135.5 ± 40.5 , 154.4 ± 38.8 , 157.2 ± 32.6 , 147.3 ± 31.1 $\mu\text{mol/L}$. On day 14th, the level of BR was 125.3 ± 49.5 $\mu\text{mol/L}$, 12% of the NB suffer from HB with the mean BR value 194.0 ± 28.0 $\mu\text{mol/L}$. On 28th day, the level of BR was 77.6 ± 45.6 $\mu\text{mol/L}$ and 14.5% of the NB suffer from HB with the mean BR value 137.3 ± 30.9 $\mu\text{mol/L}$. The rate of BR increase is calculated from the first to second (V_{1-2}), from the second to third (V_{2-3}) and from the third to fourth (V_{3-4}) postnatal day on percentiles 10, 25, 50, 75 and 90. The NB with V_{2-3} above 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$ on the third day characterize by significantly higher BR levels on day 14 ($p=0.005$) and day 28 ($p=0.008$).

Conclusions: According to our data, the rate of BR increase in the first postnatal days does not differ from that cited by other authors. We prove that the proportion of prolonged jaundice is 14.5% to the 28th postnatal day, which is lower than cited in the literature. Increasing BR rate above 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$ on the third day correlates with higher BR levels to the day 14 and the end of the neonatal period.

Keywords: hyperbilirubinemia, newborn, nomogram

ДИНАМИКА НА ОБЩИЯ БИЛИРУБИН ПРЕЗ НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД ПРИ ДОНОСЕНИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА

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: Увод: Преди 22 години е създадена първата номограма, отразяваща нивата на серумния общ билирубин (БР) при здрави доносени или близки до термина новородени (НР), благодарение на която се наблюдава значителен спад в повторния прием на НР заради хипербилирубинемия (ХБ). За България няма провеждани систематични проучвания и изградена номограма на нивата на БР през неонаталния период.

Цел: Да се проучи динамиката на общия БР при доносени новородени деца през неонаталния период и да се изгради номограма на БР. Да се изчисли скоростта на нарастване на БР и да се установи има ли връзка с нивата на БР при пролонгираните форми на неонатален иктер.

Материал и методи: Включените пациенти са доносени НР, които са били с индиректна хипербилирубинемия и родени от 01.01.2017 до 31.10.2020 год. в Отделение Неонатология на УМБАЛ

Медика Русе ООД, България. Измерван е транскутанно в динамика общият БР с билирубинометър KJ-8000 от 12^{та} час след раждане и ежедневно до изписването вкъщи. Амбулаторно е провеждана билирубинометрия на 12^{та}-14^{та} ден и 28^{ми}-30^{ти} ден.

Резултати: Изследвани са 566 НР, на които са направени са общо 2636 измервания, от които 1685 са в рамките на болничния престой, а останалите 951 – в амбулаторни условия. Средните стойности на БР по дни от 1^{ва} до 5^{ти} са: 98.4±31.4, 135.5±40.5, 154.4±38.8, 157.2±32.6, 147.3±31.1 µmol/L за цялата група. Към 14^{та} ден е измереното средно ниво на БР е 125.3±49.5 µmol/L, 12% от цялата група са с ХБ и средни стойности на техния БР е 194.0±28.0 µmol/L. Към 28^{ми} ден нивото на БР е 77.6±45.6 µmol/L и 14.5% са с ХБ и средната стойност на техния БР е 137.3±30.9 µmol/L. Изчислена е скорост на нарастване на БР от първи към втори (V_{1-2}), от втори към трети (V_{2-3}) и от трети към четвърти (V_{3-4}) постнатален ден по персентили 10, 25, 50, 75 и 90. На трети ден новородените, които имат V_{2-3} над 4.3 µmol/L/h са със сигнификантно по-високи нива на БР на 14^{та} ($p=0.005$) и 28^{ми} ден ($p=0.008$).

Изводи: Скоростта на нарастване на БР при наблюдаваните от нас НР през първите постнатални дни не се отличава от тази, което е цитирана от други автори. Според нашите данни делът на пролонгирания иктер е 14.5% към 28^{ми} постнатален ден – по-нисък от цитираните други източници. Скорост на нарастване на БР над 4.3 µmol/L/h на трети ден корелира с по-високи нива на БР към 14^{та} ден и края на неонаталния период.

Ключови думи: хипербилирубинемия, новородено, номограма

1. УВОД

Bhutani през 1999 създава първата номограма, отразяваща нивата на серумния общ билирубин (БР) при здрави доносени или близки до термина новородени (НР) (Bhutani et al., 1999). Благодарение на скринирането на БР чрез използването ѝ, авторите докладват за значим спад в рехоспитализациите на НР заради хипербилирубинемия (ХБ) (от 14/1000 до 5.5/1000 НР) (Bhutani et al., 2006). НР, които са обхванати обаче, не са еднородна група и регистрираните резултати може да не са приложими за различните популации (Yu et al., 2014). Maisels М по-късно създава номограма на транскутанни нива на БР, като сепарира децата по гестационна възраст (Maisels and Kring, 2006). De Luca и съавт. за първи път в Европа разработват номограма въз основа на транскутанни нива на БР при НР през първите 96 часа (De Luca et al., 2008). Подобни изследвания с изграждане на графики въз основа на стойностите на транскутанен БР са направени в редица държави и различни географски райони на света (Mishra et al., 2010; Fouzas et al., 2010; Engle et al., 2009; Bromiker et al., 2017). Повечето номограми включват данни за нива на общ БР от първите 4-5 постнатални дни. Draqe, С. М. et al публикуват такава на БР до 12-ти постнатален ден при НР от различни раси, без да са включени азиатци (Draqe et al., 2011). Първи, които изграждат номограма за целия неонатален период, са Maisels et al. през 2014 г.

За географския регион, в който се намира България има публикувани диаграми от проучвания в Гърция (Varvarigou et al., 2009) и Турция (Sarici et al., 2017), като второто проучване обхваща цялата неонатална възраст и публикува номограма за нива на БР до 30-ти постнатален ден. Друго проучване в Северна Турция отразява серумни нива на общ БР при доносени деца към 30-ти ден и открива в 20.2% стойност над 5 mg/dl (Tiker et al., 2002).

Измерването на серумен БР е инвазивна процедура, което включва болка, стрес и риск от инфекция. Неинвазивното определяне на БР е по-изгодно и подходящо за ежедневно скриниране за ХБ (Wainer et al., 2009). За България няма статистически данни за динамиката на билирубинемията през неонаталния период.

Цел: Да се проучи динамиката на общия БР при доносени НР през неонаталния период и да се изгради номограма на БР.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Рандомизирани са 566 доносени НР, родени от 01.01.2017 до 31.10.2020 г. в Отделение Неонатология на УМБАЛ Медика Русе ООД, България, които са били с индиректна ХБ. Проведено е в динамика транскутанно измерване на общия БР с билирубинометър KJ-8000. То е започвано от около 12-ти час след раждане, извършвано ежедневно до изписване. Апаратът се поставя на челото на НР, като се избягват зони на насиняване или вродени кожни изменения. Правени са по три измервания и е записвана средната стойност. Ако НР е било на фототерапия, билирубинометрията (БРМ) е осъществявана около 12 часа след края на процедурата, също на челото. След изписване се провежда отново БРМ в периода 12-14-ти ден и 28-30-ти ден. Данните са обработени със статистически пакет SPSS 23.0. и Excel for Windows. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p<0,05$. За оценка на получените резултати се използва дискриптивен и корелационен анализ.

3. РЕЗУЛТАТИ

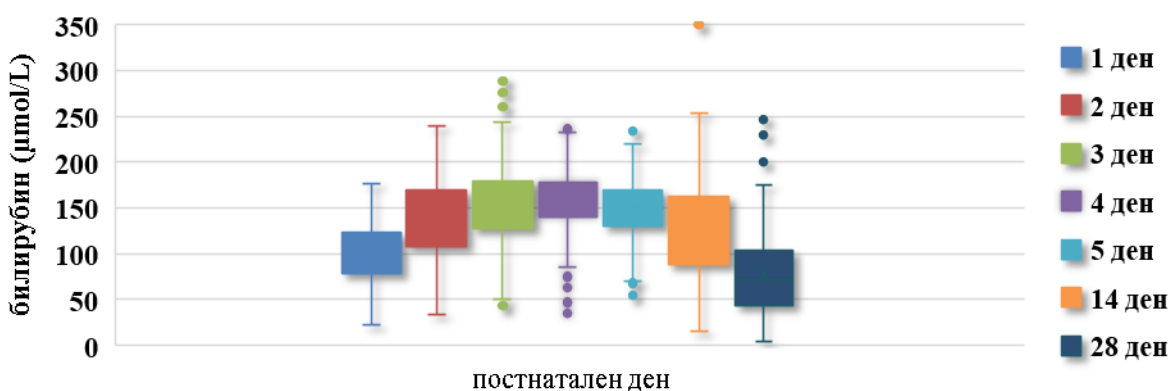
Направени са общо 2636 измервания в групата НР, от които 1685 са в рамките на болничния престой, а останалите 951 в амбулаторни условия. Средно на едно НР са осъществени по 4.7 измервания. Стойностите на БР са отразени на Фиг. 1.

Средните стойности по дни от 1-ви до 5-ти са: 98.4 ± 31.4 , 135.5 ± 40.5 , 154.4 ± 38.8 , 157.2 ± 32.6 , 147.3 ± 31.1 $\mu\text{mol/L}$ за цялата група.

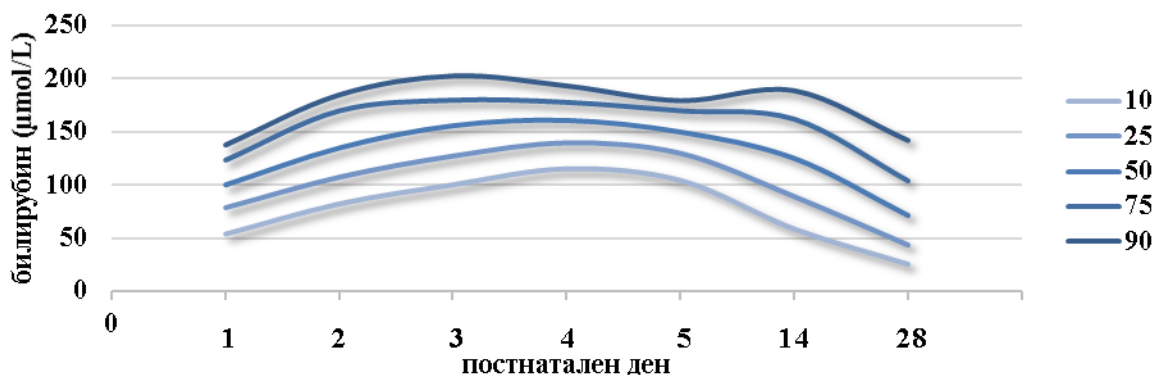
Към 14-ти ден са направени измервания на 63.8% от пациентите и средните стойности на БР са 125.3 ± 49.5 $\mu\text{mol/L}$. С ХБ са 68 деца (19% от измерените и 12% от цялата група) и средните стойности на техния БР са 194.0 ± 28.0 $\mu\text{mol/L}$.

Към 28-ми ден нивото на БР е 77.6 ± 45.6 $\mu\text{mol/L}$ при осъществена билирубинометрия на 51.1% от пациентите. От тях 82 (28% от измерените и 14.5% от цялата група) са с ХБ и средните стойности на техния БР са 137.3 ± 30.9 $\mu\text{mol/L}$. Новородените, на които не е осъществявана транскутанна БРМ към 14-ти и 28-ми ден, са без клинично изявена жълтеница.

Фиг. 1. Транскутанни нива на билирубина при 566 доносени новородени от първи до 30-ти постнатален ден ($\mu\text{mol/L}$).



Фиг. 2. Номограма за транскутанни нива на общ билирубин от 1-ви до 28-ми ден при 566 доносени новородени деца от европейска раса на криви от 10-ти до 90-ти перцентили.



Построихме номограма на измерените стойности на БР, отразена на Фиг. 2., с пет перцентилни линии (10, 25, 50, 75, 90 перцентила). Актуалните стойности на БР по перцентили и броят измервания по дни са отразени в Табл. 1. Нивата на билирубина на 90-ти перцентил по дни са съответно: 137.3, 185.0, 203.0, 193.5, 179.4, 188.9, 141.6 $\mu\text{mol/L}$.

Табл. 1. Стойности на транскутанен билирубин на персентили 10, 25, 50, 75 и 90 от първи до пети и на 14-ти и 28-ми постнатален ден.

Ден	N	Персентили				
		10	25	50	75	90
1	188	53.5	78.5	100.0	123.3	137.3
2	364	82.0	107.5	135.0	170.0	185.0
3	473	100.0	127.5	156.0	180.0	203.0
4	364	115.0	140.0	161.0	178.0	193.5
5	215	104.0	130.0	150.0	170.0	179.4
14	350	5.2	89.0	125.0	162.0	188.9
28	285	25.0	43.0	71.0	103.0	141.6

Изчислихме скоростта на нарастване на БР от първи към втори (V_{1-2}), от втори към трети (V_{2-3}) и от трети към четвърти (V_{3-4}) постнатален ден по персентили 10, 25, 50, 75 и 90 (Табл. 2.). Стойностите на тези скорости до 90-ти персентил не преминават границата от 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$, която препоръчва Американската академия по педиатрия като гранично-рискова.

Табл. 2. Скорост на нарастване на общия билирубин ($\mu\text{mol/L/h}$) за 10-ти, 25-ти, 50-ти, 75-ти и 90-ти персентил на втори (V_{1-2}), трети (V_{2-3}) и четвърти (V_{3-4}) постнатални дни.

Персентили	Скорост на увеличаване на билирубин ($\mu\text{mol/L/h}$)		
	V_{1-2}	V_{2-3}	V_{3-4}
10	1.19	0.75	0.63
25	1.21	0.83	0.52
50	1.46	0.88	0.21
75	1.95	0.42	-0.08
90	1.99	0.75	-0.40

При съпоставяне обаче на средните нива на общия БР със скоростите V_{1-2} и V_{2-3} над 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$ с тези под тази стойност за съответните дни има сигнификантна разлика ($p < 0.001$). На трети ден новородените, които имат V_{2-3} над 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$, са със сигнификантно по-високи нива на БР на 14-ти ($p = 0.005$) и 28-ми ден ($p = 0.008$) (Табл. 3.).

Табл. 3. Сравняване на средни нива на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) спрямо скоростта на нарастването му ($\mu\text{mol/L/h}$) в проследяваната група от 566 новородени

Постнатален ден	Средни стойности на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) на 2-ри и 3-ти постнатален ден и скоростта му на нарастване V_{1-2} и V_{2-3} ($\mu\text{mol/L/h}$)				
	$V < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
	Билирубин	V	Билирубин	V	
2	129.7 \pm 40.4	$V_{1-2} = 1.1 \pm 1.9$	187.9 \pm 22.8	$V_{1-2} = 5.3 \pm 0.7$	<0.001
3	138.0 \pm 35.0	$V_{2-3} = 0.2 \pm 2.0$	182.5 \pm 28.0	$V_{2-3} = 5.1 \pm 0.7$	<0.001
Постнатален ден	Сравнени средни стойности на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) на 14-ти и 28-ми ден спрямо скоростта му на нарастване V_{1-2} ($\mu\text{mol/L/h}$)				
	$V_{1-2} < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V_{1-2} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
	117.5 \pm 55.4		127.7 \pm 52.0		
14	57.0 \pm 37.5		83.9 \pm 46.0		0.06
Постнатален ден	Сравнени средни стойности на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) на 14-ти и 28-ми ден спрямо скоростта му на нарастване V_{2-3} ($\mu\text{mol/L/h}$)				
	$V_{2-3} < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V_{2-3} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
	123.0 \pm 49.8		149.3 \pm 38.0		
14	98.5 \pm 31.7		75.2 \pm 46.4		0.008
28					

С помощта на корелационния коефициент на Пирсън беше измерена оценката на линейната връзка между нивото на билирубинемия към 14-ти и 28-ми ден и скоростта на нарастване на БР през ранния неонатален период. Установихме положителна корелация, която може да се интерпретира като голяма или по-голяма от типичната между V_{2-3} и нивото на билирубин на 14-ти ($r=0.368$, $p<0.001$) и 28-ми ($r=0.580$, $p<0.001$) постнатален ден.

4. ОБСЪЖДАНЕ

Съпоставихме нашите данни за скоростта на нарастване на БР за втори, трети и четвърти дни по персентили сравнени с публикуваните от De Luca et al. от 2008 г. и не намерихме сигнификантна разлика. Maisels MJ et al., 2014 в своето проучване публикуват средни нива на БР към ден 14 \pm 3 92.3 \pm 68.4 $\mu\text{mol/L}$ и към ден 28 \pm 3 – 65.0 \pm 63.4 $\mu\text{mol/L}$, и отчитат наличие на 34% пролонгирани форми. Групата новородени обаче, която те проследяват, не е еднородна по етнос и гестационна възраст. Те намират значително по-висок дял на пролонгиран иктер (ПрНЖ) – 34%, в сравнение с нашите данни. Резултатите от средните нива на БР при изследванията на Tiker F et al., 2002 в Турция на възраст един месец са 52.5 \pm 51.8 $\mu\text{mol/L}$, също по-ниски от нашите, но с по-голям дял на ПрНЖ – 20.2%. В друго поучване от Турция на Sarici, SU et al., 2016 на 15-ти ден средният БР е 93.5 \pm 55.7 $\mu\text{mol/L}$, а на 30-ти ден е 55.7 \pm 48.7 $\mu\text{mol/L}$, като 25.9% от наблюдаваните са с ПрНЖ. И в двете последно цитирани изследвания обхващаните новородени са на гестационна възраст ≥ 35 г.с., докато нашата група включва само доносени новородени деца.

5. ИЗВОДИ

Според нашите данни скоростта на нарастване на общия БР не се отличава от тази, което е цитирана от други автори. Установяваме пролонгиран иктер при 14,5% от проследяваните НР към 28-ми постнатален ден, по-нисък от цитираните други източници. Скоростта на нарастване на билирубин над 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$ на трети ден корелира с по-високи нива на билирубин към 14-ти ден и края на неонаталния период. За първи път представяме номограма на транскутанен билирубин през неонатален период на доносени новородени деца в България. Тя би могла да се използва за идентифициране на новородени с повишен риск от развитие на хипербилирубинемия, с цел изграждане на стратегия за последователно и по-продължително проследяване на тези деца.

БИБЛИОГРАФИЯ

- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation*. *Pediatrics*, 114(1), 297-316.
- Bhutani, V. K., Johnson, L., & Sivieri, E. M. (1999). *Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns*. *Pediatrics*, 103(1), 6-14.
- Bhutani, V. K., Johnson, L. H., Schwoebel, A., & Gennaro, S. (2006). *A Systems Approach for Neonatal Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Newborns*. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 35(4), 444-455.
- Bromiker, R., Goldberg, A., & Kaplan, M. (2017). *Israel transcutaneous bilirubin nomogram predicts significant hyperbilirubinemia*. *Journal of Perinatology*, 37(12), 1315-1318.
- Draque, C. M., Sañudo, A., de Araujo Peres, C., & de Almeida, M. F. B. (2011). *Transcutaneous bilirubin in exclusively breastfed healthy term newborns up to 12 days of life*. *Pediatrics*, 128(3), e565-e571.
- Engle, W. D., Lai, S., Ahmad, N., Manning, M. D., & Jackson, G. L. (2009). *An hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin values in term and late preterm Hispanic neonates*. *American journal of perinatology*, 26(06), 425-430.
- Fouzas, S., Mantagou, L., Skylogianni, E., Mantagos, S., & Varvarigou, A. (2010). *Transcutaneous bilirubin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates*. *Pediatrics*, 125(1), e52-e57.
- Luca, D., Romagnoli, K., Tiberi, E., Zuppa, A., & Zecca, E. (2008). *Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry*. *Acta Paediatrica*, 97, 146-150.
- Maisels, M. J., Clune, S., Coleman, K., Gendelman, B., Kendall, A., McManus, S., & Smyth, M. (2014). *The Natural History of Jaundice in Predominantly Breastfed Infants*. *PEDIATRICS*, 134(2), e340–e345. doi:10.1542/peds.2013-4299
- Maisels, M. J., Clune, S., Coleman, K., Gendelman, B., Kendall, A., McManus, S., & Smyth, M. (2014). *The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants*. *Pediatrics*, 134(2), e340-e345.

- Mishra, S., Chawla, D., Agarwal, R., Deorari, A. K., & Paul, V. K. (2010). *Transcutaneous bilirubin levels in healthy term and late preterm Indian neonates*. The Indian Journal of Pediatrics, 77(1), 45-50.
- Sarici, S. U., Gunes, O., Koklu, E., & Serdar, M. A. (2017). *Transcutaneous bilirubin levels during the first month of life in term and late-preterm newborns*. Journal of tropical pediatrics, 63(1), 4-9.
- Tiker, F., Gürakan, B., & Tarcan, A. (2002). *Serum bilirubin levels in 1-month-old, healthy, term infants from southern Turkey*. Annals of tropical paediatrics, 22(3), 225-228.
- Varvarigou, A., Fouzas, S., Skylogianni, E., Mantagou, L., Bougioukou, D., & Mantagos, S. (2009). *Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia*. Pediatrics, 124(4), 1052-1059.
- Wainer, S., Rabi, Y., Parmar, S. M., Allegro, D., & Lyon, M. (2009). *Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter*. Acta Paediatrica, 98(12), 1909-1915.
- Yu, Z. B., Han, S. P., & Chen, C. (2014). *Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis*. World Journal of Pediatrics, 10(3), 211-218.