

JAUNDICE FROM BREAST MILK

Tatyana Itova

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

Kiril Panayotov

Angel Kanchev University of Ruse, Faculty of Public Health and Health Care, Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities, Bulgaria, zkm2@abv.bg

Nikola Sabev

Angel Kanchev University of Ruse, Faculty of Public Health and Health Care, Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities, Bulgaria, nikola_sabeff@abv.bg

Abstract: Breast milk jaundice is a type of neonatal jaundice associated with breastfeeding that is characterized by indirect hyperbilirubinemia in an otherwise healthy breastfed newborn that develops after the first 4-7 days of life, persists longer than physiologic jaundice, and has no other identifiable cause. Breast milk jaundice should be differentiated from breastfeeding jaundice, which manifests in the first 3 days of life, peaks by 5-15 days of life, disappears by week 3 of life, and is caused by insufficient production or intake of breast milk.

Objective: Follow-up the dynamics of bilirubinemia in newborns with jaundice from breast milk.

Material and methods: We followed the evolution of neonatal jaundice in 423 full-term infants born in the Department of Neonatology of UMHAT Medica Ruse Ltd. for the period 2017-2020. We performed transcutaneous bilirubinometry daily from the first day until leaving the ward, as well as on the 14th and 28th postnatal day. In the prolonged forms, we continued the follow-up until the complete disappearance of jaundice, which was by the 90th postnatal day at most. The children were divided into two groups - Group A (232) exclusively breastfed and Group B (191) newborns fed with a standard formula for newborns. The treatment of neonatal jaundice is carried out only by phototherapy. We compared bilirubinemia levels and the rate of hyperbilirubinemia in the two groups.

Results: There is no significant difference in gender, gestational age and weight between groups. There was no significant difference in mean bilirubin levels from day one to day 28. No difference was found in the initial time of initiation of phototherapy and duration of hospital stay. In group A the hours of phototherapy (15.5 ± 9.6 hours) were significantly longer than in group B (13.0 ± 6.3 hours), ($p = 0.025$). For the whole observed period the share of newborns with hyperbilirubinemia in group A is higher than in group B, and on days 4, 5 and 14 this difference is significant. We report prolonged forms of neonatal jaundice in group A in 14.7% and in group B -12.9% as of day 28. In group A, the frequency of readmission, due to the need to treat neonatal jaundice, was significantly higher ($p = 0.013$).

Conclusion: In our study in breastfed infants, we reported a significant difference in the proportion of hyperbilirubinemia as well as in the duration of phototherapy. We observed neonates up to involution of neonatal jaundice, and in the prolonged forms the share of exclusively breastfed children is insignificantly higher.

Keywords: jaundice, breast milk, breastfeeding, bilirubinemia levels

ЖЪЛТЕНИЦА ОТ МАЙЧИНА КЪРМА

Татяна Итова

Отделение по неонатология, Република България, УМБАЛ Медика Русе ООД

Кирил Панайотов

Република България, Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“, Катедра „Медицински и клинично-диагностични дейности“, zkm2@abv.bg

Никола Събев

Република България, Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“, Катедра „Медицински и клинично-диагностични дейности“, nikola_sabeff@abv.bg

Резюме: Жълтеницата от майчина кърма е форма на неонатална жълтеница, свързана с кърмене, която се характеризира с индиректна хипербилирубинемия при здраво кърмено новородено, която се развива след първите 4-7 дни след раждане, продължава по-дълго от физиологичната жълтеница и няма друга идентифицирана причина. Жълтеницата от майчина кърма трябва да се разграничи от жълтеница при кърмени новородени, която се проявява през първите три дена от живота, достига пик от 5 до 15 дена от

живота, изчезва до третата седмица от живота и се причинява от недостатъчно производство или прием на кърма.

Цел: Проследяване динамика на билирубинемия при новородени с жълтеница от майчина кърма.

Материал и методи: Проследена е еволюцията на неонатална жълтеница при 423 доносени новородени, родени в Отделение Неонатология на УМБАЛ Медика Русе ООД за периода 2017-2020 г. Осъществена е транскутанна билирубинометрия ежедневно от първи ден до напускане на отделението, както и на 14 и 28-ми постнатален ден. При пролонгираните форми е продължено проследяването до окончателното изчезване на жълтеницата, най-късно до 90-ти постнатален ден. Децата са разделени на две групи: Група А - 232 изключително кърмени и Група В - 191 новородени, хранени с формула за новородени. Лечението на неонатална жълтеница е осъществявано само чрез фототерапия. Сравнени са нивата на билирубинемия и процент на изява на хипербилирубинемия при двете групи.

Резултати: Няма съществена разлика по пол, гестационна възраст и тегло между групите. Не се отчита сигнификантна разлика в средни нива на билирубин от първи до 28-ми ден. При група А часовете фототерапия (15.5 ± 9.6 часа) са повече в сравнение с група В (13.0 ± 6.3 часа), като разликата е сигнификантна ($p=0.025$). Не се намира сигнификантна разлика в начален час на провеждане на фототерапия и болничен престой. За целия наблюдаван период делът на новородени с хипербилирубинемия при група А е по-голям в сравнение с група В, като на дни 4, 5 и 14 тази разлика е сигнификантна. Отчетени са пролонгирани форми на неонатална жълтеница в група А в 14.7%, а в група В - 12.9% към 28-ми ден. При група А честотата на реадмисия поради необходимост за лечение на Неонатална жълтеница е сигнификантно по-висока ($p=0.013$). Заключение: В проучването при кърмени новородени, се отчита сигнификантна разлика в дял на хипербилирубинемия на 4-ти, 5-ти и 14-ти постнатален ден, както и в продължителността на фототерапия. Новородените са наблюдавани до инволюция на неонаталната жълтеница, като при пролонгираните форми делът на изключително кърмените деца е по-голям, но разликата не е сигнификантна.

Ключови думи: жълтеница, кърма, кърмене, нива на билирубинемия

1. ИЗЛОЖЕНИЕ

Неонатална жълтеница (НЖ) е визуална изява на жълта оцветка на кожата, лигавиците и склерите на новороденото (НР) вследствие повишени нива на стойностите на общия билирубин (ОБР) (Watchko, 2018; Keren et al.). Около 60% от всички доносени здрави новородени развиват НЖ (Ullah S et al., 2016).

НЖ може да бъде класифицирана по няколко критерия: според време на поява, според мястото на нарушение в обмяната на БР, според вида на завишения билирубин (БР). Тя може да се раздели на две основни групи – физиологична и патологична. Физиологичната жълтеница при НР е с начална клинична изява след 36-я час, достига максимум на 3-5-ти ден, намалява и изчезва към 6-8-10-ти ден. Към деня на изписване, голяма част от доносените здрави деца имат лека форма на физиологичен иктер. Съществуват още два типа НЖ, които са между патологичната и физиологична форма – жълтеница при изключително кърмени новородени и жълтеница от майчина кърма. Първият тип е резултат от недостиг на калории и/или недостатъчна честота на хранене. Този тип жълтеница може да бъде предотвратен или лекуван, като се насърчават майките да кърмят НР възможно най-често, особено ако нивото на БР се повишава (Leung A, & Sauve R, 1989).

Жълтеницата от майчина кърма (ЖМК) е описана за първи път през 1963 г. Arias et al., като се описва, че някои НР имат неконюгирана хипербилирубинемия, която продължава след третата седмица от живота (Arias et al., 1963). ЖМК се проявява през първата или втората седмица от живота и обикновено отзвучава спонтанно дори без прекъсване на кърменето, може да продължи 8-12 седмици, преди да избледнее (Preer G & Philipp B, 2011). НР с ЖМК често имат по-високи пикове на серумния билирубин и по-бавен спад в сравнение с тенденцията на хипербилирубинемия, свързана с други етиологии, което води до по-дълга изява (Auerbach K & Gartner L, 1987). Диагнозата ЖМК се поставя след изключване на други патологични видове с неконюгирана хипербилирубинемия (Табл.1). Счита се, че диагнозата ЖМК често кара майките да преустановят кърменето, поради предположение, че може да влоши НЖ и да удължи продължителността на лечението ѝ. В проучване в Тайван обаче при деца с ЖМК се установява значително по-дълга средна продължителност на кърмене (Kuei-Hui C et al., 2021). Кърменето и по-високите нива на билирубин при изписване от болницата са два предиктора за реадмисия в болница (Jones et al., 2018).

Таблица 1. Диференциална диагноза между Неонатална жълтеница при кърмени новородени и неонатална жълтеница от майчина кърма.

Особен ости	НЖ при кърмени	ЖМК
Начало	След 24 час Нараства до 3-5 ден Инволюира до 14 ден	Късно начало – след 4 ден Бавно повишаване с пик около 14 ден Плавно спадане до 4-12 седмица
Етиология	Недостатъчен прием на храна Засилен ентерохепатален кръговрат на билирубина	Неизвестна Липсва хемолиза Нормална чернодробна функция
Поведение	Осигуряване адекватен калориен прием/хидратация	Прекъсване на кърменето спира нарастването на билирубин

Точната етиология на ЖМК не е установена (Bratton S et al.,2021). Фактори, съдържащи се в майчината кърма се свързват с нейната етиология. Такива са прегнан-3 α ,20 β -диол, интерлевкин IL1 β , β -глюкуронидаза, епидермален растежен фактор и алфа-фетопротеин (Soldi A et al.,2011). Смята се, че прегнан-3 α ,20 β -диол инхибира конюгацията на БР, което от своя страна възпрепятства екскрецията му. β -глюкуронидазата е ензим, който деконюгира БР в чревния лумен, а това води до повишена серумна реабсорбция вместо екскреция на БР (Preer G&, Philipp V,2011). Неговата активност е значителна в майчиното мляко (El-Kholy M et al.,1992). Епидермалният растежен фактор присъства в по-високи концентрации в майчиното мляко и в серума на строго кърмените бебета. Причината е, че това вещество засилва чревната резорбция на БР и намалява чревния мотилитет в неонаталния период, което води до повишени нива на БР (Preer G & Philipp V, 2011). Серумът на НР с ЖМК често има повишени нива на алфа-фетопротеин. Механизмът, който стои в основата на това, все още не е изяснен (Bratton S et al., 2021). Екзозомните miRNAs в човешкото мляко вероятно са свързани с развитието и имунната регулация и с появата, и развитието на ЖМК според проучване в Шанхай(Lifei, Y et al.,2020).

2. ЦЕЛ

Да се установи честотата на жълтеница от майчина кърма. Да се проследи динамиката на билирубинемията при новородени с жълтеница от майчина кърма и се сравни с хемолитична неонатална жълтеница.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Рандомизирани са 423 доносени НР, родени от 1.01.2017 до 31.10.2020 г. в Отделение Неонатология на УМБАЛ Медика Русе ООД, България, които са били с индиректна ХБ и като метод на лечение на НЖ е прилагана само фототерапия. Проведено е в динамика транскутанно измерване на общ БР с билирубинометър KJ-8000. То е започвано от около 12-я час след раждане, извършвано ежедневно до изписване от лечебното заведение. Правени са по три измервания и е записвана средната стойност. След изписване, се провежда отново измерване в периода 12-14-ти ден и 28-30-ти ден. При новородените с пролонгирана форма, измерването и проследяването продължава до окончателна инволюция на НЖ – най-късно до края на трети постнатален месец. Децата са разделени на две групи според начин на хранене: Група А – изключително кърмени (232 деца) и Група В – хранени със стандартна формула (191 деца). Данните са въведени и обработени със статистически пакет SPSS 23.0. и Excel for Windows. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

Няма статистически значима разлика между обособените групи според тегло при раждане, гестационна възраст и полово разпределение (Табл.2).

Етиологичната структура на НЖ в двете групи показва следното разпределение: Група А - 52.1% НР са без НЖ или физиологична такава, 15.8% НР са с хемолитичен тип НЖ, 7% НР - с НЖ от вродени инфекции и 20.9% НР с НЖ от други причини. В група В 56.1% НР са с физиологична НЖ или без НЖ, 9% са с Хемолитична НЖ, 12.4% са с НЖ от инфекция и 22.5% са с други форми на НЖ. В Група А 4.2% от децата са с ЖМК (Фиг.1).

Таблица 2. Характеристика на наблюдаваната група.

	Група А	Група В	p
Брой	232	191	NS
Възраст (г.с.)	38.8±1.1	38.7±1.1	NS
Тегло (гр.)	3318.1±362.6	3295.3±387.25	NS
Пол (%)	47.8 / 52.2	48.7 / 51.3	NS

Фигура 1. Етиологична структура на неонатална жълтеница по групи.

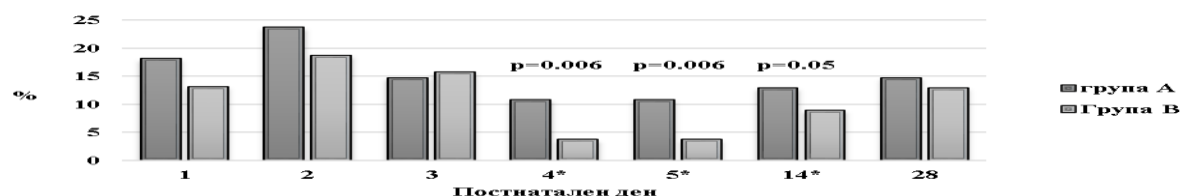


Таблица 3. Продължителност и начало на фототерапия(в часове), болничен престой(в дни) и рехоспитализации(в брой) по групи.

ПОКАЗАТЕЛИ	Група А	Група В	p
Часове ФТ	15.5±9.6	13.0±6.3	0.025
Начало на ФТ (час след раждане)	44.8±21.9	48.3±23.6	
Болничен престой (дни)	4.7±1.3	4.7±1.0	
Хоспитализации (брой)	1.2±0.4	1.1±0.3	0.013

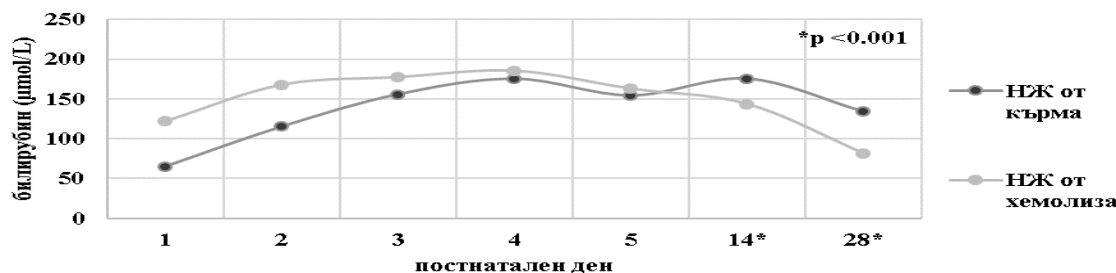
Фототерапията, която е проведена за лечение на НЖ, е започната към 46.6±22.8 час след раждане и е с продължителност 14.3±8.0 часа. Не се наблюдава статистически значима разлика в начален час на започване на ФТ. За Група А часовете ФТ са статистически значимо повече -15.5±9.6 в сравнение с Група В - 13.0±6.3(p=0.025)(табл.3). Среден болничен престой на новородените е 4.7±1.2 дни. Не се намира статистически значима разлика в продължителност на болничния престой между групите. Средният брой хоспитализации е 1.15±0.35. В Група А те са статистически значимо повече - 1.2±0.4, в сравнение с Група В - 1.1±0.3(p=0.013)(табл.3).

Фигура 2. Дял на новородени с хипербилирубинемия (в %) по групи и постнатални дни.



Сравнен е дялът на децата с хипербилирубинемия в Група А и Група В. Регистрира се сигнификантно по-голям процент НР с такава в Група А към Ден 4 (p=0.006), Ден 5 (p=0.006) и Ден 14 (p=0.05) (Фиг.2). Пролонгираните форми на НЖ за цялата група НР са 13.8%, изчислени спрямо 28-ми ден. В Група А този процент е 14.7%, а в група В -12.9% . Разликата не е статистически значима..

Фигура 3. Билирубин(в $\mu\text{mol/L}$) от Ден1 до Ден28 при новородени с неонатална жълтеница от майчина кърма и неонатална жълтеница от хемоллиза.



Съпоставена е динамиката на билирубин между новородените с ЖМК и тези с хемолитичен тип НЖ. Първата група НР показва по-ниски нива на БР през ранен неонатален период и по-високи нива в късен неонатален период (фиг.3), за разлика от хемолитичния тип НЖ, при които има по-високи нива на БР през ранен неонатален период и постепенно намаляващи в края на неонаталния период. Статистически значима разлика се намира в нивата на билирубин между тези две обособени групи към 14-ти 28-ми постнатален ден(фиг.3).

5. ОБСЪЖДАНЕ

Maisels MJ et al., 2014 в проучване при група от 1044 изключително кърмени НР съобщава, че 20% до 30% от предимно кърмените новородени имат жълтеница на възраст от 3 до 4 седмици и за 30% до 40% от тези деца БР ≥ 5 mg/dL. НЖ с ниво на билирубин >12 mg/dL се развива при 4% от НР, хранени със стандартна формула и при 14% от кърмените, а ниво на билирубин >15 mg/dL се среща при 0,3% от новородените, хранени с адаптирано мляко и при с 2% от кърмените(Schneider A,1986). Според друго проучване на Ullah S et al., 2016 около 2 до 4% от изключително кърмените бебета имат жълтеница с нива на билирубин над 10 mg/dL през седмица 3 от живота. Нашите резултати от 4.2% наличие на ЖМК в групата естествено хранени НР съвпадат с горните данни.

Делът на децата с хипербилирубинемия в група А е статистически по-голям на Ден 4 и Ден 5. Това е свързано вероятно по-скоро с жълтеница при изключително кърмените новородени и е свързано с физиологичния спад на телло, състояния на лека дехидратация, все още малките порции кърма, които се приемат и съответно по-малкия брой дефекации на новородените, от които се усилва ентерохепаталният кръговрат на билирубина. Към Ден 14 отчетената статистически значима разлика в билирубинемия отново в полза на Група А се дължи на ЖМК. Тук вече в съображение идва влияние на състава на майчината кърма върху метаболизма на билирубина.

В подкрепа на разликите в нивата на билирубин между групи А и В са намерените и статистически значими разлики в продължителността на фототерапия и в брой хоспитализации, тъй като по своето протичане ЖМК е пролонгирана форма на НЖ и при регистрирани надреферентни стойности на БР за съответен постнатален ден се прилага фототерапия.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашето проучване при кърмени новородени, се отчита сигнификантна разлика в дял и нива на хипербилирубинемия, както и в необходимост от фототерапия. Наблюдавани са новородените до involуция на неонаталната жълтеница, като при пролонгираните форми делът на изключително кърмените деца е по-голям, но разликата не е сигнификантна.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- Arias, I. M., Gartner, L. M., Seifter, S., & Furman, M. (1964). Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 (α), 20 (β)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *The Journal of clinical investigation*, 43(11), 2037-2047.
- Auerbach, K. G., & Gartner, L. M. (1987). Breastfeeding and Human Milk: Their Association with Jaundice in the Neonate. *Clinics in perinatology*, 14 (1), 89-107.
- Bratton, S., Cantu, R. M., & Stern, M. (2019). Breast milk jaundice.
- El-Kholy, M. S., Halim, H. Y., & Marzouk, A. H. (1992). Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed versus formula-fed babies. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 67(3-4), 237-248.

- Jones, E., Taylor, B., Rudge, G., MacArthur, C., Jyothish, D., Simkiss, D., & Cummins, C. (2018). Hospitalisation after birth of infants: cross sectional analysis of potentially avoidable admissions across England using hospital episode statistics. *BMC pediatrics*, 18 (1), 1-10.
- Keren, R., Tremont, K., Luan, X., & Cnaan, A. (2009). Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 94(5), F317-F322.
- Kuei-Hui, C. H. U., Sen-Wen, T. E. N. G., Chen-Jei, T. A. I., Chang, C. M., & Chien, L. Y. (2021). Does Jaundice in Newborn Infants Affect Exclusivity and Duration of Breastfeeding in Taiwan?. *Journal of Nursing Research*, 29 (2), e145.
- Leung, A. K., & Sauve, R. S. (1989). Breastfeeding and breast milk jaundice. *Journal of the Royal Society of Health*, 109(6), 213-217.
- Lifei, Y. A. N. G., Hu, R., Li, J., Mo, X., Xu, L., Shen, N. & Li, Y. (2020). Exosomal microRNAs in Human Breast Milk: Potential Effect on Neonatal Breast Milk Jaundice.
- 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.
- Preer, G. L., & Philipp, B. L. (2011). Understanding and managing breast milk jaundice. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 96(6), F461-F466.
- Schneider, A. P. (1986). Breast milk jaundice in the newborn: A real entity. *Jama*, 255(23), 3270-3274.
- Soldi, A., Tonetto, P., Varalda, A., & Bertino, E. (2011). Neonatal jaundice and human milk. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(sup1), 85-87.
- Ullah, S., Rahman, K., & Hedayati, M. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iranian journal of public health*, 45(5), 558.
- Watchko, J. F. (2018). Neonatal indirect hyperbilirubinemia and kernicterus. In *Avery's Diseases of the Newborn* (pp. 1198-1218). Elsevier.