



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН  
КАТЕДРА „ДЕТСКИ БОЛЕСТИ“

---

Д-р Татяна Димитрова Итова

**Жълтеница**  
**при доносени новородени деца –**  
**честота, етиология, профилактика,**  
**проследяване**

дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: „Медицина“

Докторска програма: „Педиатрия“

**Научни ръководители:**

Проф. Ваня Недкова, д.м.

Доц. Николай Българанов, д.м.

Доц. Виктория Атанасова, д.м.

**ПЛЕВЕН, 2023**



Дисертационният труд се състои от 176 страници, 2 приложения и е онагледен с 46 фигури и 26 таблици. Библиографският списък включва 306 литературни източника, от които 14 на кирилица и 292 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра „Детски болести” към Медицински университет, Плевен на 14.07.2023 и насочен за защита пред Научно жури.

Материалите във връзка със защитата са на разположение в Научен отдел на Медицински университет – Плевен.



Благодаря на научния ми ръководител доц. Виктория Атанасова, д.м. за безрезервната и непрекъсната подкрепа, за насоките и вдъхновението, за търпението и човечността.



## СЪДЪРЖАНИЕ:

<i>Наименование</i>	<i>Страница</i>
Използвани съкращения	<b>10</b>
I. Въведение	<b>11</b>
II. Литературен обзор	<b>13</b>
1. Исторически преглед	<b>13</b>
1.1. Откриване на билирубина и изучаване на метаболизма му	<b>14</b>
1.2. Откриване на Хемолитичната болест на новороденото	<b>14</b>
1.3. Методи на лечение на Хемолитичната болест на новороденото:	<b>15</b>
1.3.1. Обменно кръвопреливане	<b>15</b>
1.3.2. Фототерапия	<b>16</b>
1.3.3. Интравенозни имуноглобулини	<b>17</b>
1.4. Профилактика с анти D гамаглобулин	<b>17</b>
2. Обмяна на билирубин и особености при новороденото	<b>17</b>
2.1. Плазмен транспорт	<b>19</b>
2.2. Чернодробен метаболизъм	<b>19</b>
2.3. Конюгиране	<b>19</b>
2.4. Екскреция	<b>20</b>
2.5. Ентерохепатална циркулация	<b>21</b>
2.6. Кръвно-мозъчна бариера	<b>21</b>
2.7. Токсичност на билирубин.	<b>22</b>
3. Определения и номограма на билирубин	<b>24</b>
3.1. Определения на състояния с хипербилирубинемия	<b>24</b>
3.2. Номограма на билирубин	<b>25</b>
4. Класификация и разпространение на неонатална жълтеница	<b>31</b>
4.1. Патогенетична класификация	<b>31</b>
4.2. Клинико-лабораторна класификация	<b>32</b>
4.3. Според времето на изява	<b>33</b>
4.4. Други форми	<b>33</b>
4.5. Честота	<b>33</b>
5. Рискови фактори за развитие на хипербилирубинемия, свързани с бременността и новороденото	<b>36</b>
5.1. Рискови фактори, свързани с бременността:	<b>36</b>
5.1.1. Възраст на майката. Семейно положение.	<b>36</b>
5.1.2. Поредност на бременността. Поредност на раждането.	<b>36</b>
5.1.3. Анамнеза за НЖ при по-големи братя/сестри	<b>36</b>
5.1.4. Прееклампсия/хипертония	<b>36</b>
5.1.5. Патология на щитовидна жлеза	<b>37</b>
5.1.6. Анемия на бременността	<b>37</b>
5.1.7. Инфекции през бременността	<b>38</b>
5.2. Механизъм при раждане	<b>38</b>
5.3. Сезон на раждане	<b>38</b>
5.4. Рискови фактори от страна на новороденото:	<b>38</b>
5.4.1. Пол	<b>38</b>
5.4.2. Гестационна възраст	<b>39</b>
6. Лечение и профилактика на неонатална жълтеница	<b>40</b>
6.1. Намаляване производството на неконюгиран билирубин	<b>40</b>

6.1.1. Металопорфирина	40
6.1.2. D-пенициламин	40
6.2. Повишаване чернодробния клирънс на неконюгиран билирубин	41
6.2.1. Клофибрат	41
6.2.2. Билкови смеси	41
6.2.3. Фенобарбитал	41
6.3. Прекъсване ентерохепаталната циркулация на неконюгиран билирубин	42
6.3.1. Холестирамин	43
6.3.2. Активен въглен	43
6.3.3. Агар	43
6.4. Методи за ускоряване на чревния пасаж:	43
6.4.1. Хранене	43
6.4.2. Пургатив	44
6.4.3. Пробиотик	44
6.4.4. Масажи	48
6.4.5. Нови възможности	48
7. Пролонгирана неонатална жълтеница и проследяване на новородени с такава жълтеница	50
III. Цел и задачи	59
IV. Материал и методи	61
V. Резултати и обсъждане	71
Задача 1. Да се установи честотата и етиологичната структура на Патологична неонатална жълтеница и Пролонгирана неонатална жълтеница при доносени новородени.	71
Задача 2. Да се проучи влиянието на определени демографски и перинатални фактори върху изявата Патологична неонатална жълтеница и Пролонгирана неонатална жълтеница при доносени новородени:	81
2.1. Майчини фактори:	81
2.1.1. Демографски показатели на майката:	81
2.1.1.1. Възраст на майката	81
2.1.1.2. Семейно положение	83
2.1.1.3. Образование	84
2.1.1.4. Местоживееене	84
2.1.3. Патология на бременността:	86
2.1.3.1. Заплашващо преждевременно раждане	87
2.1.3.2. Наднормено тегло през бременността	88
2.1.3.3. Прееклампсия	88
2.1.3.4. Патология на щитовидна жлеза	89
2.1.3.5. Тромбофилия	89
2.1.3.6. Анемия на бременността	89
2.1.3.7. Възпалителни заболявания през бременността	90
2.1.3.8. Диабет на бременната	91
2.1.3.9. Поредност на бременност	91
2.1.3.10. Поредност на раждане	91
2.2. Акушерски фактори:	94
2.2.1. Механизъм на раждане	94
2.2.2. Сезон на раждане	96



2.3. Неонатални фактори:	<b>99</b>
2.3.1. Анамнеза за НЖ при предишни братя и/или сестри	<b>99</b>
2.3.2. Пол	<b>101</b>
2.3.3. Гестационна възраст	<b>102</b>
2.3.4. Тегло при раждане	<b>103</b>
2.3.5. Начин на хранене	<b>104</b>
2.3.7. Оценка по Апгар	<b>105</b>
Задача 3. Да се проследи динамиката на общия БР при доносени новородени до достигане на референтни граници с цел изработване на номограма.	<b>115</b>
Задача 4. Да се проучи ефект от профилактично приложение пробиотици за превенция на НЖ.	<b>125</b>
Задача 5. Да се проследи нервно-психическото развитие, тегловна крива и нива на хемоглобин на новородени деца с ПрНЖ до навършване на шест месечна възраст.	<b>133</b>
VI. Изводи	<b>143</b>
VII. Заключение	<b>145</b>
VIII. Приноси на дисертационния труд	<b>147</b>
IX. Научни публикации и участия свързани с дисертационния труд	<b>149</b>
X. Приложения	<b>151</b>
Карта на пациента №1	<b>153</b>
Карта на пациента №2	<b>155</b>
XI. Използвана литература	<b>157</b>
XII. Декларация за оригиналност	<b>176</b>

### ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

<i>Съкращение</i>	<i>Пълно наименование</i>
<b>ADHD</b>	разстройство с дефицит на внимание и хиперактивност
<b>ASD</b>	разстройство в аутистичния спектър
<b>BIND</b>	bilirubin-induced neurologic dysfunction
<b>BIND-M</b>	a modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction
<b>ДП</b>	D-пенициламин
<b>EGF</b>	епидермален растежен фактор
<b>IL1<math>\beta</math></b>	интрелевкин 1 $\beta$
<b>РН</b>	раждане по нормален механизъм
<b>SC</b>	раждане по оперативен механизъм
<b>SnMP</b>	калаен мезопорфирин
<b><math>\alpha</math>-FP</b>	$\alpha$ -фетопротеин
<b>БР</b>	билирубин
<b>Г6ФД</b>	глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа
<b>ГДП</b>	горни дихателни пътища
<b>ГТ</b>	глюкоронилтрансфераза
<b>ЖММ</b>	жълтеница от майчино мляко
<b>ЖПС</b>	женска полова система
<b>ИПП</b>	инфекция на пикочните пътища
<b>МП</b>	металополфирин
<b>НЖ</b>	неонатална жълтеница
<b>НКБР</b>	неконюгиран билирубин
<b>НКХБ</b>	неконюгирана хипербилирубинемия
<b>НР</b>	новородено
<b>ОБЕ</b>	остра билирубинова енцефалопатия
<b>ОБР</b>	общ билирубин
<b>ПаНЖ</b>	патологична неонатална жълтеница
<b>ПБ</b>	пробиотик
<b>ПрНЖ</b>	пролонгирана НЖ
<b>РЕС</b>	ретикуло-ендотелна система
<b>СО</b>	въглероден оксид
<b>СФ</b>	стандартна формула
<b>УДФГД</b>	уридиндифосфатглюкоронилдехидрогеназа
<b>УДФГК</b>	уридиндифосфатглюкуронова киселина
<b>УДФГТ</b>	уридиндифосфатглюкоронилтрансфераза
<b>УДФГТ А1</b>	уридиндифосфатглюкоронилтрансфераза А1
<b>ФБ</b>	фенобарбитал
<b>ФНЖ</b>	физиологична неонатална жълтеница
<b>ФТ</b>	фототерапия
<b>ХБ</b>	хипербилирубинемия
<b>ХБН</b>	хемолитична болест на новороденото
<b>ХО</b>	хемоксигеназа

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Неонаталната жълтеница е често срещано състояние през първите дни от живота и обичайно се проявява като видима жълта оцветка на кожа и лигавици. Тя обикновено е доброкачествена през неонаталния период. При някои новородени, неконюгираният билирубин може да достигне опасни нива и да причини остра билирубинова енцефалопатия и трайни неврологични увреди, когато не е разпознато и лекувано навреме това състояние.

На практика разпознаването на хипербилирубинемията се основава на визуална инспекция на кожата, последвана при необходимост от количествено определяне на общия серумен билирубин и неговите фракции. Оценката на рисковите фактори, които могат да окажат влияние върху тежестта на хипербилирубинемията, е важен момент за изграждане на стратегия на поведение. За нашата страна няма провеждани проучвания върху оценка на рисковите фактори при новороденото и майката за изява на неонатална жълтеница. Относно поведението при установена хипербилирубинемия за практиката най-често се използват препоръките на Американската Академия по Педиатрия, поради липса на такива изработени за България.

Определянето на транскутанния билирубин не се използва широко в амбулаторната практика у нас, въпреки че това е най-безболезнения и достъпен начин за измерването му. За българската популация новородени няма провеждани проучвания върху еволюцията на билирубинемия, както и няма изградена номограма за измененията на билирубина през неонаталния период, която да се използва в ежедневната практика. Използване на номограми, изработени за деца, родени в други страни и при други географски ширини и условия на отглеждане, не е издържано, тъй като има регионални и расови различия в динамиката на билирубинемията при новородените.

Повечето проучвания, въз основа на които се правят заключения за честотата и вида на неонатална жълтеница, са върху по-тежките ѝ форми, налагащи допълнителна хоспитализация и лечение. Следователно тези проучвания не дават пълен обхват на проблема с неонаталната жълтеница и реална оценка на честота и разпространението ѝ. Необходими са по-методични и системни анализи на иктера при новородени, за да се оцени необходимостта от лечение.

Днес методите за терапия на неонатална жълтеница са унифицирани. За последните 60 години се изработиха модерни лампи за фототерапия и това е златен стандарт за лечението ѝ в настоящия момент, въпреки че оперативните методи не са изгубили значе-

нието си. След въвеждане на интензивната фототерапия в България в края на 90-те години се намали в пъти честотата на обменните кръвопреливания и съответно се предотвратиха усложнения от тежка хипербилирубинемия, от една страна, и оперативната интервенция – от друга.

В направление профилактика на неонаталната жълтеница обаче има по-малко наблюдения и научни съобщения. Днес се публикуват резултати от изследвания за приложение на пробиотици в много различни направления за подобряване на човешкото здраве. Дали профилактиката с пробиотици би могла да предотврати развитието на тежка хипербилирубинемия – на този въпрос все още няма единен отговор.

Пролонгираната неонатална жълтеница е винаги повод за допълнителни изследвания и консултации. Тя е най-честият повод за амбулаторни прегледи при новородените. Каква е честотата и етиологията на този тип жълтеница за нашата популация няма литературни данни.

Изложените предпоставки определяха избора на темата на настоящия дисертационен труд.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Исторически преглед

Въпреки, че е често срещан симптом в периода на новороденото (НР), проблемът с усложненията и лечението на неонатална жълтеница (НЖ) се дискутира едва последните две столетия. Вероятно поради високата детска смъртност в миналото не е имало възможност да се наблюдава и опише патологията [117]. От друга страна развитието на биохимията и възможностите за диагностика дават нови насоки за разбиране на същността на НЖ и намиране на съвременни методи на лечение.

Първи литературен източник, в който се споменава за жълтеница в периода на новороденото е Талмуда. Счита се, че тя е противопоказание за обрязване на момченцата (ритуалът се е извършвал на 8-ми ден след раждането). Жълтият цвят на кожата се е приемал за белег на физическа слабост, затова се препоръчвало да се отложи обрязването до пълното отзвучаване на симптома. За НЖ се споменава и в древни китайски книги преди около 1000 г. [132].

През 18-ти век (1785 г.) Jean Baptiste Thimotee Vaumes получава награда от Парижкия университет за работата си, описваща клиничното протичане на НЖ при 10 бебета [131]. До началото на 19-ти век само някои от по-тежките форми на жълтеница при новороденото са познати. Вероятно по-леките форми не са били срещани поради високата детска смъртност и затова е било невъзможно да се наблюдават. Описаните форми на НЖ са свързани с недостатъчно хранене, дехидратация и или инфекции и дори като страничен ефект при опит за лечение [117].

Deweese през 1825 г. в American textbook пише че НЖ е фатално заболяване и не си струва усилията да се облекчава. В този период педиатрите са смятали, че НЖ е тежко състояние, което нерядко води до фатален край. Лечението, което са предписвали, е било пречистване с рициново масло или каломел (живачно съединение) [117].

За изясняването на механизма на НЖ има няколко важни научни открития през 19-ти век, които дават тласък на развитието на знанията и лечението на иктера при НР. Това са:

- откриване на молекулата на билирубина (БР);
- изучаване на метаболизма му;
- описанието на хемолитичната болест, изясняването на генезата ѝ и различията ѝ от физиологична жълтеница;
- откриване причината за керниктера и разграничаването на индиректна от директна хирепбилирубинемия (ХБ) и етиологията на съответните видове НЖ.

### **1.1. Откриване на билирубина (БР) и изучаване на метаболизма му**

През 1847 г. Virchow изолира за първи път кристали БР от хематом и изказва предположението, че е продукт на кръвта. Няколко години по-късно научно е доказано, че БР е продукт на хема (1850 г. в Лондон). През 1913 г. Улро за първи път демонстрира НР с жълтеница и високи стойности на БР. Pymans van den Bergh през 1916 пръв изолира и описва двете форми на билирубина – директен и индиректен реагиращ, който остават и до днес с тези наименования. По-късно – през 1956-1957 г., три независими групи изследователи откриват, че директно реагиращият БР е диглюколонидният конюгат на БР [117].

Химичната структура на БР е уточнена през 1937 г. от Fischer и Orth като тетрапирол, а успешният му синтез е докладван през 1942 г. Структурата на БР, описана от Fischer и Plieninger, не отчита обаче стереохимията му. Други проучвания по-късно уточняват, че той се среща главно като 4Z,15Z изомер – това е важно за разбиране механизма на навлизане на БР през кръвно-мозъчната бариера и неговата невротоксичност [128].

Почти едновременно Lathe and Walker (1957 г.) и Brown and Zuelzer (1958 г.) описват дефицита на глюкоронилтрансферазата като причина за физиологичната НЖ. Lathe and Walker наблюдават вроден дефицит на глюкоронилтрансфераза при плъховете Gunn. Селекционер на тази колония е Dr. Gunn. Той изказва хипотезата за невротоксичността на БР в своята докторска дисертация през 1938 г. Dr. Gerald Lucey изиграва важна роля в доразработването на тази теория през 1950 г. Именно научните наблюдения върху тази рядка колония плъхове през следващите години дава възможност да се проучи ХБ и същността на керниктера. Dr. Gunn не е подозирал значението на своето откритие и разбира за него години по-късно едва в края на 60-те години на 20-ти век [75, 117, 241].

Пръв, който описва жълто оцветяване на базалните ганглии при аутопсия, е Nervieux през 1847 г. в своята докторска дисертация [145]. Orth през 1875 г. открива кристали БР в базални ганглии на новородено с тежка жълтеница [195]. Schmorl отбелязва лезията керниктер през 1903 г. и описва наличието на БР, като споменава че 5% от децата починали с жълтеница имат жълто оцветяване на базалните ганглии. Пет години по-късно Esch описва клиниката на керниктера [196].

### **1.2. Откриване на Хемолитичната болест на новороденото (ХБН)**

За първи път Еритробластозис феталис е описан във Франция от акушерка Bourgeois през 1609 г. при двойка близнаци. Едното момиченце е било хидропичен плод

с жълтооцветени кожа, плацента и пъпна връв, което преживяло 15 минути. Другото дете развило също жълтеница, опистотонус и също починало по-късно [101].

Halban през 1900 г. изказва идеята за изоимунизация на майката като причина за еритроblastоза. До първата трета на 20-ти век описаните хидропс феталис и иктерус неонатум гравис са смятани за различни заболявания с различна генеза. Rautmann първи използва термина „Erythroblastosis fetalis“ през 1912 г., когато описва мъртвородено с хидропс. През двадесетте години на 20-ти век вече е ясно, че това състояние води началото си вътреутробно и че причината за него е хемолизата. Ottenberg през 1923 г. развива етиологичната теза за фето-майчина трансфузия. Първи, които обединяват двете състояния – еритроblastоза и иктерус неонатум гравис, са Buhrman and Sanford през 1931 г., както и Diamond, Blackfan and Wataly през 1932 г. Втората група изследователи описват връзката между феталния хидропс, тежката жълтеница, анемията и еритроblastите в циркулацията – състояние, наречено по-късно еритроblastозис феталис [64, 91, 117, 210, 275].

Landsteiner and Wiener откриват Rh-кръвгруповата система през 1937 г. Levine идентифицира причината за ХБН, след като през 1940 г. той описва случай на мъртвородено от хемолитична болест при родители с О кръвна група, при които съпругът е дарявал кръв на съпругата [201].

### **1.3. Методи на лечение на ХБН**

#### **1.3.1. Обменно кръвопреливане (екссангвинотрансфузия)**

Първите 20 години на 20-ти век са период, в който активно се търсят методи за лечение на ХБН. Въвежда се обменното кръвопреливане и се предлагат различни техники за изпълнението му. Именно през тези години значително намалява смъртността от тежка НЖ и се подобряват шансовете за преживяемост без дългосрочни усложнения.

Първото обменно кръвопреливане е осъществено от Hart през 1925 г. [117]. То е успешно, но този начин на лечение е игнориран за две десетилетия. Wallerstein през 1946 г. прави научно съобщение за три успешни опита за лечение на хемолитична болест чрез обмяна на кръвта. Техниката, която се използва, е през sinus sagittalis за евакуиране на кръвта, а вливането е през периферна вена [117]. Първи, който въвежда катетеризация на пъпната вена е Diamond през 1946 г. [92]. Той описва развитие на керниктер в 80-90% от случаите с нива на БР над 40 mg/dL и при 50% с нива над 30 mg/dL. Според него не се наблюдава керниктер при нива под 20 mg/dL. Този метод на обменно кръвопреливане чрез катетеризация на пъпните съдове се използва и до днес. Масовото въвеждане на обменно кръвопреливане спомага за значително намаляване на керниктера като тежка

неонатална патология с късни последици. Екссангвинотрансфузията е златен стандарт в лечението на еритробластоза до 60-те – 70-те години на 20-ти век [109].

### **1.3.2. Фототерапия (ФТ)**

Днес ФТ се смята за златен стандарт в лечението на НЖ. Откриването на този метод на лечение се дължи на сестра Ward, която е работела в отделението за грижи за недоносени при Rochford General Hospital в Essex, England [255]. Тя споделяла идеята за доброто въздействие на свежия въздух върху укрепване здравето на децата. В следобедните часове, когато не е имало лекар, изнасяла децата на слънце. Така установила, че иктер на кожата избледвява, при излагане на слънчева светлина.

В последствие лекари и изследователи при Rochford Hospital потвърждават въздействието на слънчевата светлина върху БР. При случайно забравена епруветка с кръв за изследване на ниво на БР преди обменно кръвопреливане през месец юли на перваза на прозореца, се установяват по-ниски от очакваните стойности на БР. Така се доразвива идеята за въздействие на слънчевата светлина [255].

Важно откритие, което поставя нова ера в лечението на хипербилирубинемията, е използването на ФТ от Cremer RJ et al. през 1958 г. [80]. След около десетина години вече ФТ като метод за лечение на НЖ се използва масово. Налага се като такъв, защото е лесен, неинвазивен, не толкова скъп и е ефективен при прилагане [93]. Биохимикът Perryman и техникът Richards идентифицират кои дължини на вълните са отговорни за фотоизомеризацията на БР – 420-480 nm. Така се стига до заключението, което Cremer прави, че синята светлина е най-ефективна за лечение и започва да се използва синя флуоресцентна лампа. Първата лампа за фототерапия, която се конструира, е от осем флуоресцентни тръби с възможност да се променя височината над леглото на детето [255].

"Фотобиологията" се е развила за последните 50 години чрез проучване на различни източници на светлина: флуоресцентни тръби (с обхват на дължината на вълната 400-520 nm); халогенни прожектори; фиброоптични одеяла с обхват 400-550 nm, които могат да бъдат поставени в директен контакт с кожата и сегашната тесноспектърна синя светодиодна (LED) светлина (450-470 nm), която припокрива пиковата дължина на вълната на абсорбция (458 nm) за фотоизомеризация на БР [133]. Продължаване на изследванията за ефективността на синята светлина и методите на приложението ѝ доведоха до конструиране на лампи за интензивна фототерапия със студена светлина, които се използват днес масово [111]. Последните години за намаляване на общите нива на серумния билирубин се прилагат и лампи със зелена LED светлина [157].

### **1.3.3. Интравенозни имуноглобулини**



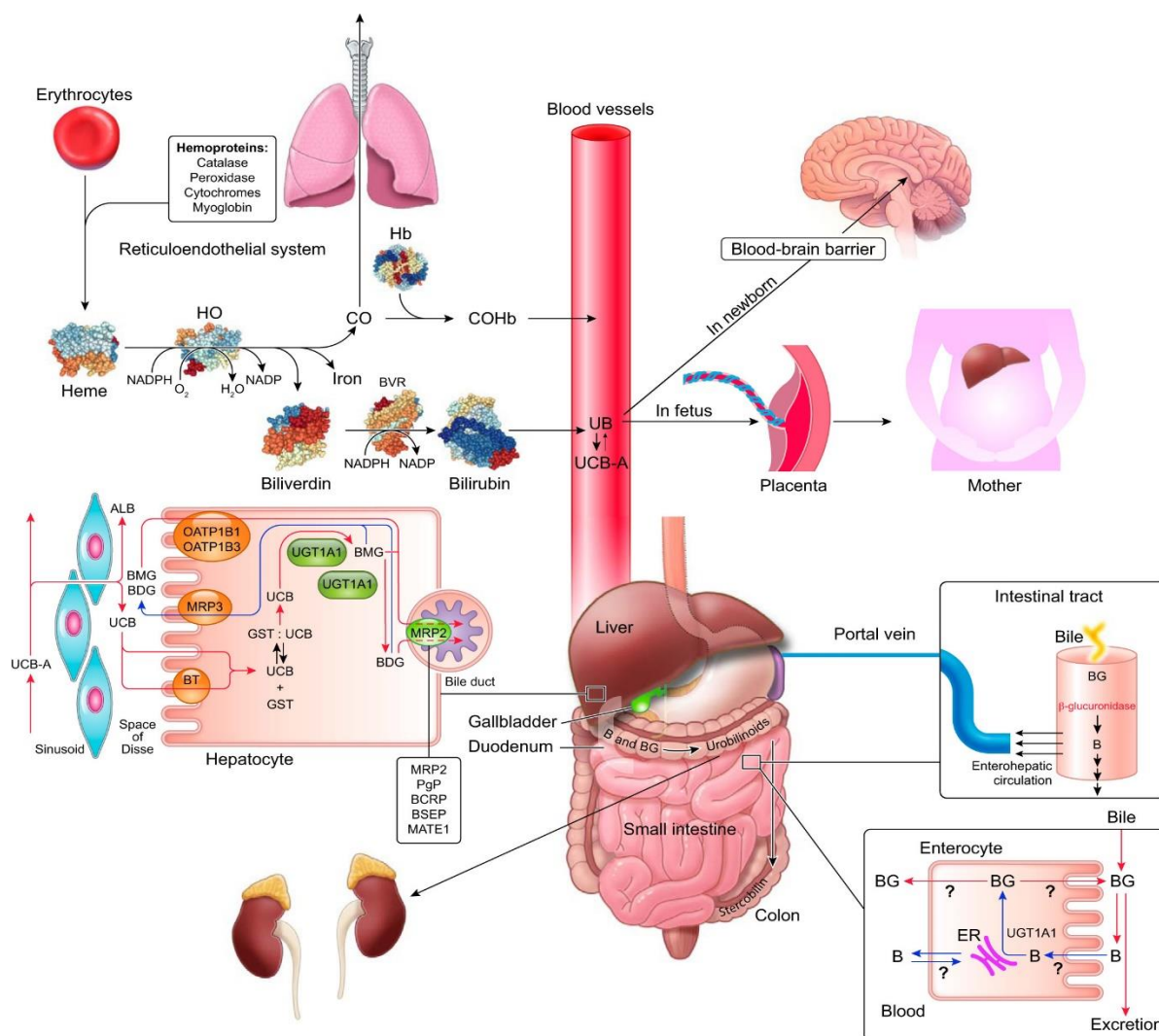
Биологичният смисъл на лечението с интравенозни имуноглобулини се свързва с неутрализацията на циркулиращите в неонаталната кръв изоантитела, респективно повлияване на имунно генерираната хемолиза. Въвеждането на интравенозното приложение на имуноглобулин при ХБН, когато въпреки започнатата фототерапия нивата на БР се повишават, се е считало за възможност за избягване на ексангнитрансфузията [74, 229]. Безмислено е обаче използването на венозни имуноглобулини в случаи на тежка ХБ с неизбежно обменно кръвопреливане [168].

#### **1.4. Профилактика с анти D- гамаглобулин**

През 1966 г. 2 групи изследователи (от Великобритания – University of Liverpool, и САЩ – Columbia University) демонстрират в съвместно проучване, че навременната анти-D IgG профилактика предпазва от сенсibiliзация Rh-отрицателните жени. До 1970 г., преди започване на адекватна терапия и превенция на ХБН, случаите с мъртвородени при ХБН са около 13%, неонаталните смъртни случаи са 25%, за тежка ХБН се споменава при 25% от засегнатите НР, а необратимо увреждане на мозъка – при 25% [300]. Дори след терапия, включително обменно кръвопреливане, много оцелели НР са изложени на риск от трайна загуба на слуха. Световната здравна организация в доклад от 1971 г. препоръчва доза от 25 µg (125 IU) анти-D имуноглобулин G да бъде прилаган мускулно за всеки 1 мл фетоматеринна хеморагия на Rh положителни фетални еритроцити, или при преливането на 1 мл Rh(+) еритроцитен концентрат или 2 мл Rh(+) цяла кръв [276]. Днес около 50% от жените по света, които се нуждаят от този тип имунопрофилактика, не я получават, вероятно поради липса на информираност, наличност и/или достъпност [226].

## **2. Обмяна на БР и особености при новороденото**

Наименованието БР произлиза от латинските думи *bilis*, която е със значение на жлъчна течност и *ruber* – червен. Около 80% от БР се получава предимно от разграждането на хема при разпад на еритроцитите в ретикулоендотелните клетки (Фиг. 1), а останалите 20% произлизат от цитохроми и каталаза [215]. През първия ден от живота производството на БР се увеличава и е около два-три пъти по-голямо в сравнение с възрастните [253, 134]. Това повишено производство при НР може да се обясни с по-краткия живот на еритроцитите, повишения разпад на хема (физиологична фетална полицитемия, ставаща излишна след раждането), както и от засиления ентерохепатален кръговрат на БР. Дневната продукция на БР е около 4 mg/kg телесно тегло [147].



Фиг. 1. Метаболизъм на билирубин [134]

ALB – албумин; B – билирубин; BCRP – резистентен протеин на рак на гърдата; BDG – билирубин диглукуронид; BG – билирубинови глукурониди; BMG – билирубинов моноглукуронид; BSEP – помпа за изнасяне на жлъчна сол; BT – билирубинов транспортер; BVR – билвердин редуктаза; COHb – карбоксиемоглобин; ER – ендоплазмен ретикулум; GST – глутатион-S-трансфераза; Hb – хемоглобин; HO – хем оксигеназа; NADP – никотинамид аденин динуклеотид фосфат; UB – несвързан билирубин; UCB – неконюгиран билирубин; UCB-A – албумин-свързан билирубин; UGT1A1 – билирубин-UDP-глукуронилтрансфераза.

## 2.1. Плазмен транспорт

Неконюгираният БР, освободен в кръвообращението от ретикулоендотелните клетки, бързо се свързва с албумина, тъй като е почти неразтворим във вода при рН 7.4. Всяка молекула албумин може да свързва поне две молекули БР, като първата молекула е по-тясно свързана от втората. Допълнителни места на свързване с по-слаб афинитет също могат да съществуват, но вероятно имат малко клинично значение. Средно 7 до 8 mg/dL неконюгиран БР могат да бъдат свързани към всеки грам албумин [149]. Новородените имат по-нисък плазмен-свързващ капацитет за БР поради намалените концентрации на албумин и намален моларен капацитет на свързване в сравнение с възрастните или по-големите деца.

БР съществува в четири различни форми в серума:

- Неконюгиран БР – водонеразтворим, обратимо свързан със серумния албумин, който съставлява основната част;
- Свободен БР – относително малка фракция от неконюгирания БР, несвързан със серумния албумин;
- Конюгиран БР – водоразтворим, лесно отделящ се от отделителна система (като уробилиноген) или чрез жлъчката (като стеркобилин);
- $\delta$  БР – конюгиран БР, ковалентно свързан със серумния албумин.

Въпреки че термините директен и индиректен БР се използват еквивалентно с конюгиран и неконюгиран БР, това не е количествено правилно, тъй като директната фракция включва както конюгиран БР, така и  $\delta$  БР.

## 2.2. Чернодробен метаболизъм

В хепатоцита се извършва конюгация на БР, след което той се екскретира чрез жлъчката. Това става като БР се отделя от албумина, преминава през порите на синусоидалната мембрана и попада в хепатоцита. В чернодробните клетки около 60% от БР се открива в цитозола и около 25% в микрозомите [149]. В хепатоцита се пренася до гладкия ендоплазматичен ретикулум от два цитозолни протеина – Y и Z. Основният транспортен протеин е Y. Афинитетът на протеин Y към БР е по-голям отколкото този на лигандин Z. Протеин Y преобладава в хепатоцитите, а Z протеин – освен в хепатоцитите и се установява и в еритроцитите [134].

## 2.3. Конюгиране

Конюгирането на БР е необходимо, за да го направи разтворим във вода и да се улесни неговата секреция в жлъчката [147]. Процесът на глюкуронизация е един от много важните механизми за детоксикация на организма. Увеличавайки размера на молекулата

на БР, се предотвратява пасивното му реабсорбиране от чревната лигавица, свързано с неговата хидрофилност и голям размер на молекулата [147]. Черният дроб е мястото, където се осъществява превръщането на БР от водонерастворим във водоразтворим чрез свързването му с глюкуронова киселина. В резултат на това се получават билирубиндиглюкоронид (около 80-85%) и билирубинмоноглюкоронид (около 15-20%).

Уридиндифосфатглюкоза под въздействие на ензима УДФГД се превръща в УДФГК. Под въздействие на ензима глюкоронилтрансфераза УДФГК се пренася върху БР. Така се образуват два вида съединения – билирубиндиглюкоронид и билирубинмоноглюкоронид. Количеството на УДФГК зависи от зрелостта на ензима УДФГД, която е по-ниска у новороденото. Всички състояния, свързани с хипогликемия при новороденото (продължително гладуване, деца на майки с диабет, галактоземия), са свързани с изявена ХБ и неонатален иктер. Хипогликемията води до усилено образуване на БР и поради активиране на хемоксигеназата [149].

Глюкоронилтрансфераза е с различна степен на активност при НР. При раждане е около 1% от стойностите за възрастни. Тя е с понижена активност при недохранване, при недоносени, при синдрома на Gilbert [3] и напълно може да липсва при синдрома на Crigler-Najjar. Обикновено достига своя максимум на активност към 15-ти – 20-ти ден след раждането [10], когато физиологичната жълтеница е вече избледняла. Вероятно самият БР стимулира активността на ГТ. Върху ГТ имат стимулираща функция фенобарбиталът [130; 270], дексаметазонът [148] и клофибратът [124]. Прегнандиолът пък потиска този ензим [62].

#### **2.4. Екскреция на БР**

Екскреция на БР е енергийно зависим процес, при който концентрацията на БР в жлъчката се повишава до 100 пъти над тази в цитоплазмата на хепатоцитите. Въпреки че капацитета за екскреция на чернодробния БР с жлъчката е ограничен, това не ограничава скоростта на общия чернодробен транспорт на БР, тъй като поглъщането и конюгацията в хепатоцита са по-рестриктивните стъпки. Обратно, при възрастни чернодробната екскреция на конюгирания БР в жлъчката е ограничаваща скоростта стъпка в условията на голямо натоварване с БР. При всяка възраст, при наличие на увреждане на чернодробните клетки и жлъчна обструкция, затрудненият чернодробен екскреторен транспорт води до конюгирана ХБ. Това предполага, че чернодробната екскреторна функция има най-малък резервен капацитет [149].

## 2.5. Ентерохепатална циркулация

Конюгираният БР не се абсорбира в червата, докато неконюгираният БР се абсорбира лесно и бързо, участвайки по този начин в ентерохепаталната циркулация. Моно- и диглюкуронидите на БР са относително нестабилни конюгати, които лесно се хидролизират до неконюгиран БР както неензимно (под въздействието на леко алкални условия в дванадесетопръстника и йеюнума), така и ензимно (чрез ензима  $\beta$ -глюкуронидаза и при недоносени и при доносени НР). След това неконюгираният БР се реабсорбира през чревната лигавица и се транспортира в черния дроб чрез порталната циркулация [286]. Степента на абсорбция варира в широки граници в зависимост от диетата. Приблизително 25% от общия БР, екскретиран в червата, се реабсорбира като неконюгиран такъв. Приблизително 10% от общото количество се екскретира в изпражнения като непременен БР. Останалият пигмент се превръща в уробилиноген, повечето от който се екскретира в изпражненията и малка част се реабсорбира в дебелото черво за последващо отделяне от черния дроб и бъбреците [48].

При НР относителната липса на бактериална флора допълнително увеличава пула на чревния БР в сравнение с този на по-голямото дете и възрастния. Увеличената хидролиза на билирубиновите конюгати при НР се засилва от високата мукозна  $\beta$ -глюкуронидазна активност и екскрецията на предимно моноглюкуронидни конюгати, а не на диглюкурониди, както е при възрастните. Пероралното приложение на неабсорбиращи се вещества може да повиши съдържанието на БР в изпражненията и да намали концентрацията му в плазмата [81, 82].

## 2.6. Кръвно-мозъчна бариера

Централната нервна система е добре защитена от проникване на лекарства и други съединения (например БР) чрез две прегради: ендотелните клетки на мозъчните капиляри, образуващи кръвно-мозъчната бариера, и епитела на хороидните плексуси, образуващи кръвно-цереброспиналната бариера. Тези две бариери стават по-пропускливи при различни патологични състояния и с това се повишава риска от преминаване на БР през тях [48]. Това може да се случи при:

- При промяна на рН. При ацидоза се повишава пермеабилитета на кръвно-мозъчната бариера. По-опасна е респираторната ацидоза, тъй като хиперкапнията предизвиква повишен мозъчен кръвоток [134].
- Повишен осмоларитет на плазмата. Това предизвиква повишен транспорт на БР през кръвно-мозъчната бариера [223].

- Възпалителен процес. Много възпалителни агенти и други ендogenous съединения повишават както ендотелната пропускливост, така и диаметъра на съда. Следователно новородените с бактериални инфекции, сепсис, менингит или енцефалит са изложени на по-висок риск от невротоксичност на БР [16, 86].

- Незрялост на кръвно-мозъчната бариера. Рискът от невротоксичност на БР е по-висок при преждевременно родени НР в сравнение с родени на термин [86, 285].

## **2.7. Токсичност на БР**

Установено е, че физиологичните или умерено повишени серумни нива на неконюгирания БР имат защитен ефект по отношение на невродегенеративни заболявания. Защитните ефекти се дължат на антиоксидантните свойства на молекулата на БР. Над определен праг обаче се появяват токсичните ефекти на неконюгирания БР, като при продължителна експозиция и увеличаване на концентрацията му се стига до обратимо или необратимо клетъчно увреждане или дори клетъчна смърт. Намалените нива на албумин и по-малкият капацитет за свързване с БР, обикновено срещани при НР, особено при недоносени НР, могат да допринесат за по-високи нива на свободен БР. Важно е да се отбележи, че ХБ може да доведе до керниктер по време на целия неонатален период [2].

Незрелостта на невроните ги прави по-лесни за увреда и тя играе роля в патогенезата на билирубиновата неврологична дисфункция. Предразположението на НР, особено на преждевременно родените, към мозъчно увреждане се свързва с по-високата уязвимост на незрелите нервни клетки към токсични фактори. Билирубиновата енцефалопатия е невродегенеративна болест на незрелия мозък, причинена от натрупване на свободни метали и неконюгиран БР и БР-мед комплекс (като прооксидант) в базалните ганглии и други части на централната нервна система. Основната коморбидност е свързана с хемолизата на червени кръвни клетки. В резултат се освобождават много тежки метали (главно желязо и мед) и реактивни кислородни радикали. Тези елементи могат да циркулират в кръвния поток и преминават през незрялата кръвно-мозъчна бариера. В допълнение, реактивните кислородни радикали допринасят за повишената пропускливост на кръвно-мозъчната бариера, създавайки опасен порочен кръг при новородените, особено в базалните ганглии на ЦНС [159].

БР се метаболизира единствено чрез глюкурониране чрез уридиндифосфатглюкоронилтрансфераза А1 (УДФГТА1) [293]. При незрялост на този ензим в комбинация със свръхпроизводството на БР се нарушава елиминирането му и това води до неговото повишаване. Идентифицирани са редица наследствени УДФГТА1 мутации, които са

свързани с дефицит на ензима. Експресията на гените, кодиращи УДФГТА1 по време на ранните стадии на неонаталното развитие, е строго контролирана и включва координиране както на интрахепатално, така и на екстрахепатално ниво. При използване на специален модел у мишки, при които е променен генът, регулиращ обмяната на БР в черния дроб, се развива ХБ с изява на хипербилирубинно-индуцирани гърчове и токсичност в централната нервна система. Установява се дифузно жълто оцветяване на мозъчната тъкан и изразена хипоплазия на мозъка [43]. Хистологичните изследвания на мозъчната тъкан показват, че при тежка неонатална ХБ, характеризираща се с гърчове, има промени в миелинизацията и реактивността на глията. Керниктерът се дефинира като аксонопатия с миелинен дефицит в различни области на мозъка, включително понс, продълговатия мозък и малкия мозък. Прекомерното натрупване на БР в ранния неонатален период води до активирането на гена миелинов базов протеин (Mbp) водещ до демиелинизация. Малкият мозък е най-силно засегната област [43].

### 3. Определения и номограма на БР

#### 3.1. Определения на състояния с ХБ:

**Неонатална жълтеница** – визуална изява на жълта оцветка на кожата, лигавиците и склерите на новороденото в следствие повишени нива на общия билирубин (ОБР) [283, 152].

**Хипербилирубинемия** – повишени над референтните за съответната възраст нива на ОБР [28, 142]. При възрастните жълтеницата се изявява, когато тези нива са над 2.0 mg/dL (34  $\mu\text{mol/L}$ ). При НР видима промяна в цвета на кожата настъпва при нива на ОБР над 5-7 mg/dL (85.5-119.7  $\mu\text{mol/L}$ ) [283]. НЖ при НР става видима първо по лицето и напредва в цефалокаудална посока с увеличаване ХБ [156]. При доносените НР серумните нива на БР от пъпна връв над 35  $\mu\text{mol/L}$  имат положителна предиктивна стойност за развитие на клинично значима НЖ [144].

**Нивото на ОБР** се дефинира като патологично, когато стойността му е над 5 mg/dL (85.5  $\mu\text{mol/L}$ ) на първи ден при доносени новородени, над 10 mg/dL (171  $\mu\text{mol/L}$ ) на втори ден, над 12-13 mg/dL (205.2-222.3  $\mu\text{mol/L}$ ) на трети и всеки следващ ден [283]. Изява на иктер на конюнктивата е признак на значителна ХБ, свързана с повишаване на ОБР над 14.9 mg/dL (255  $\mu\text{mol/L}$ ) [38].

**Тежка ХБ** – стойност на ОБР над 20 mg/dL (342  $\mu\text{mol/L}$ ) по всяко време през първите 28 дни от живота.

**Критична ХБ** – стойност на ОБР над 25 mg/dL (427.5  $\mu\text{mol/L}$ ) през първите 28 дни от живота.

**Остра билирубинова енцефалопатия** – клиничен синдром при наличие на тежка ХБ, който се изявява с летаргия, хипотония и вял сукателен рефлекс в ранната фаза. Може да прогресира до хипертонус, придружен с писклив плач и треска, и евентуално до припадъци и кома [28].

**Хронична билирубинова енцефалопатия** – клинични последствия от остра енцефалопатия са атетоидна церебрална парализа с или без припадъци, забавяне на развитието, слухов дефицит, окуломоторни нарушения, стоматологична дисплазия и умствен дефицит [28].

**Керниктер** – необратимо инвалидизиращо патологично натрупване на БР в базалните ганглии – Globus pallidus, субталамични ядра, СА2-СА3 сектори на Нуросampus, ретикуларната част на Substantia nigra, Nucleus dentatus и клетки на Purkinje и ядрата на мозъчния ствол [7, 283].



### 3.2. Номограма на БР

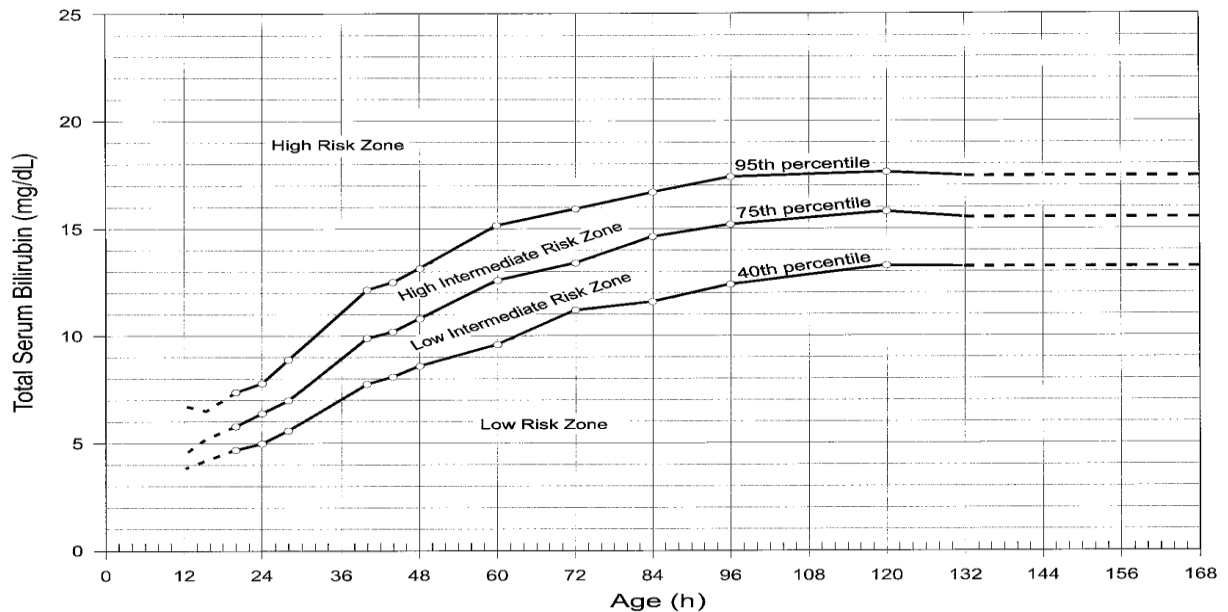
Bhutani през 1999 създава първата номограма, отразяваща нивата на БР, основана на серумни нива на общ БР при здрави доносени или близки до термина НР [51], като се взема кръв на НР за изследване на БР при осъществяване на неонаталния скрининг (*фиг. 2А*). Номограмата спомага да се открият децата с риск да развият значителна ХБ. Според стойността на БР при напускане на болницата да може да се предвиди степента на билирубинемията и да се обозначи нивото на риск от последващи увеличаване или намаляване на нивата на серумния БР. Благодарение на използването на номограмата и скринирането на БР, авторите докладват за постоянен и значителен спад в повторния прием на НР поради значителна ХБ (от 14/1000 до 5.5/1000 НР) [52]. Новородените, които са обхванати обаче, не са еднородна група (демографските, расовите, генетичните и екологичните характеристики не са еднородни) и регистрираните резултати може да не са адекватни за друга популация [292].

Maisels and Kring години по-късно създават номограма на транскутанни нива на БР, като сепарира децата по гестационна възраст [180]. De Luca et al. през 2008 г. за първи път в Европа разработват номограма въз основа на транскутанни нива на БР при НР за първите 96 ч. (*фиг. 2В*) [88]. Подобни изследвания с изграждане на графики въз основа на стойностите на транскутанния БР са направени от проучвания в редица държави и различни географски райони на света [64, 107, 113, 199] (*фиг. 2Д*). През 2021 г. се публикува и нова номограма, която да замести тази на Bhutani от 1999, обобщаваща 15-годишен билирубинов скрининг [39]. Тя включва данни от първите 12 часа, регистрира по-високи стойности на 75-ти и 95-ти перцентил на транскутанния БР и не отчита разлика между половете. Според нея НР от азиатски произход имат сигнификантно по-високи нива на БР, а чернокожите НР са със значително по-ниски нива на БР (*Фиг. 2Ж*).

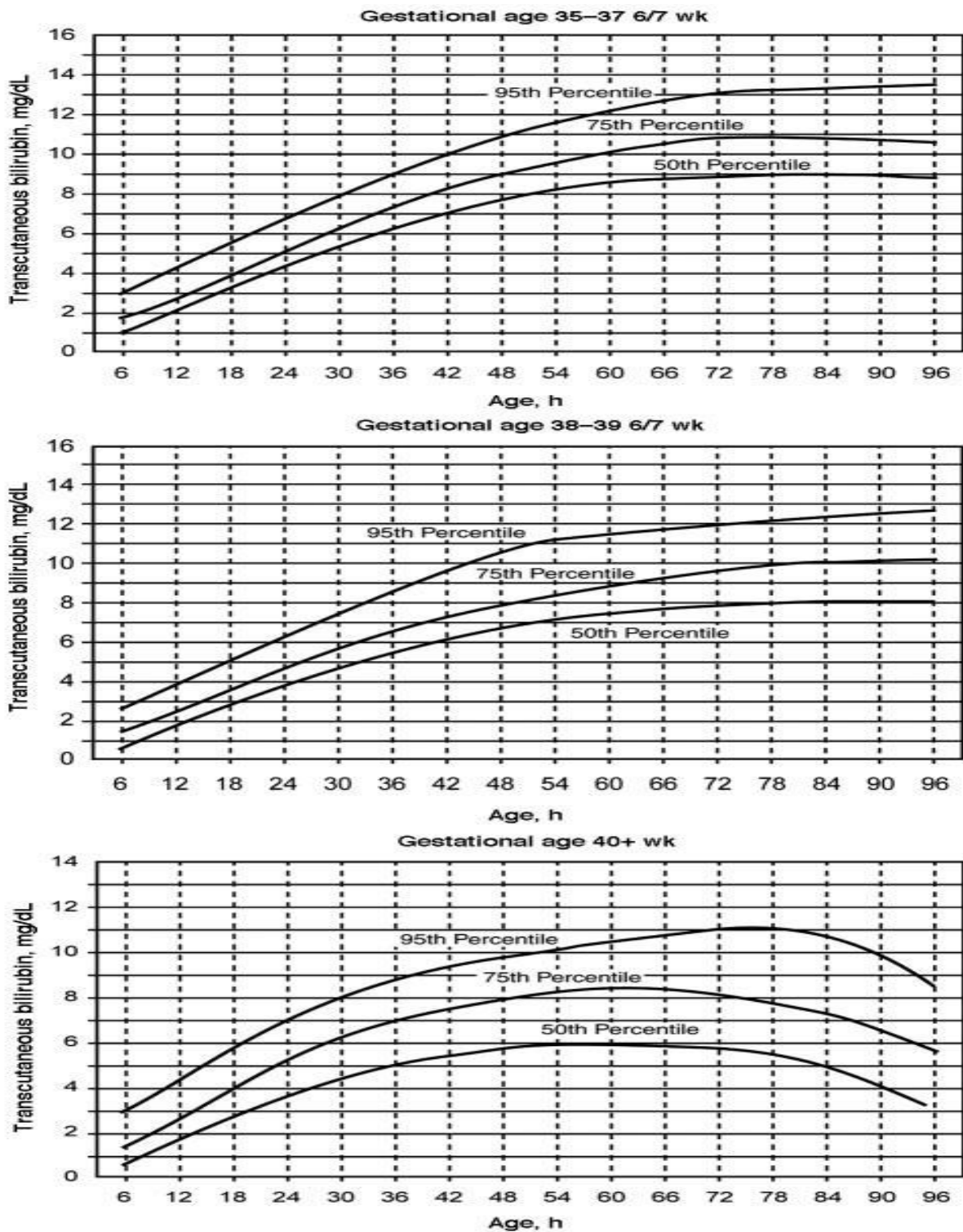
Повечето номограми включват данни за нива на общия БР от първите 4-5 постнатални дни. Draque et al. през 2011 г. публикуват номограма на БР до 12-ти постнатален ден при НР от различни раси, без да са включени азиатци [97]. Първи, които изграждат номограма за целия неонатален период, са Maisels et al. през 2014 г. [184] (*фиг. 2Г*)

За географския регион, в който се намира България има публикувани диаграми от проучвания в Гърция [273] и Турция [240], 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 общия БР при доносени деца към 30-ти ден и открива в 20.2% стойност над 5 mg/dL [266].

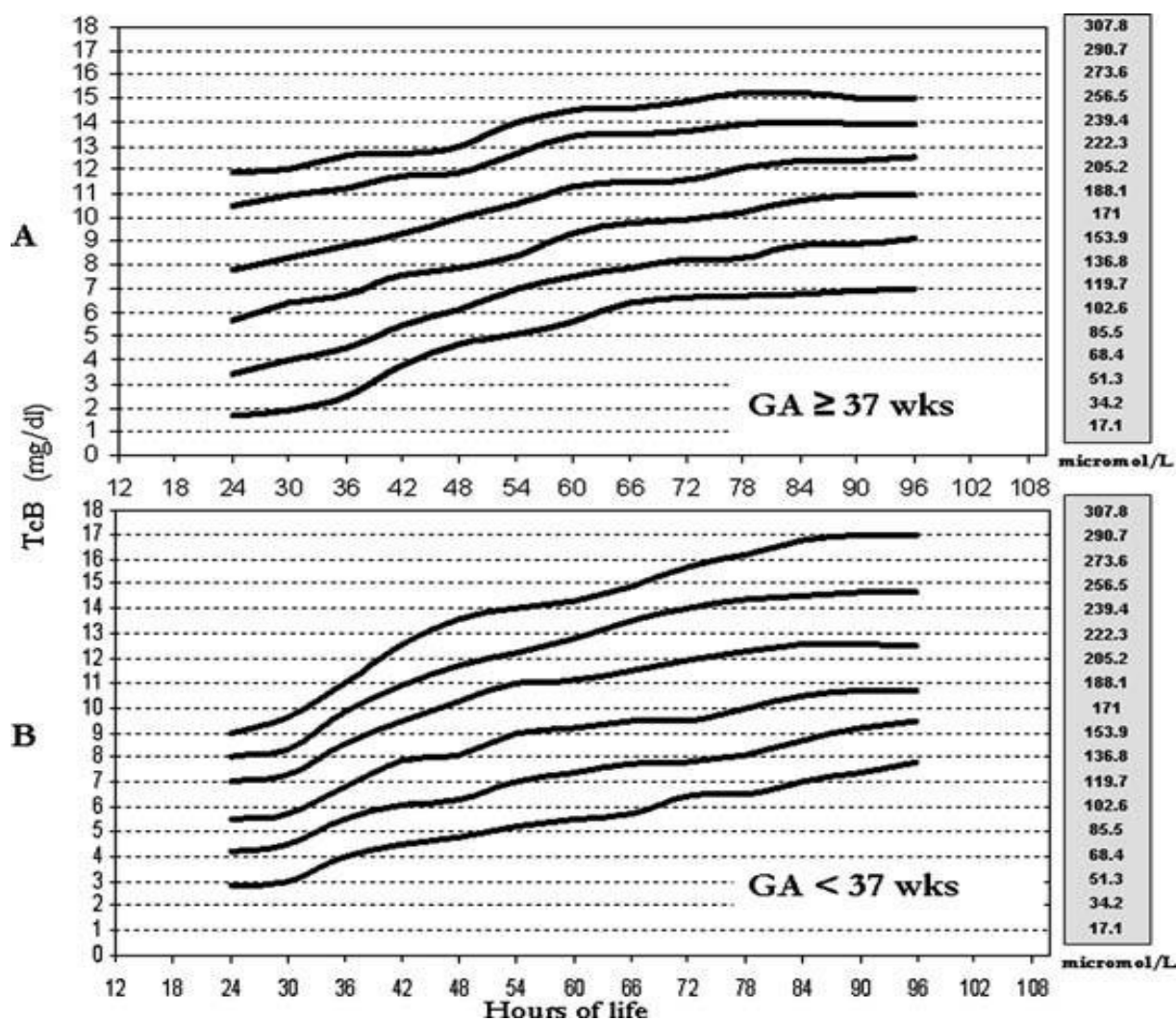
Оказва се, че номограмата е лесен и точен метод, чрез който може да идентифицира последваща значителна ХБ. Измерването на серумен БР е инвазивна процедура, което включва болка, стрес и риск от инфекция. Неинвазивно определяне на БР е по-изгодно и подходящо за ежедневно скриниране на НР [277]. За нашата страна няма статистически данни за динамиката на билирубинемията през неонаталния период.



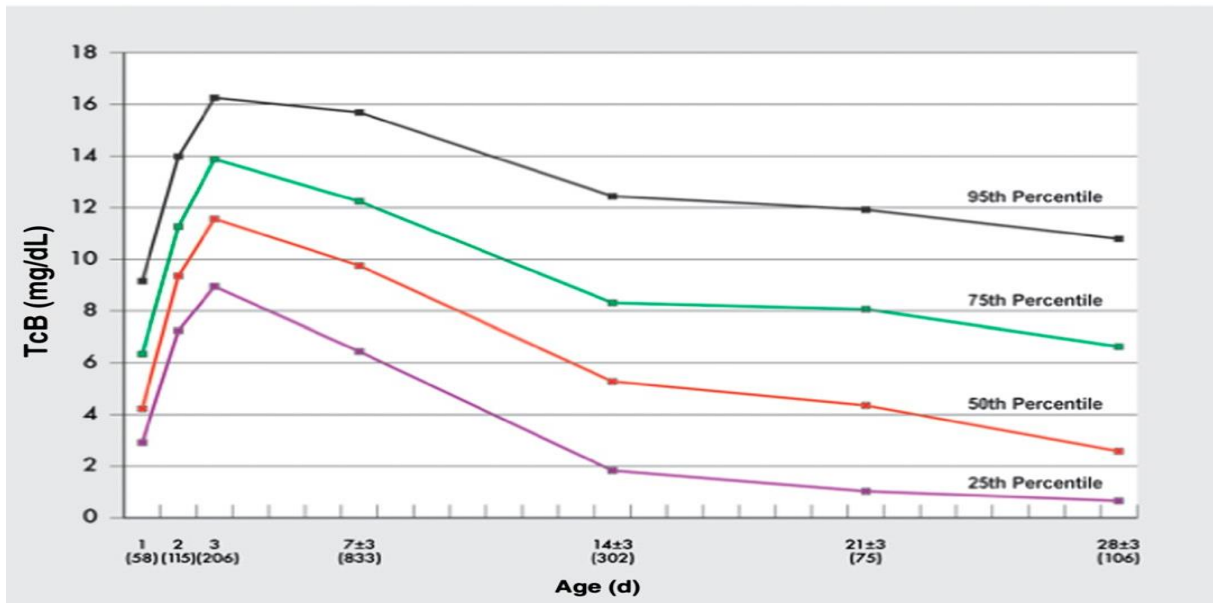
Фиг. 2А. Номограма за определяне на риска от последваща сигнификантна хипербилирубинемия при новородени, родени на и близко до термин, на базата на техните почасови стойности на серумния билирубин. Зоната с висок риск е обозначена с 95-ти перцентил. Междиннорисковата зона е разделена на зоните с по-висок и по-нисък риск от 75-ти перцентил. Зоната с нисък риск е определена избирателно и статистически от 40-ти перцентил (Bhutani VK et al. Predictive ability of a pre-discharge hourspecific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6–14).



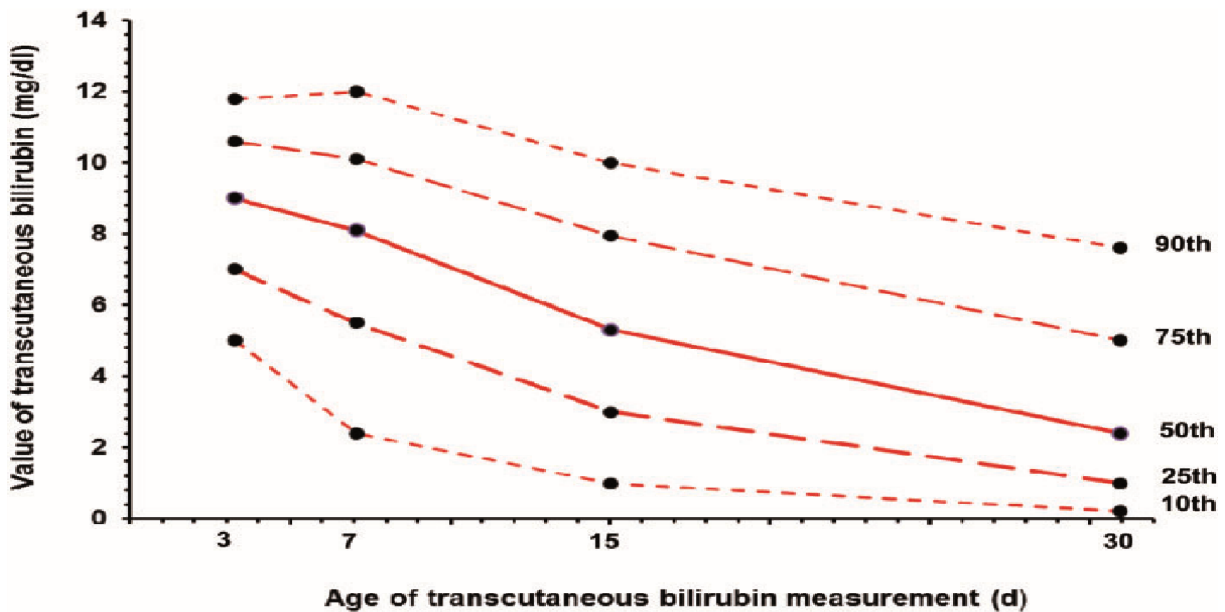
Фиг. 2Б. Номограма на транскутанни нива на билирубина в зависимост от гестационната възраст при раждане (Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of  $\geq 35$  weeks' gestation. *Pediatrics*. 2006 Apr 1;117(4):1169-73).



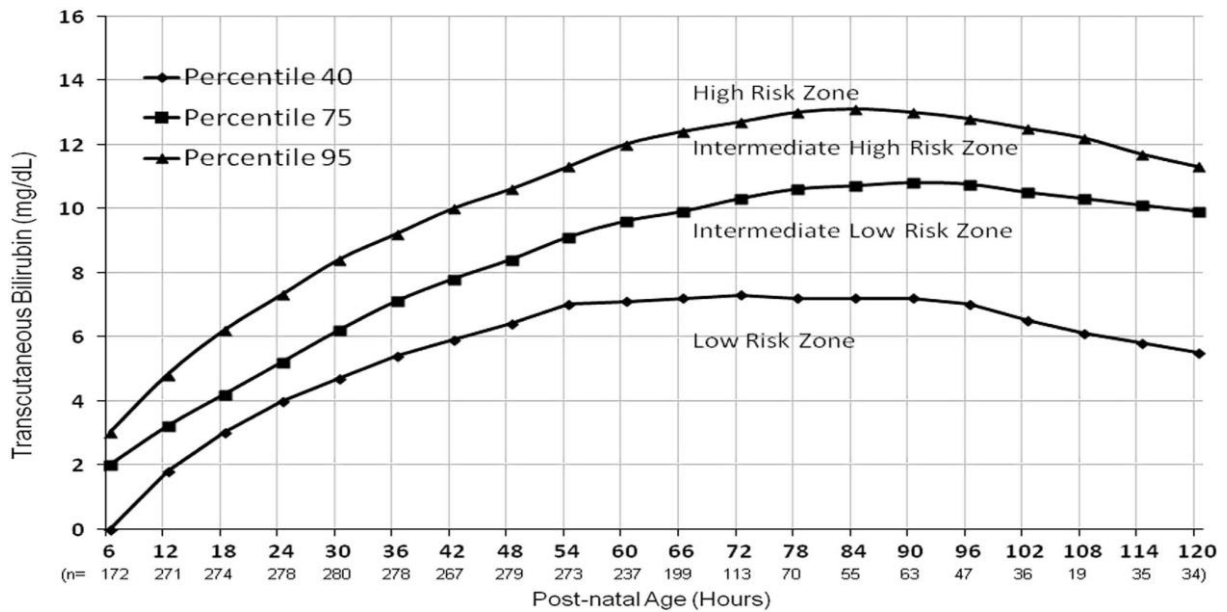
Фиг. 2В. Номограми, показващи криви на 10-ти, 25-ти, 50-ти, 75-ти, 90-ти персентили за транскутанен билирубин, измерен в mg/dL, при здрави нормални европейски новородени. (А) и (В) показват номограми съответно за доносени и за недоносени новородени. Стойностите на билирубина в сиво са в  $\mu\text{mol/L}$ . (De Luca D, Romagnoli C, Tiberi E, Zirra AA, Zecca E. Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry. Acta Paediatr. 2008 Feb;97(2):146-50).



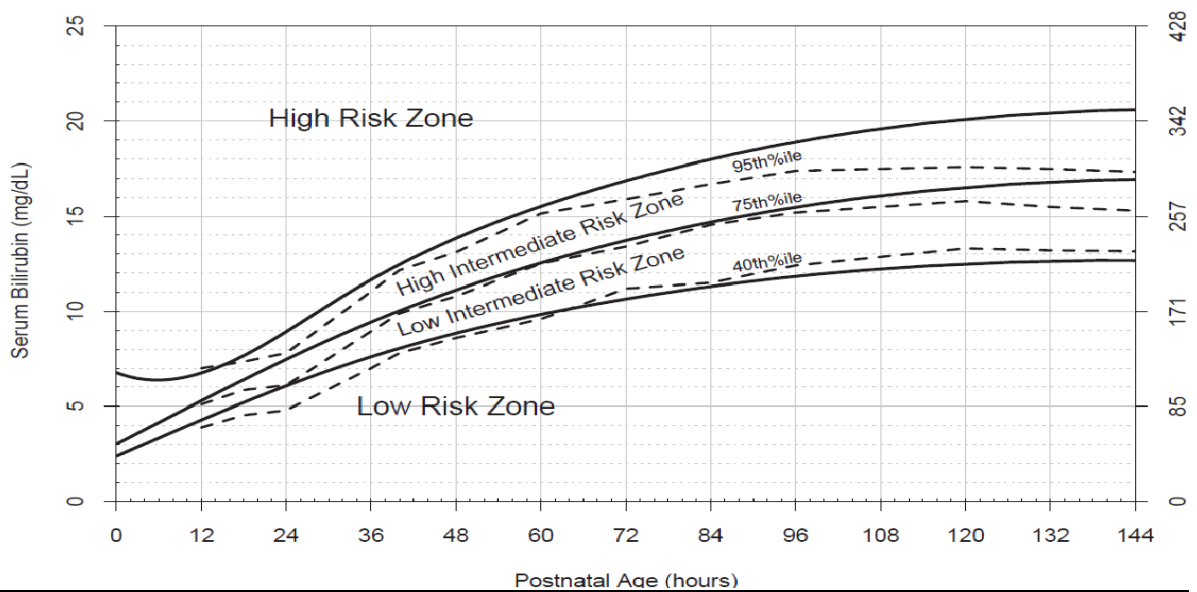
Фиг. 2Г. Транскутанен билирубин според възрастта на новородените. Числата в скоби са броя на измерванията, получени за съответния период. (Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, Smyth M. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014 Aug 1;134(2):e340-5).



Фиг. 2Д. Транскутанен билирубин през първи постнатален месец (Sarici SU, Gunes O, Koklu E, Serdar MA. Transcutaneous bilirubin levels during the first month of life in term and late-preterm newborns. *Journal of tropical pediatrics*. 2017 Feb 1;63(1):4-9).



Фиг. 2Е. Почасова транскутанна билирубинова номограма, изградена на базата на 3303 измервания при 1059 новородени. Стойностите на перцентилите са разделени на четири групи по модела на Bhutani et al. (Bromiker R, Goldberg A, Kaplan M. Israel transcutaneous bilirubin nomogram predicts significant hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 2017; 37(12):1315-8)



Фиг. 2Ж. Нова неонатална билирубинова номограма (пътни линии), съпоставена с номограмата на Bhutani от 1999 г., насложена в пунктираните линии (Bahr TM, Henry E, Christensen RD, Minton SD, Bhutani VK. A New Hour-Specific Serum Bilirubin Nomogram for Neonates  $\geq 35$  Weeks of Gestation. *J Pediatr*. 2021;236:28-33.e1).

#### 4. Класификации и разпространение на НЖ

Класифицирането на НЖ може да се осъществи по няколко критерия: според време на поява, според патогенезата (мястото на нарушение в обмяната на БР), според вида на завишения БР.

##### 4.1. Патогенетична класификация [14]:

- **Повишено производство на билирубин**

<u>Вродени състояния</u>	<u>Придобити състояния</u>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Със засягане на еритроцитната мембрана (микроросфероцитоза, елиптоцитоза и др.)</li> <li>2. Дефицит на еритроцитни ензими (ГбФД, пируваткиназа и др.)</li> <li>3. Хемоглобинопатии – структурни дефекти на хемоглобина (сърповидноклетъчна анемия, метхемоглобинемия и др.) и нарушен синтез на хемоглобина (таласемия)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ХБН</li> <li>2. Разграждане на кръвоизливи (кефалхематом, кръвонасядане, хематоми в мозъка, вътрешните органи и др), хемангиоми.</li> <li>3. Синдром на погълнатата кръв</li> <li>4. Полицитемия</li> <li>5. Хемолиза от медикаменти (витамин К, окситоцин и др.)</li> <li>6. Повишена ентерохепатална циркулация / чревна непроходимост</li> <li>7. Витамин Е-дефицитна анеми</li> <li>8. Имунопатологични заболявания на майката: автоимунна хемолитична анемия, лупус еритематозус</li> </ol>

- **Наушен клирънс на билирубина**

<u>Вродени състояния</u>	<u>Придобити състояния</u>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дефект на улавяне на билирубина от хепатоцита (Синдром на Gilbert)</li> <li>2. Дефекти в конюгацията на билирубина (синдром на Crigler-Najjar тип I и II, синдром на Lucey-Driscoll)</li> <li>3. Дефекти на екскрецията на билирубина от хепатоцита (синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor)</li> <li>4. Симптоматична ХБ – хипотиреозидизъм, галактоземия, фруктоземия, хиперамонемия и др.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дефицит на хормони (хипотиреозидизъм, питуитаризъм) или техния излишък (жълтеница от майчино мляко)</li> <li>2. Недостатъчен енергиен или воден внос (жълтеница при кърмене)</li> <li>3. Инфекционен хепатит</li> <li>4. Токсичен хепатит (сепсис, отравяне с лекарства)</li> <li>5. Тотално парентерално хранене</li> </ol>

- **Обструктивна жълтеница**

<u>Вродени състояния</u>	<u>Придобити състояния</u>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Атрезия или хипоплазия на екстрахепатални жлъчни пътища – синдромни аномалии на жлъчни пътища, съчетани с аномалии в развитието на други органи и системи (синдром на Alagille, тризомия 13, 18, 21)</li> <li>2. Фамилна, несиндромна холестаза</li> <li>3. Симптоматична холестаза при наследствени заболявания – кистозна</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Атрезия или екстрахепатална хипоплазия жлъчни пътища след перинатален хепатит</li> <li>2. Интрахепатална атрезия и хипоплазия жлъчните пътища след неонатален хепатит и първична билиарна цирроза, първичен склерозиращ холангит</li> <li>3. Стеноза на общия жлъчен канал или неговата киста</li> <li>4. Холедохолитиаза</li> </ol>

<p>фиброза, дефицит на антитрипсин и др</p> <p>4. Холестаза с разширени интрахепатални жлъчни пътища</p>	<p>5. Външна компресия от тумори и други структури</p> <p>6. Синдром на сгъстена жлъчка</p> <p>7. Преходна холестаза вследствие токсичен хепатит или полиорганна недостатъчност, продължително парентерално хранене или антибиотично лечение, катетеризация на пъпната вена</p>
--	---

- Жълтеница със смесена генеза

<p>1. Преходна жълтеница на новородените</p> <p>2. Неонатална жълтеница при недоносените деца</p> <p>3. Сепсис</p> <p>4. Вродени инфекции (цитомегалия, токсоплазмоза, листериоза и др.)</p>
--

#### 4.2. Клинико-лабораторна класификация [14]

<u>Жълтеница с индиректна ХБ</u>	<u>Жълтеница с директна ХБ, без ахолия</u>
<p>1. Хемолитична анемия:</p> <p>1.1. ХБН</p> <p>1.2. Наследствени мембранопатии, хемоглобинопатии и дефекти в еритроцитни ензими</p> <p>1.3. Придобити (инфекциозни, лекарствени, микроангиопатични)</p> <p>2. Полицитемия</p> <p>3. Синдром на хематоми и поглъщане на кръв</p> <p>4. Деца на майки с диабет</p> <p>5. Наследствен:</p> <p>5.1. Дефекти в клирънса на БР</p> <p>5.2. Симптоматична жълтеница – хипотиреоидизъм и др. ендокринопатии, галактоземия, фруктоземия и др. метаболитни нарушения</p> <p>5.3. Намалено отделяне на билирубина от червата и повишена ентерохепатална циркулация на билирубина:</p> <p>5.3.1. НЖ при кърмене</p> <p>5.3.2. НЖ от майчиното мляко</p> <p>5.3.3. НЖ при пилорна стеноза</p> <p>5.3.4. НЖ при мекониален илеус</p> <p>5.3.5. НЖ при чревна обструкция</p>	<p>1. Хепатит (вирусен, бактериален, паразитен, гъбичен, токсичен)</p> <p>2. Наследствени метаболитни аномалии (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, синдром на Dubin–Johnson, Rotor)</p>
	<u>Жълтеница с директна ХБ и ахолия (холестатична жълтеница)</u>
	<p>1. Пълна интрахепатална атрезия на жлъчните пътища (със или без хепатит):</p> <p>1.1. Нормални екстрахепатални жлъчни пътища</p> <p>1.2. Хипоплазия на екстрахепаталните жлъчни пътища</p> <p>1.3. Пълна екстрахепатална атрезия на жлъчните пътища</p> <p>2. Пълна атрезия на екстрахепаталните жлъчни пътища:</p> <p>2.1. Нормалното развитие на интрахепатални жлъчни пътища</p> <p>2.2. Намален брой интрахепатални жлъчни пътища</p> <p>2.3. Хипоплазия на екстрахепаталните жлъчни пътища:</p> <p>2.3.1. Нормално количество интрахепатални жлъчни пътища</p> <p>3.3.2. Намален брой интрахепатални жлъчни пътища</p>



#### 4.3. Според времето на изява [10]:

1. Ранна жълтеница – начало преди 24-ти час
2. Физиологична жълтеница – начало след 36-ти час, максимум на 3-5-ти ден и изчезва до 6-8-10-ти ден.
3. Пролонгирана жълтеница – продължава след 14-ти ден от раждането при доносени и след 21-ви ден при недоносени новородени, със стойности на ОСБ над 10 mg/dL (171  $\mu$ mol/L)
4. Късна жълтеница – начало след 7-ми ден от раждането; винаги е повод за провеждане на по-разширен набор от изследвания за диагностично уточняване.

#### 4.4. Други форми

1. Хепатит без аномалии на жлъчните пътища.
2. Синдром на удебеляване на жлъчката (синдром на жлъчна конгестия), холелитиаза.
3. Киста на жлъчния канал или компресия на жлъчните пътища отвън.
4. Муковисцидоза и дефицит на антитрипсин

#### 4.5. Разпространение

НЖ засяга най-малко 60% от доносените и 80% от недоносените НР [53]. Въпреки технологичния напредък в лабораторната медицина, в географски отдалечените региони има ограничен достъп до специализирана техника. Това води до забавяне на навременната диагностика и лечение на клинично значимата жълтеница както в развитите, така и в развиващите се страни [265]. Предполага се, че около 84-112 милиона от около 140 милиона НР годишно в световен мащаб развиват това състояние в първите 2 седмици от живота. Около едно на всеки десет НР има вероятност да развие клинично значима жълтеница или ХБ, изискваща внимателно наблюдение и лечение [221].

Средната честота на тежка НЖ е 9.9/10000 живородени деца. Разпространението на НЖ не е равномерно по света. Най-висока е честотата ѝ в региона на Африка – 667.8 (603.4-738.5)/10 000 живородени деца, следван от Югоизточна Азия – 251.3 (132.0-473.2)/10 000, Източно Средиземноморие – 165.7 (114.6-238.9)/10 000, Западен Тихи океан – 9.4 (0.1-755.9)/10 000, Америка – 4.4 (1.8-10.5) и Европа – 3.7 (1.7-8.0) [250].

Приблизително 2.8% от НР изявяват НЖ рамките на първите 18 часа и 6.7% в рамките на 24 часа от живота си [283]. Тежката жълтеница е водеща причина за амбулаторни консултации през неонаталния период [7] и за рехоспитализации през първата седмица от живота [220]. Това засяга 35% от рехоспитализираните НР през неонаталния период.

Честотата на керниктера варира от около 0.2 до 2.7 случая на 100 000 живородени [221].

НЖ заема седмо място в световен мащаб сред всички причини за неонатална смърт през ранния неонатален период ( $\leq 7$  постнатални дни). Годишно се регистрират 1309.3 смъртни случая на 100 000 живородени вследствие тежка НЖ. За Южна Азия НЖ е седма водеща причина на неонаталната смъртност, за Африка на юг от Сахара тя е осма водеща причина и за Западна Европа заема девето място [221].

За късния неонатален период (8-28 дни) НЖ заема девето място като причина за късна неонатална смъртност в световен мащаб – 187.1 смъртни случая на 100 000 живородени. Разпределението по региони показва, че НЖ като причина за смъртност е на седмо място в Южна Азия и на 12-то място в Африка на юг от Сахара – за сравнение в Западна Европа е на 15-то и на 21-во място в Северна Америка [221].

Регистрира се известна разлика в етиологичната структура на НЖ в зависимост от географския регион на местоживеене, расовата и етническата принадлежност на НР, но водещ етиологичен фактор е хемолизата от кръвно-групова несъвместимост. За Европа например, според Датско проучване за период от 15 години водещи причини за екстремна ХБ са несъвместимост по АВО кръвно-груповата система, кефалхематом, галактоземия, Rh несъвместимост, сфероцитоза, ГбФДН, вроден хипотиреоидизъм [96]. Според проучване, проведено в Турция и публикувано през 2018, обхващащо хоспитализирани заради НЖ деца, най-честа форма е хемолитичната жълтеница, последвана от НЖ вследствие дехидратация или неправилно хранене. Идиопатичните форми са 18.4%. Несъвместимост по АВО кръвно-груповата система е най-честата причина за хемолитична жълтеница, а честотата на Rh-несъвместимост е много по-ниска. Други причини са НЖ от майчина кърма, кефалхематом, полицитемия [108]. За България няма проучване върху честотата и етиологичната структура на НЖ.

Newman TB et al сравняват честотата на „нефизиологична“ ХБ при НР в деня на изписване от болница в Сан Франциско, САЩ и установяват, че тя е 31% при бебета от азиатски произход, 16% при кавказки произход и 9% при афро-американци. Времето за изява на ХБ се различава също между етническите групи, като при азиатската то е най-продължително, а при африканската най-кратко [214]. Тези данни се потвърждават и от данните от Bahr T et al, 2021 в последната публикувана номограма на БР [39].

В страни с ограничени ресурси от Азия и Африка също водещи етиологични фактори за развитие на НЖ са АВО или Rh изоимунизация, но и Диабет при майката, интраамниотична инфекция, родова травма, включително кефалхематом, мъжки пол и перинатална асфиксия, недохранване и дехидратация или прекомерна загуба на тегло, полицитемия и структурни дефекти на еритроцитите. По-рядко се описва НЖ от майчина

кърма, галактоземия и хипогликемия, вродени сърдечни аномалии. Съобщава се и за хипотермия като причина за НЖ [59, 221]. Трябва да се отбележи, че ХБ поради Rh имунизация е много рядка сред китайските новородени, тъй като повече от 99.9% от китайците са резус позитивни [163]. При кърмачета със смесен азиатско-кавказки произход само наличието на кавказка майка и азиатски баща е свързано с повишена вероятност за развитие на НЖ [244]. За населението на Нигерия например най-честата причина за НЖ е дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа [220].

Проспективно проучване в Австралия при деца с екстремна ХБ или клиника на енцефалопатия обобщава като водеща причина отново хемолитичните форми (Rh имунизация, АВО-несъвместимост, ГбФД дефицит, наследствена сфероцитоза), следвани от дехидратация, със значителен дял на идиопатичните форми (48.6%) [194].

## **5. Рискови фактори, за развитие на ХБ, свързани с бременността и новороденото**

### **5.1. Рискови фактори, свързани с бременността**

#### **5.1.1. Възраст на майката. Семейно положение.**

Редица демографски, екологични и генетични фактори са идентифицирани като рискове за развитие на тежка ХБ [282]. За наличието на връзка между възрастта на майката към момента на раждане и изявата на неонатална ХБ има противоречиви данни. Установява се от незначителна [259] до умерено силна корелация между тях [120, 261]. Описва се по-ниска честота на неонатална ХБ при родилките над 25 год. [177]. Най-висок риск за развитие на НЖ има при кърмачета, родени от по-млади майки, особено ако възрастта им към момента на раждане е под 20 год. [242].

#### **5.1.2. Поредност на бременността. Поредност на раждането.**

Паритетът като самостоятелен фактор има противоречиво влияние върху билирубинемията при НР. Съобщава се за липса на корелация [172, 222] и незначителна корелацията между серумните нива на билирубина и майчиния паритет [259, 288]. По-малкият брой бременности се асоциира с по-висок риск от развитие на НЖ [135, 242].

#### **5.1.3. Анамнеза за НЖ при по-големи братя/сестри**

Анамнезата за преживяна НЖ при по-големи братя и сестри се свързва с повишен риск от изява на НЖ [135, 158, 162], включително и за ПрНЖ [122]. НР, чиито по-големи братя/сестри са имали НЖ (БР >205  $\mu\text{mol/L}$ ), риск да се изяви ХБ е 3.1 пъти по-висок [154]. Ако по-голям брат/сестра е бил със значителна хипербилирубинемия (БР >257  $\mu\text{mol/L}$ ), то риск и следващото дете да има такава се увеличава на 12.5 пъти [154]. Najib K et al. в тяхното проучване поставят в поредността рискови фактори за изява на НЖ на второ място анамнеза за тежка ХБ при по-големи братя и сестри [211]. Moerschel et al. поместват в групата на големите рискови фактори за изява на НЖ провеждана ФТ при по-големи братя или сестри [201]. В датско проучване върху голям брой раждавия (19809) се намира значителна корелация между изява на НЖ и пиковите нива на БР при братя и сестри [216].

#### **5.1.4. Преeklampсия/хипертония**

Преeklampсията е заболяване, специфично за бременността, което причинява мултисистемна дисфункция и е водещата причина за заболяемост и смъртност при майката и новородените в световен мащаб. Около 2-8% от майките с преeklampсия развиват усложнения [99].

Linn S. et al. и Taneja S. et al не свързват прееклампсията през бременността с появата на неонатална ХБ [172, 259]. По същия начин и Maisels M et al. при измерени нива на БР при 2416 НР не наблюдават значителна асоциация на ХБ с прееклампсия [179]. Mosayebi Z et al., оценявайки лабораторните показатели при деца, родени от майки с прееклампсия, само в 39.2% отчитат наличие на ХБ [204].

Хипертонията е често срещана патология при майките, чиито НР са с НЖ [57, 58]. В метаанализ на Boskabadi et al. върху 17 проучвания се обобщават рисковите фактори от страна на майката и на НР за проява на НЖ. В няколко от цитираните изследвания се изтъква, че хипертонията и прееклампсията (4.7%–19%) са често срещани компликации по време на бременността при НР с иктер, защото високото кръвно налягане при майката е важен фактор за преждевременно раждане и недоносените деца са изложени на висок риск за развитие на жълтеница поради чернодробна незрялост и полиглобулия [60]. От друга страна при прееклампсията се стимулира узряване на чернодробната функция у фетуса, ето защо доносени деца, родени от бременност с такава патология, имат по-ниски нива на билирубинемия [289].

#### **5.1.5. Патология на щитовидната жлеза**

Неконтролиран хипертиреозидизъм на майката през втората половина на бременността може да доведе до преходен централен хипотиреоидизъм при НР [19, 164]. Въпреки че точният механизъм не е изяснен напълно, вероятно прекомерният транспорт на майчини тиреоидни хормони през плацентата води до продължително потискане на хипоталамо-хипофизо-щитовидната ос на плода. Засегнатите кърмачета могат да развият клинични характеристики на хипотиреоидизъм като лошо хранене, хипотония и пролонгирана жълтеница [84].

Повечето, ако не и всички случаи на преходен вроден хипотиреоидизъм се дължат на автоимунно заболяване на щитовидната жлеза при майката и вероятно на анти-тяло, блокиращо рецепторите на тиреостимулиращия хормон при майката. Може би автоимунното заболяване на щитовидната жлеза при майката е свързано с много по-голямо разпространение на преходен вроден хипотиреоидизъм, отколкото се предполага [164].

#### **5.1.6. Анемия на бременността**

Анемията на бременните е високо рисков фактор за патологично протичане на ХБ при НР [6]. Суплементацията с високи дози желязо при бременни жени може да бъде свързана с по-голяма честота на физиологична жълтеница при новородените [202]. Прекомерно добавяне на желязо на бременните води до увеличени запаси на желязо в плода [236], а това оказва влияние на чернодробните ензими, участващи в метаболизма на

хема. Води до увеличаване на хемоксигеназа-1, тя е отговорна за конвертиране на хема в биливердин. Биливердинът от своя страна се превръща в БР и може да увеличи вероятността за неонатален иктер [134].

Забавено клампиране на пъпната връв е свързано с повишен трансфер на желязо към НР и по този начин спомага за повишаване на запасите от желязо у НР, но и с повишена честота на НЖ [193].

### **5.1.7. Инфекции през бременността**

Установена е силна връзка между майчината инфекция и неонаталната ХБ [259]. За изява на НЖ е от значение е преждевременната руптура на околоплодния мехур [57, 198]. Новородени, чиито майки са имали инфекция по време на бременността, страдат по-често от НЖ [116]. Интраамниотична инфекция като причина за НЖ Korejo H et al. отбелязват в 4% от наблюдаваната от тях група [155]. Инфекция на майката като причина за НЖ в проучването на Boskabadi H. et al се среща в 3.45% от случаите, а преждевременно пукнат околоплоден мехур – в 2.7% [59]. Вродените инфекции могат да са причина за пролонгиран неонатален иктер. В тези случаи е уместно да се търсят и съпътстващи вродени аномалии при новороденото [9].

### **5.2. Механизъм при раждане**

Механизмът на раждане оказва влияние върху нивата на БР. Средното ниво на БР е значително по-високо при НР, родени вагинално, в сравнение с тези, родени чрез цезарово сечение [61, 116]. Плановото оперативно родоразрешаване (при прецизирана зрялост на плода) намалява риска от изява на НЖ [219]. Това вероятно е свързано с намаляване на травматичните увреди по време на раждане.

### **5.3. Сезон на раждане**

Клиничният опит доказва, че годишните сезони влияят върху появата и тежестта на неонаталната ХБ [139, 66, 137, 40, 242]. Въпреки това, няма единно становище относно влиянието на сезона на раждане върху риска от развитие на НЖ.

### **5.4. Рискови фактори от страна на новороденото**

#### **5.4.1. Пол**

Мъжкият пол се докладва като рисков фактор за неонатална ХБ [61, 65, 242]. Значителна разлика се наблюдава в нивата на БР между момчета и момичета с по-високи стойности при мъжкия пол [57]. Точният механизъм обаче, чрез който мъжки пол действа като предразполагащ фактор за НЖ, не е известен. Според проучване на Garos E. et al. обаче, средните нива на общия и директния БР са били по-високи сред новородените от женски пол [116].

#### **5.4.2. Гестационна възраст**

Гестационната възраст е сред рисковите фактори, оказващи влияние върху изявата на НЖ [219]. Наблюдава се обратна корелационна връзка между максимална стойност на БР и гестационна възраст [61]. Децата, родени в 37-ма г.с., са със същия риск за тежка НЖ като късно недоносените, а тези, родени в 38-ма г.с., остават с по-висок риск от доносените [228].

## **6. Лечение и профилактика на НЖ**

### **6.1. Намаляване производството на неконюгиран билирубин (НКБР)**

#### **6.1.1. Металопорфирины (МП)**

Начин за модулиране на производството на БР е хемоксигеназата (ХО), първата и ограничаваща скоростта стъпка в разграждане на БР. ХО не е еднородна, съществува под формата на три изоензима ХО-1, ХО-2 и ХО-3 [106, 254]. Само ХО-1 е индуцируем изоензим. МП са синтетични хем аналози, в които други метали като цинк (Zn), калай (Sn) и хром (Cr) заменят централния железен атом в хема. МП конкурентно инхибират ХО и по този начин намаляват разпада на хема и производство на НКБ [98]. От МП, избрани от ранните *in vitro* проучвания, само съдържащите калай, цинк, манган и хром конкурентно инхибират ХО *in vivo* [110]. Цинкът и хромът са изключени от човешка употреба поради вредни ефекти върху тъканите [23, 150, 224]. Клиничните изследвания в крайна сметка се фокусират върху МП, съдържащ калай (SnМП), поради неговите ефикасност и профил на безопасност. Макар и обещаващи, днес не се препоръчват МП за рутинно лечение при НР, поради недостатъчно доказателство и неизвестна дълготрайност безопасност [85]. Според Bhutani et al при интрамускулно приложение на SnМП при НР се намаляват часовете на фототерапия и тежестта на ХБ [55]. Единственият известен страничен ефект от лечението със SnМП, който е описан, е лек преходен еритем, дължащ се на фоточувствителност [254]. Нито един от МП няма форма за орално приложение, което ги прави неудобни за рутинна употреба.

#### **6.1.2. D-пенициламин (ДП)**

D-пенициламин е хелатообразуващ агент, който се използва рутинно за лечението на Болест на Wilson, като терапията се основава на стимулиране на бъбречната екскреция на мед. ДП също инхибира ХО-активността и е приложим при неконюгирана хипербилирубинемия.

След приложен ДП при НР с екстремна ХБ на 4-ти час има драматично понижаване на нивата на БР и, въпреки разгърнатата клиника на билирубинова енцефалопатия, проследяването на НР не показва късни неврологични последици [123], включително и без увреждане на слуха [159].

По-разширени наблюдения включват ДП като невропротектор за предотвратяване на ретинопатията при недоносени деца [38, 258]. Лекарството намира място и в невропротекцията след мозъчна травма при НР [160, 260].



## **6.2. Повишаване чернодробния клирънс на НКБР**

Увеличаването на клирънса на чернодробния НКБР е път за достигане на по-ниски плазмени нива. Фенобарбиталът, билки от традиционна китайска медицина и Клофибратът са средство за постигане на това чрез повлияване на ензимните етапи в чернодробния клирънс: чернодробно поемане и съхранение чрез лигандин, чрез чернодробна конюгация и секрецията на билирубиновите конюгати в жлъчката. Това може да бъде постигнато чрез повишаване на трите стъпки в чернодробната функция: (1) чернодробно поемане и съхранение чрез лигандин, (2) чернодробна конюгация чрез УДФГТ и (3) жлъчни екскреция на конюгиран БР.

### **6.2.1. Клофибрат**

Клофибрат ефективно намалява серумните нива на БР при краткосрочна употреба и намалява часовете ФТ. Повечето проучвания доказват този ефект, но за кратък период от време при доносени НР и няма доказателства за безопасност при дългосрочната му употреба [35, 105]. Според резултати от други проучвания прилагането му не носи желан резултат [178, 295].

### **6.2.2. Билкови смеси**

Билкови смеси се използват при лечението на НЖ в традиционната медицина в цяла Азия. Един от най-често използваните смеси е Yin Zhi Huang, комбинация от четири различни растителни екстракта (*Artemisia capillaris*, *Gardenia jasminoides*, *Scutellaria baicalensis* и *Lonicera japonica*). Препаратът е стандартизиран и влиза в списъка на фармакопеята на Китай. Jie Zeng et al в мета анализ на 19 рандомизирани контролирани проучвания включващи 2594 пациента отчитат, че оралното приложение на Yin Zhi Huang значително намалява нивото на билирубин и съкращава времето на изява на неонаталната жълтеница и препоръчват приложението му [298].

### **6.2.3. Фенобарбитал (ФБ)**

ФБ усилва трите етапа на чернодробния клирънс на НКБР (поглъщане и съхранение в черния дроб, чернодробно конюгиране и чернодробна екскреция на БР) [236]. ФБ се използва за лечение и профилактика на НЖ от 60-те години на миналия век. Клинични проучвания доказват, че приложението на фенобарбитал както при бременни жени, така и при новородени ограничава тежестта на неконюгираната ХБ и необходимостта от обменно кръвопреливане [26]. В едно от най-големите клинични наблюдения при дневно приложение на 1 g фенобарбитал при бременни през последната седмица на бременността се отчита намаляване честотата на тежка ХБ и намаляване на необходимостта от обменно кръвопреливане в 85% [264]. ФБ се използва за разграничаване на

между тип I и тип II Crigler-Najjar болест. Той не е ефективен при пациенти с Crigler-Najjar тип I, тъй като там няма УДФГТ, за да се индуцира. При пациенти с болест на Crigler-Najjar тип II, които имат около 5% от УДФГТ активност, лечението с ФБ намалява плазмените нива на НКБР с над 30% [36, 248]. ФБ в комбинация с ФТ може да бъде полезен при ХБН, тъй като води до по-бърз спад на БР, като по този начин намалява необходимостта от обменно кръвопреливане, в сравнение със лечение само с ФТ [146]. Орален прием на ФБ при НР с пролонгирана НКХБ може значително да ускори понижаването на нивата на серумния БР [26]. Трябва да се отбележи, че ФБ е централен инхибитор и може при някои деца да се прояви ефект на отнемане на лекарството [167].

Въпреки цитираните ефекти на ФБ, той не се използва рутинно за лечение и профилактика на неонатална неконюгирана ХБ, защото: (1) ФТ няма страничните ефекти на ФБ; (2) ефект от понижаване на БР при прием на ФБ не се вижда до няколко дни след приложението, за разлика от някои от нежеланите ефекти, каквато е седацията на новороденото; (3) ФБ намалява оксидативния метаболизъм на НКБР в мозъка на пълхове, което може да доведе до повишена невротоксичност на БР [130].

### **6.3. Прекъсване ентерохепаталната циркулация на НКБ**

В червата конюгираният БР се хидролизира чрез  $\beta$ -глюкуронидаза в НКБР, който може да бъде превърнат в уробилиноген или да се реабсорбира в ентерохепаталната циркулация. Тази реабсорбция е особено важна при новородените, които до 2-6 седмици след раждане не развиват анаеробна микрофлора на дебелото черво, която превръща НКБР в уробилиноген [274]. Чревна акумулация на БР, например по време на забавен пасаж на мекониум или по време на глад, повишава неговата чревна реабсорбция в порталната венозна кръв [134]. Въпреки това, ако плазмената концентрация на НКБР е много висока, градиентът на концентрация ще благоприятства дифузията му от кръвта в чревния лумен. Преносът на НКБР през чревната мембрана е предимно чрез пасивен транспорт и зависи от градиента на концентрация. Теоретично, улавянето на БР в чревния лумен може да увеличи дифузията на НКБР от кръвта и ограничаване на реабсорбцията му в ентерохепаталната циркулация. Стратегиите за повлияване на този етап от обмяна на БР включват: (1) перорално приложение на неразтворими, слабо абсорбируеми твърди вещества, които свързват НКБР; (2) намаляване на чревната абсорбция на БР; (3) ускоряване на чревния пасаж чрез често хранене или прилагане на лаксативи.

#### **6.3.1. Холестирамин**

Холестираминът е неразтворимо, кватернерно амониево съединение, за който е известно, че свързва жлъчните соли в тънките черва. През 1962 г. Lester et al. изказват хипотеза, че холестираминът може да понижи плазмените нива на НКБР чрез свързването му в чревния лумен, като по този начин предотвратява неговата реабсорбция. Тази хипотеза се проверява с Gunn плъхове, на които са приложили холестирамин, което води до 30-45% спад в плазмените нива на БР [166]. Обаче ентерално приложение на холестирамин при деца с НЖ, не намалява значително плазмените нива на БР. Последващи проучвания съобщават за липса на ефективност на холестирамин като допълнение към ФТ [257]. Заради противоречивите данни за безопасността и ефективността от използването на холестирамин при НЖ, той не се препоръчва за приложение при хиребилирубинемия [81].

### **6.3.2. Активен въглен**

Активният въглен може да улови БР в чревния тракт и да предотврати ентерохепаталната му циркулация и така да доведе до понижаване на плазмените нива на БР при НР. Въпреки че вероятно той има място в профилактиката на НЖ, не е проучвано дали той променя чревната абсорбция на хранителни вещества и медикаменти при НР [81].

### **6.3.3. Агар**

Агарът е желатиново вещество, което се получава от водорасли. НКБР се свързва със сух агар и ето защо той може да действа като агент за улавяне на НКБР в чревния лумен. При направените наблюдения се оценява афинитетът на свързване на НКБР с погълнатия агар, а не неговата ефективност. Следователно, въпреки че приложеният агар е без сериозни странични ефекти, неговата ефективност остава недоказана и понастоящем не препоръчва [81].

## **6.4. Методи за ускоряване на чревния пасаж**

### **6.4.1. Хранене**

Ниският калориен прием при новородените е характерен при стартиране на кърменето и се свързва с риск от неконюгирана ХБ [49, 206]. Последната се дължи на забавен чревен пасаж, който води до натрупване на НКБР в чревния лумен и повишена ентерохепатална циркулация на БР. Майките на НР, приети в болница с диагноза жълтеница, имат по-висок процент на нерегулярно кърмене, отколкото НР в общата популация [230]. Адекватното хранене може значително да намали честотата на НЖ [297]. Ускоряването на чревния пасаж ще намали и плазмените концентрации на БР чрез намаляване реабсорбция му. Децата, които се дохранват своевременно, са с по-ниски серумни нива

на БР, защото се повишава екскрецията и елиминирането му с изхожданията [176]. Почесто кърмене се свързва също с по-ниски плазмени нива на НКБР [72]. Следователно адекватното по обем и честота хранене на НР има позитивен ефект върху понижаването на плазмените концентрации на БР чрез повишаване на неговата чревна елиминация.

Ходът на тегловната крива и гестационната възраст имат връзка с изявата на НЖ. НР с по-ниска гестационна възраст и по-голям процент на загуба на тегло имат по-силна изява на ХБ [69]. Значителната редукция на тегло през първите три дни след раждането може да бъде предразполагащ фактор за развитие на ХБ при новородени и може да послужи и като полезен клиничен симптом за предотвратяване на значителна ХБ 72 часа след раждането [290]. Спад на тегло през първите три дни след раждането може да предскаже ХБ и да посочи необходимостта от допълнително хранене [29].

Следователно по-честото кърмене, адекватното наддаване на тегло и повишеният брой дефекации намаляват тежестта на неонаталната ХБ. Съответно подобряването информираността на майките относно кърменето с акцент върху увеличаването на честотата на поставяне на гърда е полезна техника за намаляване на тежестта на ХБ при НР [136].

#### **6.4.2. Пургатив**

Методи на традиционната източна медицина, особено консумация на лечебни растения, се използват от древни времена за лечение и профилактика на НЖ. *Cotoneaster* е бяло или жълто сладко вещество, известно като „Purgative manna“, от семейство Rosaceae. То съдържа манитол и сукроза, има лаксативен ефект. При едновременното му приложение на НР и майката се отчита позитивен ефект върху намаляването на иктера при НР, без да се регистрират загуба на тегло, въпреки увеличаване на броя на изхожданията [235]. Използването на пургатив заедно с ФТ може да доведе до намаляване на нивата на общия и директния БР, но приложението няма дълготрайно влияние върху низходяща тенденция на нивата на БР [296].

#### **6.4.3. Пробиотик (ПБ)**

Колонизацията с микроорганизми, започвайки от раждането, заема важна роля в развитието на червата на кърмачето. Счита се, че средата в матката е стерилна и първото поселване с тях се случва по време на раждането [227]. Проучвания обаче доказват наличие на бактериална ДНК в плацентата, околоплодната течност, пъпната връв, мекониума [70], но липсват убедителни доказателства, че живи, устойчиви микробни колонии съществуват съвместно с плода [192]. Възрастта на НР е основният фактор за различията в чревната микробиота [174]. При последователно изследване на фекални проби на деца

през първите две години и половина от живота се доказва, че микробиомът на червата е силно нестабилен [291]. Децата на възраст под 3 години имат значително по-нисък индекс на разнообразие. В червата на кърмачетата се съдържат по-малко бактериални видове, но междуиндивидуалната вариабилност в тази възрастова група е значително по-висока, отколкото при възрастни [291]. При раждане в червата на НР средата е аеробна, в нея могат да растат само факултативни анаероби, като представители на семейство Enterobacteriaceae. След няколко дни, чревният лумен се превръща в анаеробен, което позволява колонизация със строги анаероби, като Bifidobacterium, Clostridium и Bacteroides [190]. През първите няколко седмици микроорганизмите в червата на НР наподобяват тези от майчината кожа и вагина, като Enterococcaceae, Streptococcaceae, Lactobacillaceae, Clostridiaceae и Bifidobacteriaceae са преобладаващи. Начинът на раждане се счита за съществен фактор, определящ ранната колонизация [15]. Микробиотата на децата, родени вагинално, е богата на Lactobacillus, Bifidobacterium и Bacteroides, което се осъществява чрез микробно инокулиране от влагалището и фекалната микробиота [227]. За разлика от това, на родените по оперативен път е по-вероятно да се заселят стафилококи, стрептококи и пропионибактерии от майчината кожа и микроорганизми от околната среда [94]. Постнатални фактори също влияят върху развитието на микробиота, включително начин на хранене, прием на антибиотици и други. През първите няколко месеца кърмачето приема изключително мляко и доминира Bifidobacterium. От червата на бебетата са изолирани много бифидобактериални видове [78] и те са най-разпространената група бактерии на този етап [282]. Микробното разнообразие при хранени с формула за новородени се характеризира с ниски нива на по-малко полезни видове бактерии, като Clostridium diciffle [280]. Антибиотиците, използвани при НР, могат да доведат до микробен дисбаланс и да забавят колонизацията на Bacteroides [104]. Отбиването и/или въвеждането на твърди храни бележат още една важна промяна в микробиотата на червата. Въвеждането на разнообразни хранителни вещества, много от които са полизахариди, предизвиква увеличаване на изобилието от бактериоиди, кластридии, руминококи и намаляване на бифидобактериите и ентеробактериите [174]. Нормалната чревна колонизация е от жизненоважно значение за завършване развитието както на имунната система, така и на храносмилателната система. Оформянето на чревната микробиота на този ранен етап може да повлияе на здравето през целия живот на индивида [5].

Чревната микробиота регулира метаболизма на БР в ентерохепаталната циркулация чрез дехидроксилиране и дехидрогениране. Тя е необходимо условие за катаболизма на БР в червата. Промяната в нейния състав намалява елиминирането на БР

и увеличава плазмените му нива [70]. Въпреки че се знае за тяхното присъствие в червата и незаменимата им функция, сложните механизми, присъстващи в бактериите, не са напълно установени [70]. От друга страна е доказано, че БР може да регулира структурата и метаболизма на микробиотата. Той има диференцирани, но биологично значими ефекти върху бактериите и е потенциално токсичен за Грам-положителна бактерия, като *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*. Медираната от БР цитотоксичност спрямо тези бактериални видове вероятно произтича от физическото нарушаване на пропускливостта на мембраната, като по този начин нарушава полярността на мембраната и аеробното дишане [218]. Обратно, БР може да действа като защитно средство за Грам-отрицателния бактериален патоген *E. coli* [218].

Откриването и приложението на ПБ за лечение или профилактика на редица заболявания бележи нова ера в областта на медицината. ПБ са живи микроорганизми, които, ако се дават в правилните дози, може да са от полза за техния домакин [112] чрез модулиране на чревния микробиом [12]. Една от причините за ХБ при НР е неуспешното превръщане на конюгирания БР в стеркобилин поради относителната липса на бактерии в червата през първата седмица от живота. ХБ се дължи и на свръх активността на ензима бета-глюкуронидаза в стерилните черва и на слабото алкално рН на проксималния дял на червата [283]. Допълнителният внос на ПБ допринася за понижаване на рН на червата и от друга страна намалява ентерохепаталната циркулация, като променя чревната флора и потиска активността на ензима бета-глюкуронидаза [21, 268].

Най-масово използваните бактерии, които влизат в състава на ПБ са от родовете *Bifidobacterium* (*bifidum*, *animalis*, *lactis*, *longum*), *Streptococcus* (*thermophilus*, *boulardii*), *Lactobacillus* (*bulgaricus*, *acidophilus*, *rhamnosus*, *lactis*, *reuteri*) и дрождите *Saccharomyces boulardii*. ПБ трябва да имат документирани благоприятни за здравето ефекти, съответстващи на характеристиките на щама, присъстващ в предлагания продукт [4]. Приемът на ПБ при НР е от полза за ускоряване на чревната колонизация и инхибиране на патогенните микроорганизми [73, 90, 209]. При НЖ относителното изобилие на *Bifidobacterium* при кърмени НР е по-слабо представено [22, 269, 301]. Добавеният *Bifidobacterium* може да увеличи честотата на изпражненията, да намали ентерохепаталната циркулация и чревното рН и да инхибира активността на ензима  $\beta$ -глюкуронидаза [90]. Изборът на ПБ при профилактика и лечение на НЖ е важен, като ефектите на ПБ се считат специфични за щама. Един от щамовете *L. reuteri* DSM 17938 е показал, че подобрява изпраждането на стомаха и червата при недоносени [140]. *Saccharomyces boulardii*, приложен при НЖ, може

да спомогне производство на полиамини, които подобряват чревната зрялост и функция [79, 244].

През последните години има редица научни съобщения за използване на ПБ към терапията на НЖ, като те се включват като допълваща такава към стандартното лечение с ФТ. Трудна е съпоставката между резултатите, които се споделят, тъй като се използват различни пробиотични щамове [119, 185, 267] или комбинация от няколко пробиотични щамове [20, 153, 173, 294]. В метаанализ Chen Z et al правят съпоставка на резултатите от приложение на пробиотици при лечение на НЖ [73], като заключават, че допълването на терапията с ПБ е ефективно и безопасно лечение за патологична НЖ.

По-малък брой са съобщенията за използване на ПБ с цел профилактика на НЖ (*табл. 1*), но за сметка на това се прилагат по-често препарати съдържащи един щам и съпоставката на търсения ефект би могла да бъде по-прецизна. Най-мощното проучване, в което използван ПБ, съдържащ *Bacillus Clausii*, приеман през първите три дни, е направено през 2017 от Chandrasekhar J et al в Индия при 1043 предимно доносни новородени. Резултатът, който описват, е намаляване на дела деца, на които е правена ФТ, и намаляване часовете ФТ в групата с приеман ПБ [68].

Suganthi V and Das AG през 2016 използват *Saccharomices boulardii* при доносни новородени (прием на първи и втори ден) [256], Demirel G et al. през 2013 използват същия щам при недоносни новородени (прием от раждането до изписването) за профилактика на НЖ [89]. Suganthi V and Das AG отчитат на 3-ти ден сигнификантна разлика в нивата на БР в групата НР приемали ПБ и по-малка необходимост от ФТ. В другото проучване авторите съобщават като резултат намаляване времетраенето на ФТ в групата с приеман ПБ. Mutlu M et al. публикуват резултати от две проучвания за профилактиране на НЖ, използвайки един и същи щам *Lactobacillus rhamnosus GG*. В първото проучване те включват само доносни НР, които приемат ПБ веднага след раждане до 10-ти ден. За периода на проследяване между контролната и групата с прием на ПБ се отчита сигнификантна разлика в средните нива на общия БР и увеличен брой дефекации [208]. Другото проучване обхваща само деца с изоимунизация на възраст при раждане от 35 до 42 г.с. [209]. ПБ се приема веднага след раждане до трети ден и се измерва серумен БР до 72-ри час. През първите 24 часа не се повлияват нивата на БР, ефект от добавянето на ПБ се проявява на 36-ти час от живота, като тогава се отчита разлика в нивата на БР с контролната група.

*Bifidobacterium quadruple* се използва с цел профилактика на НЖ в едно изследване в Китай от Zuo Z HD et al през 2015. Приемът на ПБ започва от 12-ти час. Авторите отчитат намаляване честотата на ХБ в групата с прилаган ПБ (13.76% в групата с прием на ПБ срещу 28.70% в контролната група) [301].

#### **6.4.4. Масажи**

Масажът като техника се използва широко в обгрижването на новородени деца. Той подобрява общото състояние, регулира съня, има позитивен ефект върху теловния прираст, растежа и развитието на нервната система. Масажът намалява стреса и създава позитивна емоционална връзка между новородено и родителите [169, 206, 217]. Освен това прилагането на масаж може да стимулира дефекацията и така да доведе до по-бърза елиминация на БР, предотвратявайки ентерохепаталната му циркулация. [83, 165]. При деца с прилаган масаж се отчита по-слабо повишаване на нивата на БР поради по-честите дефекации [237].

#### **6.4.5. Нови възможности**

Целенасоченото бързо разграждане на БР има за цел да попречи на развитието на начална билирубинова енцефалопатия. Провеждано е изследване върху мишки с ново нанолекарство (С-Mn 3 O 4 NP), което демонстрира *in vivo* ефект на намаляване на системното и невронно натоварване с билирубин, водещо до обратно развитие на билирубин индуцираната невротоксичност [17].



Табл. 1: Проучвания с използвани пробиотични щамове за профилактика на неонатална жълтеница.

<i>Автор</i>	<i>Брой пациенти Г.в. (г.с.) Разпределение на пациентите по групи*</i>	<i>Щам</i>	<i>Схема на ПБ профилактика</i>	<i>Резултат</i>
<i>Chandrasekhar J 2017 Индия</i>	<b>1043</b> 510 ПБ : 553 К	<b>Bacillus Clausii</b>	Прием през първите три дни	Редуцира необходимостта от ФТ и продължителността ѝ
<i>Suganthi V 2016 Индия</i>	<b>181</b> доносени 86 ПБ : 95 К	<b>Saccharomices boulardi</b>	Прием на първи и втори ден, измерване на БР на трети ден	На 3 <sup>ти</sup> ден сигнификантна разлика в нивата на БР, по-рядко изискващи ФТ
<i>Demirel G 2012 Турция</i>	<b>179</b> ≤32 г.с., ≤1.5 кг 81 ПБ : 98 К	<b>S. boulardii</b>	Прием от първи ден до изписването	Намалява продължителността на ФТ
<i>Zuo Z HD 2015 Китай</i>	<b>224</b> доносени 109 ПБ : 115 К	<b>Bifidobacterium quadruple</b>	Прием от 12-ти час до изписването	Намалява честотата на хипербилирубинемия
<i>Mutlu M 2018 Турция</i>	<b>150</b> ≥37÷<42 г.с. 75 ПБ : 75 К	<b>Lactobacillus rhamnosus GG</b>	От раждането до 10-ти ден; измерване на БР и броя дефекации на 1-ви, 3-ти, 5-ти, 10-ти ден	Сигнификантна разлика в средните нива на общия БР и увеличен брой дефекации
<i>Mutlu M 2020 Турция</i>	<b>60</b> 35÷42 г.с. 30 ПБ : 30 К	<b>Lactobacillus rhamnosus GG</b>	От раждането до трети ден при деца с изоимунизация; Измерване на серумен билирубин на 4-ти, 8-ми, 16-ти, 24-ти, 48-ми, 60-ти, 72-ри час	Не повлияват нивата на БР през първите 24 ч.; Ефект след 36-ти ч. от живота

\*ПБ – група с приложен пробиотик, К – контролна група

## 7. Пролонгирана неонатална жълтеница (ПрНЖ) и проследяване на НР с жълтеница.

Пролонгирана е тази НЖ, която продължава повече от 14 дни при доносени новородени [27; 178]. При ПрНЖ горно граничната стойност на транскутанния БР е  $\geq 85.5 \mu\text{mol/L}$  ( $\geq 5 \text{ mg/dL}$ ) след 28-ми ден от раждането [284]. По-голяма част от засегнатите деца имат доброкачествена неконюгирана ХБ [118]. Продължителната НКХБ може да бъде свързана с кърмене или с някои патологични състояния като хемолиза (поради Rh или АВ0 несъвместимост или дефицит на Г6ФД), вроден хипотиреоидизъм, инфекция на уринарния тракт [28, 181]. Честотата ѝ варира от 2 до 15% [19], въпреки че има съобщения и за по-висока честота в азиатската популация – 32% [284]. Важен момент при диагностицирането на ПрНЖ е отдиференцирането на индиректен от директен тип ХБ. Забавеното насочване на новородени с холестатичен тип пролонгиран иктер все още е значителен проблем. За да се насърчи ранната диагностика на холестазата, се препоръчва на всяко кърмаче с продължаваща след втора-трета седмица НЖ да се изследват ниво и фракции на серумен БР [205].

Анализирайки етиологичната структура на ПрНЖ (*табл. 2*) според проучвания в Египед – 1, Иран – 3, Нова Зеландия – 1, Великобритания – 2, Турция – 2, най-честата причина за индиректна пролонгирана ХБ е майчината кърма (23 до 84.5%), следвана от хемолиза (1 до 25.6%), инфекции на пикочни пътища – ИПП (1.7 до 29%), вроден хипотиреоидизъм (1.1 до 8%), Г6ФД недостатъчност (1.1 до 7%). Други етиологични фактори, които са описани, са: сепсис, кефалхематом, инфекции на дихателни пътища, хромозомни аномалии, сфероцитоза, адренална хеморагия, недохранване. Делът на неустановени причини за ПрНЖ варира от 4 до 28%.

За първи път жълтеницата на майчино мляко (ЖММ) е описана през 1963 г. от Agias et al. Авторите отбелязват, че някои кърмени бебета имат неконюгирана ХБ, която продължава и след третата седмица от живота [33]. ЖММ обикновено се проявява през първата или втората седмица от живота и спонтанно отзвучава дори без прекратяване на кърменето. В някои случаи тя може да продължи до 8-12 седмици [231]. НР с ЖММ често имат по-бавен спад на БР в сравнение с тенденцията на ХБ от други етиологични причини, което води до пролонгиране на иктера. ЖММ се характеризира с продължителна ХБ, достигайки максимално ниво на общия БР от 171 до 256  $\mu\text{mol/L}$  към 10-15-дневна възраст и бавно намалява до нормални стойности до края на 12-та седмица [231], а в някои случаи и по-късно [181]. Установена е значителна положителна корелация между нивата на БР и приема на кърма [61]. Честотата на ЖММ в САЩ е около 20-30% [184],

като около 2-4% от кърмените бебета имат нива на БР над 10 mg/dL през третата постнатална седмица [270]. Проучвания в страни като Турция и Тайван установяват, че 20-28% от новородените са имали ЖММ на четири седмична възраст [189].

Няколко съставки в майчината кърма се свързват с етиологията на ЖММ: прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\beta$ -диол (P-3 $\alpha$ , 20 $\beta$ -D), интерлевкин IL1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ),  $\beta$ -глюкуронидаза, епидермален растежен фактор (EGF) и алфа-фетопротеин ( $\alpha$ FP) [251].

Счита се, че наличието на P-3 $\alpha$ , 20 $\beta$ -D инхибира конюгацията на БР, което от своя страна възпрепятства екскрецията му.

Бета глюкуронидазата деконюгира БР в чревата, което води до повишена реабсорбция в серума вместо екскреция [227]. Активността на  $\beta$ -глюкуронидазата в адаптираното мляко е пренебрежимо малка, но е значителна в кърмата. Поради слабото заселване с чревна флора при НР в сравнение с възрастните се задържа по-висока концентрация на БР в чревния тракт, което в комбинация с повишеното ниво на  $\beta$ -глюкуронидаза засилва ентеро-хепаталния му кръговрат [62].

IL1 $\beta$  има холестатичен ефект, което води до ХБ [251].

EGF е в по-високи концентрации в майчиното мляко. Той засилва чревната резорбция на БР и намалява чревната подвижност в неонаталния период, което води до повишени нива на НКБР [231].

Серумът на кърмачетата с ЖММ често има повишени нива на  $\alpha$ FP. Причината за това не е установена напълно, но  $\alpha$ FP участва в транспорта на БР и полиненаситени мастни киселини, а майчиното мляко е изключително богато на последните [186].

Дефекти на гена на билирубин уридин дифосфат-глюкуронозилтрансфераза A1 са основната причина за продължителната неконюгирана ХБ, свързана с кърмата, според проучване на японски автори, като мутациите, които откриват при деца с ПрНЖ, са идентични с тези, открити при пациенти със синдром на Gilbert [188].

Значителната загуба на тегло се счита за рисков фактор за ХБ през първата седмица от живота. Неубедителното наддаване на тегло след първата седмица се свързва със забавена евакуация на БР и респективно задържане на ХБ [71]. Основната причина за това е намален калориен прием и лош тегловен прираст. Неадекватното наддаване на тегло е рисков фактор за тежка продължителна неонатална неконюгирана ХБ [279].

Табл. 2: Етиологична структура на пролонгирана неонатална жълтеница

Автор	Брой	Етиологична структура						
		директен иктер	майчина кърма	хемолiza	ИПП	вроден хипотиреоидизъм	Г6ФД	неустановени/ други причини
<i>Tawfeek et al (2020), Egypt</i>	55	15%	32.7%	25.6%	20%			
<i>Kazem et al (2015), Iran</i>	100		70%	5%	14%	6%	5%	
<i>Hannam (2000), UK</i>	154	0.6%			1.3%		1.9%	0.6% - хепатобластом 0.6% - тризомия 9 0.6% - недохранване
<i>Andre &amp; Day (2016), New Zealand</i>	176	1.1%				3.4%	1.1%	2.8% - кефалхематом 2.8% - ИГДП 0.6% - недохранване 2.3% - врод. инфекции и сепсис
<i>Banakar &amp; Subbarayan (2008), UK</i>	60	1.7%	23%	5%	1.7%		3.3%	28% - неизвестна
<i>Hazlienor et al (2019), Malaysia</i>	291	1.7%	84.5%		3.8%	3.5%		3.8% - сепсис 6.5% - неизвестна
<i>Aygün et al (2020), Turkey</i>	90		73.3%	13.3%	8.9%	1.1%	1.1%	1.1% - сфероцитоза 1.1% - кефалхематом 1.1% - адренална хеморагия
<i>Çetinkaya et al (2008), Turkey</i>	154		53%	10%	29%	8%		
<i>Najati et al (2010), Iran</i>	100		75%	1%	7%	4%	7%	1% - сепсис 1% - тризомия 21 4% - неизвестна
<i>Sabzehei et al (2015), Iran</i>	100		70%	5%	14%	6%	5%	

Продължителна НКХБ възниква при новородени с хипотиреоидизъм. Тя се дължи на забавена матурация или ниска активност на УДФГТ [283]. Липсата на хормони на щитовидната жлеза може да доведе до намалена чернодробна концентрация на УДФГК, която е по принцип по-ниска при новородените поради намалена активност на УДФГД. Липсата на хормони на щитовидната жлеза също може да е отговорна за забавяне на усвояването на БР поради промени в матурацията на лигандините [24]. Освен това при деца с вроден хипотиреоидизъм могат да бъдат регистрирани завишени нива на трансаминази, независимо че няма чернодробното засягане. Въпреки че черният дроб е преобладаващ

източник на трансаминази, има и други източници на ASAT (сърдечни и скелетни мускули, бъбреци, мозък, панкреас, бели дробове и еритроцити) и ALAT (скелетни мускули и бъбреци). Миопатиите са свързани с повишени нива на ASAT / ALAT, които могат да предшестват клиничните изяви на миопатия до няколко седмици. Дефицитът на тироксин е свързан с миопатия, включваща скелетния и сърдечния мускул. Следователно, повишените нива на ASAT и ALAT, наблюдавани при НР с хипотиреоидизъм, се дължат на свързаната с него миопатия [187].

Инфекциите на пикочни пътища (ИПП) при НР се споменават като една от най-честите причини за ПрНЖ, въпреки че има противоречиви съобщения. Клиничните прояви на ИПП при НР могат да са специфични (полиурия или олигурия, урина с неприятна миризма и промяна в цвета) и неспецифични, които варират от тежко общо септично състояние до несвързани с отделителна система симптоми, например неадекватен тегловен прираст, повръщане, диария, неустойчива телесна температура, раздразнителност, летаргия, жълтеница. Според насоките на Американската академия по педиатрия лабораторните изследвания при наличие на НЖ и установени повишени нива на БР трябва да включват и анализ на урината и урокултура [18, 28]. Резултатите от проучвания за връзка между ИПП и ПрНЖ са разнопосочни, тъй като отправната точка на интерпретиране на състоянието на новородените е различна – от търсене на подлежаща патология при асимптомни новородени с ПрНЖ до фебрилни и интоксикирани новородени с изява на ПрНЖ. В първия случай се отнася за безсимптомна ИПП, докато при последния се касае за тежка инфекция. Chowdhury T et al [76] от 319 изследвани с ПрНЖ намират само едно дете с инфекция на уринарния тракт с изолирана микробна флора в сигнификантно количество и необходимост от антибиотично лечение, което е имало и едностранна пиелектазия. В резултати на Hannam S et al [127], получени при наблюдавани и изследвани 154 доносени новородени с ПрНЖ, само едно дете е с уринарна инфекция и доказан впоследствие везико-уретерален рефлукс. Afzal N et al съобщават за 5 новородени с ХБ и клинична изява на инфекция след първата седмица, при които се доказва ИПП [18]. Pashapour N et al изследват 100 новородени на възраст над 2 седмици с ПрНЖ и при 6 от тях се регистрират ИПП, като три от тях са с вродени аномалии на отделителната система [225]. В друго проучване се обобщават 187 случая на асимптомни новородени с ПрНЖ, при които се установяват ИПП в 7.5%. Владимиров А. и съавт. съобщават за клиничен случай на хоспитализация по повод ПрНЖ и фебрилитет при 15-дневно дете. По време на клиничното наб-

людение и лечение се обективизират задни уретрални клапи, вторичен псевдохипоалдостеронизъм, уроинфекция и бъбречна недостатъчност [1]. Ето защо скрининг за ИПП трябва да се провежда при НР с ПрНЖ без клинична изява на инфекция [115].

Прогнозата на ПрНЖ е добра в повече от 90% от случаите, като това зависи от навременното диагностициране и подлежащата патология [195]. Почти всички деца с ПрНЖ се възстановяват без компликации до възраст 8 седмици [126]. В развитите страни с разработени алгоритми за ранно откриване и лечение на НЖ и проследяване след напускане на болница се постигна намаляване на потенциално тежките невротоксични форми на тежка НЖ [141]. В страни с ограничени ресурси обаче НЖ продължава да бъде сред основните причини за неонатална смъртност и заболяемост. Регистрират се както форми на остра билирубинова енцефалопатия (ОБЕ), така и късни усложнения като керниктер, слухова невропатия и хориоатетоидна церебрална парализа [249].

През 1999 г. е разработен алгоритъм за оценяване на неврологичната дисфункция, предизвикана от хирепбилирубинемия (BIND – Bilirubin-induced neurologic dysfunction), като се оценяват с 1, 2 или 3 точки психичното състояние на новороденото, мускулния тонус и плач, за да се посочи леко, умерено или тежко отклонение [143] (табл. 3, показатели от 1 до 3). По-високите резултати насочват към остра невротоксичност, свързана с екстремна ХБ. Максималната оценка е 9. BIND резултат  $\geq 4$  може да бъде полезен за системен подход при оценка на състоянието на НР, приети повторно поради екстремна ХБ [126]. Простотата на системата за оценяване BIND, подобна на оценката на Argar, я прави лесен инструмент за клинична диагностика на ОБЕ в места с ограничени ресурси. [234]

Radmacher PG et al модифицират схемата за оценка на BIND-M (A modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction) (табл.3, показател 4) като добавят четвърти показател – промяна в погледа [234]. Така максималният брой точки става 12. Резултат от 1 до 4 е показателен за лека ОБЕ, която обикновено се счита за обратима, ако се лекува своевременно и агресивно. Междиен резултат (5-6) е показател за умерена ОБЕ, която може да бъде обратима при спешно и бързо намаляване на нивата на билирубина. Резултат 7 и по-висок показва тежка и много тежка ОБЕ, вероятно представляваща необратимо мозъчно увреждане при повечето новородени. Същите автори прилагат схемата в проучване при 198 деца с НЖ и считат, че използването и е надеждно за идентифициране на новородени с клинична диагноза ОБЕ с приемлива чувствителност и специфичност.

Табл. 3: BIND-M оценка на състояние на новородено с НЖ

Показател	Степени	Оценка
1. Психично състояние	нормално	0
	сънливо, но реагира; леко нарушено хранене	1
	летаргия или повишена раздразнителност, вял или силно изразен сукателен рефлекс	2
	прекома; апнея; липса на сукателен/гълтателен рефлекс; гърчове; кома	3
2. Мускулен тонус	нормален	0
	лека до умерена хипотония	1
	лека до умерена хипертония, редуваща се с хипотония; кръстосване или „ножица“ на ръцете или краката, но без гърчове на ръце и крака и без тризмус	2
	опистотонус, ретроколис – стереотипни движения или потрепвания на крайниците	3
3. Плач	нормален	0
	писклив при стимул / събуждане	1
	писклив, трудно за утешаване дете	2
	неутешим плач / слаб или липсващ плач	3
4. Промяна в погледа	нормален	0
	заязващо слънце; парализа при поглеждане нагоре	3

Оценка на нервно-психическото развитие при деца в Република България се осъществява чрез изчисляване на коефициент на развитие (КоР) според „Методика за изследване на интелектуалното развитие от раждането до 3 годишна възраст“ на Манова-Томова съгласно Наредба № 2/04.02.2003 г. за организация и провеждане на профилактични прегледи при лица от 0 до 18 години и диспансерно наблюдение на задължително здравноосигурени лица [8]. Използват се четири показателя: моторика, сензорна дейност, емоционално-социално развитие и развитие на говора. Според нея се изчислява КоР по следната формула:  $КоР = ПВ.100/КВ$ , където ПВ е психична възраст, КВ е календарна възраст. Оценката на нервно-психическото развитие се определя чрез КоР както следва (табл. 4):

Табл. 4. Интерпретация на КОР

<i>Оценка на нервно- психическото развитие</i>	<i>Много високо</i>	<i>Високо</i>	<i>Нормално</i>	<i>Слабо</i>
<i>КОР</i>	<b>Над 120</b>	<b>111-120</b>	<b>86-110</b>	<b>Под 85</b>

Съществува риск от развитие на хронична билирубинова енцефалопатия при кърмачета, които са били с клиника на напреднала ОБЕ в неонаталния период [98], но какви са дългосрочни последици при НР, които нямат симптоми или само ранната ОБЕ – няма ясно становище [100, 213, 271, 287]. Общото развитие и коефициентът на интелигентност на децата изглеждат незасегнати [102]. Здрави НР с екстремна ХБ и без симптоми или само ранна ОБЕ нямат или имат минимален риск от дългосрочни последствия и не са открити доказателства за повишен риск от дефицити в двигателното развитие, изпълнителни умения или слуха [271, 272].

Проучванията показват, че ХБ на НР може да бъде свързана с по-късно нарушени изпълнителни умения, по-специално разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност или разстройство от аутистичния спектър. Тези нарушения се появяват за първи път в училищна възраст, много дълго след спиране на рутинното проследяване на НР. В продължително проучване във Финландия при 128 пациенти, преживяли хипербилирубинемия и проследени до 30-годишна възраст, се обобщава, че 45% от децата, които са имали тежка жълтеница, са имали когнитивни аномалии в детството и тези проблеми продължават в зряла възраст. Това са проблеми с четене, писане, математически операции. Наблюдаваните хиперактивност или импулсивност и невнимание са по-чести в училищна възраст, но не и в зряла възраст. Групата наблюдавани са показали по-ниски резултати в параметрите, които отразяват удовлетворението от живота, по-малко контролиран прием на алкохол, но не и повишена злоупотреба с наркотични вещества [138].

При децата преживяли ПрНЖ се описват проблеми и от страна на храносмилателната система. През първите три години това са проблеми, свързани с функционални нарушения на храносмилателната система (оригвания, повръщания, метеоризъм, нередовни изхождания), в периода 4-6 години – нарушения в храносмилането (промени във вида на изхожданията, запек, метеоризъм), а при 7-18-годишните – болков синдром по типа на гастродуоденит [11].

Днес ни делят около сто години от описването на еритробластозата и малко повече от шестдесет години от началото на приложението на фототерапията като метод на лечение на НЖ. Въпреки големия напредък в изучаване на етиологичните фактори и



предлагане на нови стратегии за лечение на жълтеницата в периода на новороденото, и днес тя продължава да заема сериозен дял от заболяемостта и смъртността при НР в Азия и Африка. Необходимо е търсене на нови възможности за повлияване хода на ХБ при НР, защото не всичко е изучено по отношение на пролонгираните форми на ХБ върху развитието на НР.

В България здравите новородени по стандарт прекарват под наблюдение в неонатологично звено първите 72 ч. след раждане. През този период се откриват ранните форми на неонатална жълтеница, но не може да се направи ефективно наблюдение върху еволюцията на иктера за краткия болничен престой. В доболничната помощ наблюдението над новородените не е свързано с ежедневен домашен патронаж, то се извършва чрез ежемесечна оценка на нервно-психическото и физическото развитие от общопрактикуващи лекари. Така еволюцията на неонаталната жълтеница остава ненаблюдавана изцяло. В болнични заведения се насочват за диагностично уточняване и лечение само децата с надреферентни за съответния постнатален ден стойности на билирубина. Проучване върху честотата и динамиката на неонаталната жълтеница в България не е извършвано. Няма данни какъв дял от новородените имат пролонгирана неонатална жълтеница и до кога най-често продължава тя. Това наложи изследванията в тази насока.

От друга страна, изучаване на пре-, интра- и постнаталните фактори като предпоставка за по-тежка хипербилирубинемия, би ни дало възможност да насочим нашите усилия към намаляване на честотата на някои патологични състояния през бременността, намаляване на рисковите фактори при раждане и през ранния неонатален период, способстващи за изява на по-тежък иктер при НР.

Профилактиката е най-добрият начин да се предпази едно новородено от тежки и необратими усложнения от хипербилирубинемия. В този смисъл търсенето на нови профилактични възможности в лицето на приложение на пробиотици, би могло да подпомогне по-бързата инволюция на неонаталната жълтеница. Ето защо насочихме нашите наблюдения в тази област.



### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**Цел:** Да се проучи при доносени новородени честотата, етиологията и динамиката на НЖ, дължаща се на индиректна хипербилирубинемия, да се оцени ефектът от профилактичното приложение на пробиотични щамове върху еволюцията ѝ и да се проследи влиянието на ПрНЖ върху нервно-психическо развитие до 6-месечна възраст.

#### **Задачи:**

1. Да се установи честотата и етиологичната структура на ПаНЖ и ПрНЖ при доносени новородени.

2. Да се проучи влиянието на определени демографски и перинатални фактори върху изявата ПаНЖ и ПрНЖ при доносени новородени:

2.1. Майчини фактори:

2.1.1. Демографски показатели на майката:

2.1.1.1. Възраст

2.1.1.2. Местоживееене

2.1.1.3. Образование

2.1.1.4. Семейно положение

2.1.2. Патология на бременността:

2.1.2.1. Заплашващо преждевременно раждане

2.1.2.2. Наднормено тегло през бременността

2.1.2.3. Прееклампсия

2.1.2.4. Патология на щитовидна жлеза

2.1.2.5. Тромбофилия

2.1.2.6. Анемия на бременността

2.1.2.7. Възпалителни заболявания през бременността

2.1.2.8. Диабет на бременната

2.2. Фактори, свързани с раждането:

2.2.1. Механизъм на раждане

2.2.2. Сезон на раждане

2.3. Неонатални фактори:

2.3.1. Анамнеза за НЖ при предишни братя и/или сестри

2.3.2. Пол

2.3.3. Гестационна възраст

2.3.4. Тегло при раждане

2.3.5. Начин на хранене

2.3.6. Оценка по Апгар.

3. Да се проследи динамиката на общия БР при доносени новородени до достигане на референтни граници с цел изработване на номограма.

4. Да се изследва влиянието на профилактично приложени пробиотици върху честотата и протичането на НЖ.

5. Да се проследи нервно-психическото развитие, тегловната крива и нивата на хемоглобина на новородени деца с ПрНЖ до навършване на шест месечна възраст.

### **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

#### **Материал**

##### **1. Място на провеждане**

Настоящото проучване е проведено от м. Януари, 2017 г. до м. Ноември, 2020 г. в Отделение Неонатология при УМБАЛ „Медика Русе“ ООД.

##### **2. Финансиране на проучването**

Настоящото проучване няма специално финансиране.

##### **3. Етични аспекти на проучването**

Моделът на проучване е получил одобрение от Комисията по етика към МУ-Плевен и УМБАЛ „Медика Русе“ ООД. Личните данни на пациентите и резултатите от изследванията бяха съхранявани, обработени и представени в съответствие със Закона за защита на личните данни.

##### **4. Дизайн на проучването**

Проучването е амбиспективно (две години ретро- и две години проспективно) и контролирано. Наблюдението е проведено от м. Януари, 2017 г. до м. Ноември, 2020 г. в Отделение Неонатология при УМБАЛ „Медика Русе“ ООД. Обхванати са доносени НР, преживели неонаталния период.

Включени са доносени новородени, които отговарят на определение за такива според Международна класификация на болестите и проблемите свързани със здравето 10-та ревизия – родени при срок на бременността от 37 пълни седмици до по-малко от 42 пълни седмици (259 до 293 дни) [306]

Обхванати са първоначално 919 НР, от тях 65 са с тегло под 2500 грама и/или възраст под 37 г.с. Процесът на подбор на пациентите е отразен на Фиг. 1.1. На Таблица 6 са представени критериите за включване на пациентите. Отпаднали от наблюдението са общо 288 НР, от които 2 деца са екзитирали през късния неонатален период, 2 деца са били с необходимост от спешна хирургична интервенция, едно е с хромозомна аберация и 283 НР с непълен обем информация. Останалите 566 НР са включени в настоящето проучване.

Табл. 6. Критерии за подбор на участници в проучването

<b>Критерии за включване :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гестационна възраст при раждане <math>\geq 37</math> г.с. и тегло при раждане <math>\geq 2500</math> г</li> <li>• Проследяване на НР до 30-ти постнатален ден или до инволюция на неонаталния иктер</li> </ul>
<b>Критерии за изключване :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимост от оперативно лечение по време на периода на проследяване</li> <li>• Екзитус леталис през неонаталния период</li> <li>• Вродени хромозомни болести и грешки на обмяната</li> <li>• Гестационна възраст при раждане <math>&lt; 37</math> г.с. и/или тегло при раждане <math>&lt; 2500</math> г</li> <li>• Смесено хранене на новороденото</li> <li>• Непълни данни за периода на проследяване на пациента</li> </ul>

**Групиране на пациентите според:**

- 1) Вида на НЖ:
  - ✓ Физиологична НЖ (ФНЖ)
  - ✓ Патологична (ПаНЖ)
  - ✓ Пролонгирана (ПрНЖ)
  - ✓ Без НЖ
- 2) Механизъм на раждане:
  - ✓ PN (partus normalis)
  - ✓ SC (Sectio Caesarea)
- 3) Начин на хранене
  - ✓ изключително кърмени
  - ✓ хранени с формула за доносени
- 4) Пол
  - ✓ момчета
  - ✓ момичета
- 5) Тегло при раждане
  - ✓  $< 3000$  г
  - ✓ 3001-4000 г
  - ✓  $\geq 4001$  г
- 6) Гестационна възраст при раждане
  - ✓  $37^{+0}-37^{+6}$  г.с.
  - ✓  $38^{+0}-38^{+6}$  г.с.
  - ✓  $39^{+0}-39^{+6}$  г.с.
  - ✓  $40^{+0}-40^{+6}$  г.с.
  - ✓  $41^{+0}-41^{+6}$  г.с.

## Методи

### *1. Документални методи*

Данните на пациентите (анамнестични, клинични, лабораторни, антропометрични) са въведени в специално изработена унифицирана карта на пациента №1 и №2 (Приложение №1 и Приложение №2), в които се съдържа информация за:

- ✓ новородено: пол, гестационна възраст, сезон на раждане, тегло при раждане, кръвна група;
- ✓ майка: възраст, местоживееене, образование, семейно положение, кръвна група, анамнеза на живота и бременността;
- ✓ раждане: механизъм, индикации за оперативно раждане, оценка по Апгар;
- ✓ диаграма за нива на билирубин;
- ✓ допълнителни лабораторни изследвания, провеждани на НР;
- ✓ клинични наблюдения и провеждана терапия на НР;
- ✓ начин на хранене;
- ✓ проследяване на НР след изписване;
- ✓ продължителност на наблюдението;
- ✓ изход и окончателна диагноза;
- ✓ оценка на нервно-психическото развитие до 6-месечна възраст;
- ✓ антропометрични данни до 6-месечна възраст.

### *2. Диагностични методи*

#### *2.1. Клинични методи*

Анамнеза на бременността и раждането – данните са получени от анамнезата, снета от майката при постъпване за раждане, както и съпътстващата я документация: епикризи и амбулаторни листи, лабораторни и образни изследвания в подкрепа на анамнеза на бременността. Включени показатели са: поредност на бременност и раждане, неонатална жълтеница при по-големи братя/сестри на новороденото, професия, местоживееене, семейно положение на майката, съпътстващи заболявания преди и по време на бременността, механизъм на настоящо раждане, сезон на раждане.

Физикален статус на новороденото – ръст и тегло при раждане и проследяване на ръст и тегло до 6-месечна възраст; визуална оценка на неонаталната жълтеница по схема на Крамер, оценка на нервно-психическото развитие с коефициент на развитие (КоР) според „Методика за изследване на интелектуалното развитие от раждането до 3-

годишна възраст“ на Манова-Томова и BIND-M (Modified bilirubin induced neurologic dysfunction score).

Схема на Kramer за визуална оценка на жълтеницата е ориентиран метод за оценка на степента на изява на НЖ. При проява на иктер на лицето БР е около 100  $\mu\text{mol/L}$  – това е зона 1. За всяка следваща зона при цефалокаудално разпространение се прибавят по 50  $\mu\text{mol/L}$ . Обособените зони са: Зона 2 – гърди (100  $\mu\text{mol/L}$ ), Зона 3 – корем (150  $\mu\text{mol/L}$ ), Зона 4 – горни и долни крайници (200  $\mu\text{mol/L}$ ), Зона 5 – длани и стъпала (250  $\mu\text{mol/L}$ ). При иктер, разпространен в зона 3 и по-надолу, е проведено и транскутанно измерване на БР и при установена наднормена стойност се изследват серумни нива на БР с фракции.

Коефициентът на развитие включва показателите моторика, сензорна дейност, емоционално-социално развитие и развитие на говора. За оценката е използвана таблица от Приложение №2. Данните са снети от родителите по време на амбулаторно проследяване ежемесечно от 1-ви до 6-ти месец. Изпълнението на един показател има стойност единица. КоР е изчисляван по следната формула:  $\text{КоР} = \text{ПВ/КВ} * 100$ , където ПВ е установена психична възраст, КВ е календарна възраст. Стойностите на КоР се интерпретирани както следва: над 120 – много изпреварващо психично развитие, 110-119 – изпреварващо; 90-109 – нормално; 80-89 – изоставащо; 70-79 – гранично (Табл. 4).

Коефициент BIND-M оценява влиянието на билирубинемията върху неврологичния статус на новороденото. В изчислението му са включени параметрите: психично състояние, мускулен тонус, плач и промяна в погледа. BIND-M е изчислен при профилактичен преглед към 14-ти постнатален ден или при снемане на актуален статус в деня на рехоспитализация, ако се е наложило лечение на ПрНЖ (Табл. 3). Всеки показател получава оценка от 0 до 3 точки, които се сумират. Интерпретацията на резултатите е следната: 1-4 – лека остра билирубинова енцефалопатия, 5-6 – умерена,  $\geq 7$  – тежка и много тежка такава.

Гестационната възраст е определяна по аменореята на майката и по морфологични критерии – New Ballard Score [302].

New Ballard Score е метод за определяне на гестационната възраст чрез физически и неврологични критерии. Нервно-мускулните критерии включват: поза, квадратен прозорец, обратна флексия на ръката, подколениен ъгъл, симптом за шалчето, симптом пета до ухо. Физическите критерии, които влизат в оценката, са: прозрачност на кожата, разпространение на лануго, набразденост на плантарна повърхност, развитие на



мамили, ушен хрущял и очни цепки, развитие на гениталии. Всеки от горните критерии се оценява от 0 до 5. Получените резултати се сумират. След това се сравняват с номограмата, съставена от D-r Jeanne L Ballard за изчисление на гестационната възраст.

Оценка по Apgar – метод за оценка на състоянието на НР след раждане, който включва 5 показателя – мускулен тонус, сърдечна честота, реактивност, цвят на кожата, дишане. Всеки от тях се оценява от 0 до 2 точки, след това точките се сумират. Данните се отчитат на първата и петата минута от раждането. Според МКБ – 10-та ревизия на първата минута оценка 7-10 показва нормална адаптация, 4-6 отговаря на умерена асфиксия, а 3 или по-малко – тежка асфиксия [303, 304].

## ***2.2. Лабораторни методи***

Всички изследвания на хемо- и уринни показатели са осъществени в Клинична лаборатория при УМБАЛ „Медика Русе“ ООД – пълна кръвна картина (ПКК), общ и директен билирубин, чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ), серумно желязо, уринен анализ чрез автоматични анализатори както следва:

- ПКК – Хематологичен анализатор BC-5800, Mindray, Китай;
- Кръвна захар – Глюкоанализатор BIOSEN C line, EKF Diagnostic, Англия;
- Общ билирубин, Директен билирубин, Серумно желязо – Центрофуга MPW-223, Германия и Автоматичен биохимичен анализатор BA 400, BioSystems, Испания;
- Уринен анализ – Уринен анализатор DURU H 500 Cr

Референтните стойности на проследяваните хемо- и уринни показатели на лабораторията са отразени в Табл. 7.

Табл. 7. Референтни стойности на проследяваните параметри за Клинична лаборатория към УМБАЛ „Медика Русе“ ООД

№	Показател	Референтни стойности	Мерни единици
1	<b>ПКК (за новородено):</b>		
	Левкоцити (WBC)	9.0-34.0	10 <sup>9</sup> /L
	Еритроцити (RBC)	4.5-7.0	10 <sup>12</sup> /L
	Хемоглобин (HGB)	140-250	g/L
	Хематокрит (HCT)	0.45-0.65	l/l
	Тромбоцити (PLT)	140-440	10 <sup>9</sup> /L
	<b>ПКК (за 6-месечна възраст):</b>		
	Левкоцити (WBC)	4.5-13.5	10 <sup>9</sup> /L
	Еритроцити (RBC)	3.8-5.3	10 <sup>12</sup> /L
	Хемоглобин (HGB)	110-150	g/L
Хематокрит (HCT)	0.33-0.41	l/l	
Тромбоцити (PLT)	140-440	10 <sup>9</sup> /L	
2	<b>Билирубин:</b>		µmol/L
	Общ билирубин	1-ви ден – до 80 2-ри ден – до 130 3-ти ден – до 165 4-ти ден – до 200 5-8-ми ден – до 200 9-10-ти ден – до 165 28-ми ден – до 80	
	Директен билирубин	Новородени 0-7.6 28-ми ден 0.1-3.4	
3	Серумно желязо	9-28	µmol/L
4	Уринен анализ – тест лента		
	Специфично тегло	1.010-1.030	
	pH	5-7	
	Белтък	Отрицателен	
	Глюкоза	Отрицателен	
	Билирубин	Отрицателен	
	Уробилиноген	Неувеличен	
	Кетотела	Отрицателен	
	Кръв	Отрицателен	
Седимент от урина	До 5 WBC и 5 RBC / поле		

### 1.3. Инструментали методи

- Транскутанна билирубинометрия – БР е измерван в µmol/L на челото на НР чрез транскутанна билирубинометрия с билирубинометър KJ-8000. Първото измерване е около 12-ти час след раждане, след това ежедневно се извършва до напускане на

отделението на НР, след което между 12-ти и 14-ти ден и 28-ми и 30-ти ден. Ако са установени транскутанни нива на БР над референтните стойности за съответния ден, те са потвърждавани чрез изследване на серумни нива на БР с фракции. При пролонгиране на НЖ е продължено с проследяването до достигане на физиологични стойности на БР. Билирубинометърът се поставя на челото на НР, като се избягвани зони на насиняване или вродени кожни изменения. Правени са по три измервания и е записвана средната стойност. Преди всяко ново измерване апаратът е калибриран. Ако НР е било на фототерапия, билирубинометрията е осъществявана около 12 часа след края на процедурата, също на челото. За оценка на необходимостта от терапия при установена НЖ използвахме номограма за лечение на хипербилирубинемия чрез фототерапия на Американската Академия по Педиатрия, тъй като за България няма приета такава [1]. Като горно гранична стойност при ПрНЖ на транскутанен БР се маркира такава над 171  $\mu\text{mol/L}$  (10 mg/dL) на 14-ти ден и 85.5  $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 5$  mg/dL) след 28-ми ден от раждането.

- За верифициране на транскутанната билирубинометрия сравнихме серумни нива на общия БР и транскутанни нива на измерения БР при общо 262 проби, от които 176 взети преди фототерапия или без да е провеждана такава и 86 взети след 12-ти час след фототерапия. Степента на корелация между серумните и транскутанните нива на общия БР е сигнификантна, като коефициентът на корелация на Pearson от 1-ви до 4-ти ден преди фототерапия е съответно 0.435, 0.954, 0.859 и 0.790, а след ФТ от 2-ри до 5-ти ден е съответно 0.787, 0.832, 0.702 и 0.820 (Табл. 8).

- Антропометрия – измерване ръст и тегло. Използвани са ръстомер Seca 207 и електронна везна Seca 384.

- Ехографско изследване – ехографският преглед на коремни органи е осъществен с апарат Chsison Q9.

Табл. 8. Сравняване серумните и транскутанните нива на общия билирубин преди и след ФТ ( $\mu\text{mol/L}$ )

	Ден	Проба	Брой	Билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ )	Pearson Correlation	P
<b>Преди ФТ</b>	<b>1</b>	<b>с*</b>	<b>84</b>	<b>115.1±23.7</b>	<b>0.435</b>	<b>&lt;0.001</b>
		<b>тк*</b>	<b>84</b>	<b>118.7±22.5</b>		
	<b>2</b>	<b>с</b>	<b>48</b>	<b>157.1±37.0</b>	<b>0.954</b>	<b>&lt;0.001</b>
		<b>тк</b>	<b>48</b>	<b>163.3±40.8</b>		
	<b>3</b>	<b>с</b>	<b>34</b>	<b>177.9±27.4</b>	<b>0.859</b>	<b>&lt;0.001</b>
		<b>тк</b>	<b>34</b>	<b>180.0±25.5</b>		
	<b>4</b>	<b>с</b>	<b>8</b>	<b>201.8±21.4</b>	<b>0.790</b>	<b>0.020</b>
		<b>тк</b>	<b>8</b>	<b>189.0±23.3</b>		
		<b>общо</b>	<b>176</b>			
<b>След ФТ</b>	<b>2</b>	<b>с</b>	<b>18</b>	<b>167.7±20.9</b>	<b>0.787</b>	<b>&lt;0.001</b>
		<b>тк</b>	<b>18</b>	<b>164.8±25.2</b>		
	<b>3</b>	<b>с</b>	<b>29</b>	<b>189.8±40.7</b>	<b>0.832</b>	<b>&lt;0.001</b>
		<b>тк</b>	<b>29</b>	<b>196.8±34.3</b>		
	<b>4</b>	<b>с</b>	<b>27</b>	<b>191.9±33.8</b>	<b>0.702</b>	<b>&lt;0.001</b>
		<b>тк</b>	<b>27</b>	<b>181.3±19.9</b>		
	<b>5</b>	<b>с</b>	<b>12</b>	<b>192.2±30.9</b>	<b>0.820</b>	<b>0.001</b>
		<b>тк</b>	<b>12</b>	<b>179.3±23.9</b>		
		<b>общо</b>	<b>86</b>			
<b>Общо проби</b>			<b>262</b>			

\*с – серумно ниво на общ билирубин; \*тк – транскутанно ниво на общ билирубин

## 2. Профилактични методи

- Приложение на пробиотици

С цел профилактика на НЖ към хранене със стандартна формула за новородени добавихме пробиотик. Първи прием на ПБ се прилага до 12-ти час след раждане при установено ентéralно хранене и спонтанна дефекация на НР. Приложението и дозиранието на препарата е според инструкцията на производителя. Продължава се след това с ежедневна еднократна доза.

Изборът ни на ПБ се основава на няколко изисквания:

- ✓ Да се приема лесно, количеството на дозата и начина на апликация да е подходящ за новородени. Ето защо се спряхме на капковата форма, тъй като обемът е малък и лесно приложим. Другият начин на прием, който е лесен и подходящ, е фабрично добавен пробиотичен шам към формулата за хранене на новородени.
- ✓ Да съдържа един пробиотичен шам бактерии, за да се сравнява обективно ефекта. Да не съдържа други добавки (пребиотици, постбиотици, вит. Д).

- ✓ Пробиотичният щам да е препоръчан от производителя като подходящ за новородени и съответно да има доза за новородени.
- ✓ Видът на бактерията, който се приема, да е съобразен с нормалното заселване на стомашно-чревния тракт на новороденото с бактериална флора.
- ✓ Препаратът, съдържащ ПБ, да е достъпен в България.

Пациентите, на които прилагаме ПБ, бяха разделени според режима на хранене и вида на приемания пробиотичен щам в следните групи:

Група А – 24 НР хранени със стандартна формула (СФ) за НР и прием на *Lactobacillus rhamnosus* през първите 5 дни в доза 6 капки перорално, съдържащи  $6 \times 10^9$  GFU;

Група В – 16 НР, хранени със СФ и прием на *Lactobacillus reuteri* през първите 5 постнатални дни в доза 5 капки перорално, съдържащи  $100 \times 10^6$  CFU;

Група С – 18 НР, хранени със СФ и прием на *Bifidobacterium animalis* през първите 5 дни в доза 6 капки пер ос, съдържащи  $1 \times 10^9$  CFU;

Група D – 16 НР, хранени със СФ и добавен прием на *Lactobacillus rhamnosus* през първите 30 дни в доза 6 капки перорално, съдържащи  $6 \times 10^9$  GFU;

Група Е – 31 НР, хранени с формула за НР, фабрично обогатена с *Lactobacillus reuteri* през първите 30 дни, съдържаща около  $115 \times 10^6$  CFU / 100 mL;

Група F – 17 НР, хранени със СФ и добавен прием на *Bifidobacterium animalis* през първите 30 дни в доза 6 капки пер ос, съдържащи  $1 \times 10^9$  CFU;

Група G – 193 НР, приемали за храна СФ, без добавен ПБ през първите 30 дни.

Стандартна формула е заместител на майчиното мляко, специално произведен, за да задоволи сам по себе си хранителния нуждите на бебетата през първите месеци от живота до въвеждането на подходящо допълване хранене [305].

## **2. Терапевтични методи**

- Фотерапия – извършена с лампа за интензивно лечение със синя LED светлина BC 250 000 с възможност за 360-градусово облъчване и равномерно разпределение на светлината по цялото тяло на НР. Детето се поставя разсъблечено върху матрака на лампата, като гениталиите са покрити с памперс, а очите – със защитна маска. На всеки три часа НР се храни/кърми и се размества покриващата превръзка върху очите.

## **3. Статистически методи**

Данните бяха въведени и обработени със статистически пакет SPSS 23.0. и Excel for Windows. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано  $p < 0.05$ . Бяха приложени следните методи:

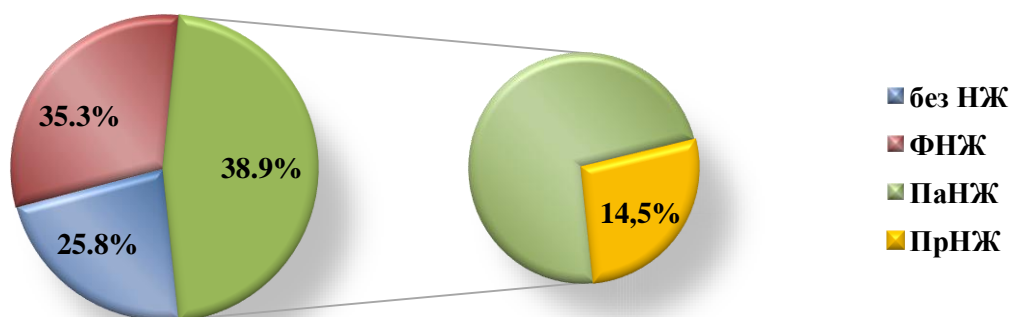
- Дескриптивен анализ на количествени и качествени данни – използван за класификация на данните и за получаване на обобщените им характеристики; изчисляване на честота, средноаритметична стойност, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност, персентилю;
- Статистически тестове за установяване на статистическо значимо различие – t-test, t-тест за независими извадки;
- Дисперсионен анализ – еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA; еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA с post hoc анализ;
- Корелационен анализ за определяне силата на зависимостта между две променливи – корелационен коефициент на Пирсън; корелационен коефициент на Спирмън, анализ на интервална и номинална променлива с ета ( $\eta$ ) коефициент, анализ на номинални променливи с  $\chi^2$ -тест;
- Линеен регресионен анализ, за да се измери степента на линейната зависимост между две и повече променливи;
- Графичен анализ – за визуализация на получените резултати са изработвани таблици и фигури.

## V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

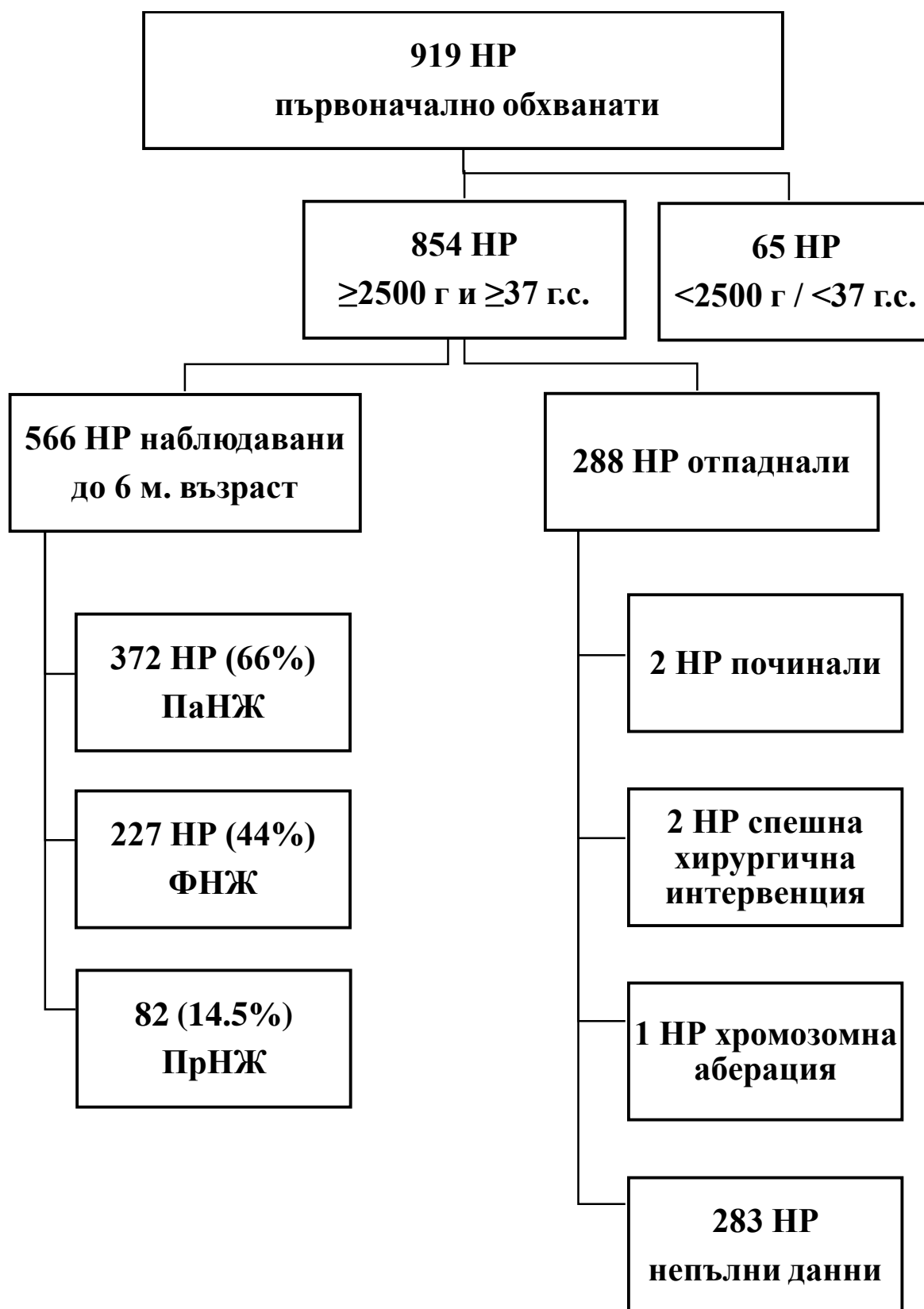
### ***Задача 1. Да се установи честотата и етиологичната структура на ПаНЖ и ПрНЖ при доносени новородени***

Обхванати първоначално са 919 НР, от тях 65 НР са с тегло под 2500 грама и/или възраст под 37 г.с. Процесът на подбор на пациентите е отразен на Фиг. 1.1. На Таблица б. са представени критериите за включване на пациентите. Отпаднали от наблюдението са общо 288 НР, от които 2 деца са екзитирали през късния неонатален период, 2 деца са били с необходимост от спешна хирургична интервенция, едно е с хромозомна аберация и 283 НР с непълен обем информация. Останалите 566 НР са включени в настоящето проучване.

Рандомизирани в настоящето проучване са 566 новородени деца, от които 274 са момичета и 292 са момчета. От 1 до 14-ти ден при 146 НР (25.8%) от наблюдаваните не се изяви НЖ, а при 200 (35.3%) се прояви такава с характеристика на физиологична (ФНЖ). Патологична НЖ (ПаНЖ) през първите две постнатани седмици се регистрира при 220 (38.9%) от новородените. Пролонгирана (ПрНЖ) след 14-ти ден след раждане е налице при 82 (14.5%) от децата. (Фиг. 1.2.).



Фиг. 1.2. Общо разпределение на видовете неонатална жълтеница в % (НЖ – неонатална жълтеница; ФНЖ – физиологична неонатална жълтеница; ПаНЖ – патологична неонатална жълтеница; ПрНЖ – пролонгирана неонатална жълтеница)

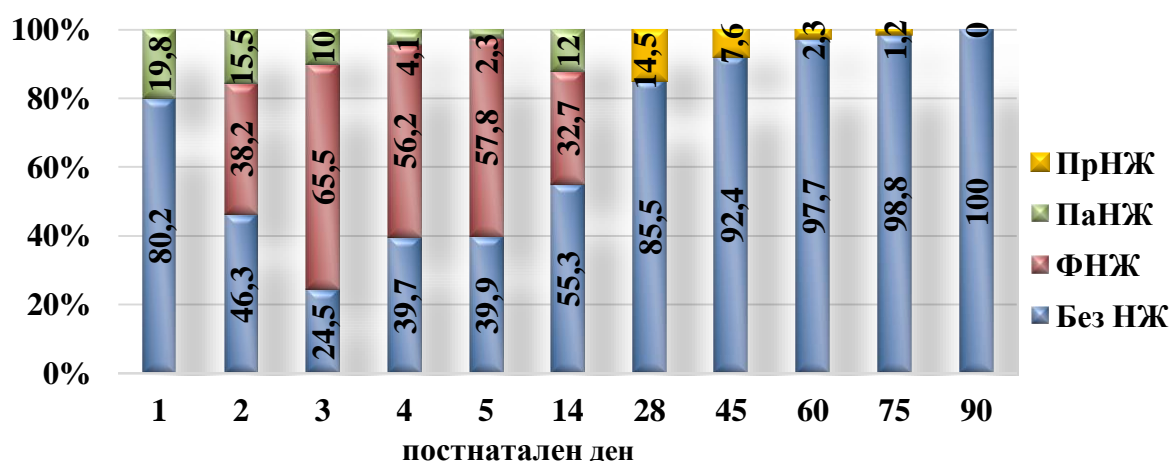


Фиг. 1.1. Представяне процеса на селекция на пациентите



ПаНЖ се среща на първи постнатален ден при 112 (19.8%) от децата и нейния дял бележи тенденция на намаление в следващите дни (от 88 / 15.5% на втори ден до 13 / 2.3% на пети ден). ФНЖ на втори ден се регистрира при 216 (38.2%) от НР, на трети ден делът ѝ почти се удвоява, а на 4-ти и 5-ти ден малко повече от половината от НР са с такава форма на НЖ. Без изява на НЖ на 1-ви постнатален ден са 454 (80.2%) от НР, след което техният дял намалява почти двойно на втори и на трети ден (Фиг. 1.3.).

Без клинична изява на НЖ към 14-ти постнатален ден са 313 (55.3%) от наблюдаваните деца, при 185 (32.7%) има все още ФНЖ и 68 (12.0%) са с ПаНЖ. В края на неонаталния период 82 (14.5%) от пациентите в наблюдаваната кохорта са с ПрНЖ. Този процент бележи тенденция на намаление (от 7.5% на 45-ти ден до 1.2% на 75-ти ден), като към 90-ти постнатален ден не се регистрира вече иктер при децата в обхванатата група НР (Фиг.1.3.).



Фиг. 1.3. Разпределение на форми НЖ за периода на наблюдение (в %).

На Табл. 1.1. е представена етиологичната структура на ПаНЖ за ранния неонатален период. Водещ дял заема НЖ от хемолиза вследствие кръвно-групова несъвместимост (ABO и Rh) – 79 НР (35.9%, от които 25.5% са с ABO- и 10.4% са с Rh-несъвместимост) и НЖ в хода на интраамниотична инфекция – 51 НР (23.2%), при 28 НР (12.7%) етиологията не е установена. В два случая се наблюдава съчетание на три етиологични фактора (интраамниотична инфекция, кръвонасядане и ацидоза), а при 34 случая – съчетание на два етиологични фактора. Най-често това е хемолитична форма на НЖ по ABO-/Rh-изоимунизация, съчетана с Интраамниотична инфекция, полицитемия или хипогликемия. В други форми са включени респираторен дистрес синдром (две деца), диабетна фетопатия (две НР), преходен хипотиреоидизъм (1 НР) и гигантски хемангиом (1 НР).

Табл. 1.1. Етиологична структура на НЖ при 220 новородени с ПаН

№	Диагноза	n (%)*
1	ABO-, Rh-изоимунизация	79 (35.9%)
2	Интраамниотична инфекция	51 (23.2%)
3	Полицитемия / Интраутеринна хипотрофия	23 (10.5%)
4	Хипогликемия / Дехидратация	17 (7.7%)
5	Асфиксия / Ацидоза	12 (5.5%)
6	Кръвонасядане / Кефалхематом	11 (5.0%)
7	Други форми на хемолiza	7 (3.2%)
8	Забавена евакуация на мекониум	6 (2.7%)
9	Други**	6 (2.7%)
10	Неустановени	28 (12.7%)

\*Някои новородени имат повече от една причина за ПаНЖ;

\*\*Други: Респираторен дистрес синдром, Гигантски хемангиом, Преходен хипотиреоидизъм, Диабетна фетопатия

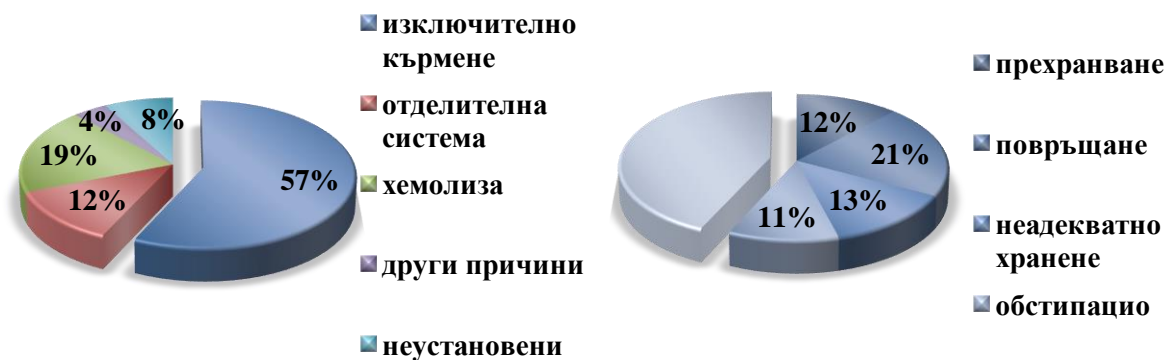
Освен кръвно-групова изоимунизация други хемолитични причини за ПаНЖ се регистрираха при още 41 НР (37.2%), като разпределението им е следното: Полицитемия / Интраутеринна хипотрофия – 23 НР (10.5%), Кръвонасядане / Кефалхематом – 11 НР (5.0%), и други форми на хемолiza – 7 НР (3.2%). Общо всички хемолитични форми съставляват 73.1% от ПаНЖ.

ПаНЖ като следствие на Хипогликемия / Дехидратация се регистрира при 17 НР (7.7%), Асфиксия / Ацидоза – при 12 НР (5.5%), Забавена евакуация на мекониум – при 6 НР (2.7%).

При 82 (14.5%) деца от наблюдаваната кохорта ходът на НЖ се протрахира и установихме критерии за ПрНЖ. Анализът на етиологичната структура на ПрНЖ към 28-ми ден (Фиг. 1.4.) показва, че най-голям дял е заема жълтеницаата при изключително кърмени, при които е имало храносмилателни проблеми – 57% (12% са със свръхнаддаване на тегло; 21% имат регистрирани чести повръщания или клиника на гастроезофагеален рефлукс; 13% имат незадоволително наддаване на тегло за първия месец; а 11% са били с нередовна дефекация или са имали обстипация). Хемолитичен тип ПрНЖ се среща в 19% от случаите (9% – кръвно-групова несъвместимост; 8% – резорбция на мекотъканни хематоми от родов травматизъм, 2% – полицитемия).

В други форми на ПрНЖ (4%) се включват по едно дете с гигантски хемангиом, преходен хипотиреоидизъм, диабетна фетопатия и вродена сърдечна малформация (хемодинамично значим междукамерен дефект).

При 11 деца (12% от проследяваната популация) с ПрНЖ при абдоминален ехографски преглед се доказва вродена аномалия на колекторната част на отделителната сиситема без доказана подлежаща ИПП през неонаталния период, както и друга причина за НЖ.



Фиг. 1.4. Етиологична структура на ПрНЖ (в %) към 28-ми ден в групата ПрНЖ

Проведен е ехографски преглед на децата с ПрНЖ на възраст 28 дни и на 6 месеца и е осъществено скриниране за подлежаща инфекция на отделителна система. При 11 деца (12% от групата) се доказва абнормна структура в отделителната система – от едностранна или двустранна лекостепенна пиелектазия до хидронефроза I-II степен и дилатация на уретер/и (3 деца са с I-II степен на хидронефроза), без да е открита подлежаща инфекция на отделителна система през неонаталния период. Само при едно дете с едностранна хидронефроза I-II степен на 6-месечна възраст се регистрира прогресия на вродената аномалия и се откри подлежаща уроинфекция. В 8% от случаите с ПрНЖ не се установи причината. Три деца от групата с хемолитичен тип ПрНЖ на едногодишна възраст се доказва Таласемия минор.

### ***Обсъждане към Задача 1***

Честотата на НР с ПаНЖ или екстремна ХБ, докладвана от различни страни, включително Съединените щати, Канада, Обединеното кралство, Ирландия, Дания, Швейцария, Китай и Нигерия, в при които е установена несъвместимост от тип О-А или О-В между майка и новородено, съставлява 19% до 55%. За нашата група този дял е 35.9%. Наблюдаваните от нас водещи причини за ПаНЖ – хемолитична жълтеница, интраамниотична инфекция, съвпадат с резултатите от проучвания, независимо от географското място на провеждането им [96, 108, 149, 194]. Donneborg et al. през 2020 г. публикуват данни от голямо проучване върху екстремните форми на неонатална ХБ в Дания за период от 15 години. Хемолитичните форми от АВО- и Rh-несъвместимост заемат 15.5%, а общият дял на хемолизата като причина е почти 22% от екстремните форми на НЖ [96]. Анализ на случаите на рехоспитализация по повод НЖ в проучване в Турция посочва водещи причини хемолиза (28.9%), като несъвместимостта по АВО кръвно-груповата система е с най-голям дял (21.3%), следвана от дехидратация и недохранване (27.6%) [108]. Според проучване в Австралия от 2016 г. АВО- и Rh-несъвместимостта заема 26.3% сред причините за екстремна ХБ и заедно с други форми на хемолиза са общо около 45% от формите на ПаНЖ [194]. Разминаването в процентното съотношение и поредността на причините се дължи на расови, географски, икономически и климатични различия на районите, в които са провеждани проучванията, както и от различия в организацията на здравеопазването за наблюдение и проследяване на новородените. Чернокожите НР е по-малко вероятно да бъдат диагностицирани с хипербилирубинемия в сравнение с НР от бялата раса според едно мащабно проучване в Съединените щати при 57 989 476 деца за 15-годишен период [232].

Въвеждането на постнаталната имунопрофилактика при родилки през 1970 г. намалява честотата на майчината RhD-алоимунизация от 14% на 1 или 2%. Впоследствие беше започната и антенатална имунопрофилактика, която допълнително намали RhD-алоимунизацията. Честотата на Rh-несъвместимост варира в зависимост от расата и етническата принадлежност. Приблизително 15% от жените от кавказката раса са Rh-отрицателни, в сравнение само с 5% до 8% от афроамериканците и 1 до 2% от азиатците и индианците [212]. НЖ от Rh-несъвместимост се среща 2.5 пъти по-рядко в сравнение с несъвместимост по АВО кръвни групи в нашата кохорта НР. Вероятно това се дължи на масово въведената в България имунизация на родилки с Rh (-) кръвна група, от една страна, и по-големия дял на жени с първа бременност и раждане в наблюдаваната кохорта, от друга страна. ПаНЖ след кръвонасядания / кефалхематом е също с по-малък

дял, поради по-високия брой на оперативни родоразрешения в групата. НЖ при диабетна фетопатия е слабо застъпена, тъй като проучването обхваща доносени НР, а не рядко жените с диабет раждат преждевременно.

Сравнявайки етиологичната структура на групата деца с ПрНЖ, можем да отбележим, че водещата причина – изключително кърмене, в 57% от случаите, съвпада с резултатите на редица наблюдения (Табл. 2 от литературен обзор). Връзката между кърменето и неонаталната хипербилирубинемия е сложна и около 58-81.4% от НР с тежка хипербилирубинемия са изключително или предимно кърмени [170]. За кърмачета без хранителни проблеми изключителното кърмене предпазва от неонатална хипербилирубинемия [242]. Нашите данни са най-близки с резултатите на Çetinkaya et al. от Турция по отношение на първите две причини за ПрНЖ (кърмене – 53%, и хемолиза – 10%). Неубедителното наддаване на тегло след първата седмица се свързва със забавена евакуация на БР, респективно задържане на ХБ [71]. Неадекватното наддаване на тегло е рисков фактор за тежка продължителна неонатална неконюгирана ХБ [279].

Нито едно проучване обаче не прави детайло разделяне на проблемите на изключително кърмените новородени с ПрНЖ [32, 62, 71, 188, 262, 279], както го осъществихме ние. Установихме, че 12% от децата са със свръх наддаване на тегло, 21% - чести повръщания или гастроезофагеален рефлукс, 13% -незадоволително наддаване на тегло през първия месец, а 11% са с нередовна дефекация или обстипацио. В проучване на Первишко О. В. и др. от 2017 авторите правят ретроспекция на проблемите при деца с ПрНЖ и през първите три години от живота и описват такива свързани с функционални нарушения на храносмилателната система – оригвания, повръщания, метеоризъм, нередовни изхождания [11].

ИПП е сред водещите причини за НЖ, като това се отнася за както за безсимптомна, така и за клинично изявена тежка инфекция. В нашата популация наблюдавани деца не открихме ИПП, въпреки че значителен дял (12% от децата) имат установени вродени отклонения в структурата на отделителната система, а това е предпоставка за развитие на ИПП. Само при едно дете с хидронефроза последната прогресира и се установи сигнификантна уроинфекция на 6-месечна възраст. Разликата в статистическите данни произлиза вероятно от различията в мястото на раждане и начина на отглеждане и проследяване на новородените [18, 115, 225].

Уточняване на етиологията на НЖ спомага да се установят лечимите причини (например изоимунизация, инфекция, жлъчна атрезия) и по този начин да се подобри прогнозата след преживяването ѝ в дългосрочен план [200].



### Заклучение

Според нашите данни водеща причина за ПаНЖ в ранния неонатален период е хемолизата, дължаща се на АВО кръвно-групова несъвместимост. Най-голям дял в структурата на ПрНЖ са изключително кърмените НР с храносмилателни проблеми. Въпреки установените абнормности в структурата на отделителната система при НР с ПрНЖ, не открихме съпровождаща ИПП като причина за пролонгиране на НЖ.





**Задача 2.** Да се проучи влиянието на определени демографски и перинатални фактори върху изявата Патологична неонатална жълтеница и Пролонгирана неонатална жълтеница при доносени новородени

**2.1. Майчини фактори:**

**2.1.1. Демографски показатели на майката:**

**2.1.1.1. Възраст на майката:**

В нашето наблюдение са включени 566 родилки на средна възраст  $28.8 \pm 5.1$  г. Най-младата родилка е на 14 г., а най-възрастната – на 46 г. Преобладаваща е възрастовата група 20-29 г. – 60% (Табл. 2.1).

Табл. 2.1. Разпределение на случаите на ПаНЖ според анамнеза за НЖ при брат/сестра, майчини демографски фактори и данни от акушерската анамнеза ( $p \leq 0.05$ ;  $r_s$  - коефициент на рангова корелация на Спирмън,  $R^2$  - коефициент на определеност)

Показател	Групи	N (%)	% ПаНЖ от групата	p	$r_s$	$R^2$
<b>Възраст</b>  $28.8 \pm 5.1$ г.	<20 г.	13 (2)	41	Ден 2 – 0.022		2.6%
	20-29 г.	341 (60)	37	Ден 3 – 0.016		2.2%
	30-39 г.	196 (35)	20	Ден 4 – 0.006		3.4%
	$\geq 40$ г.	16 (3)	39	Ден 5 – 0.055		3.5%
<b>Семейно положение</b>	омъжена	332 (59)	41	NS		
	неомъжена	230 (40)	36			
	друго	4 (1)	25			
<b>Образование</b>	основно	13 (2)	54	0.036	0.096	
	средно	356 (63)	35			
	висше	197 (35)	45			
<b>Место-живеене</b>	обл. град	377 (67)	38	NS		
	град	90 (16)	39			
	село	99 (17)	41			
<b>Бременности (поредност)</b>	1	393 (69)	39	NS		
	>1	173 (31)	39			
<b>Раждане (поредност)</b>	1	407 (72)	39			
	>1	159 (28)	39			
<b>Анамнеза за НЖ</b>	общ брой	146	70	0.025	0.227	
	с НЖ	102				

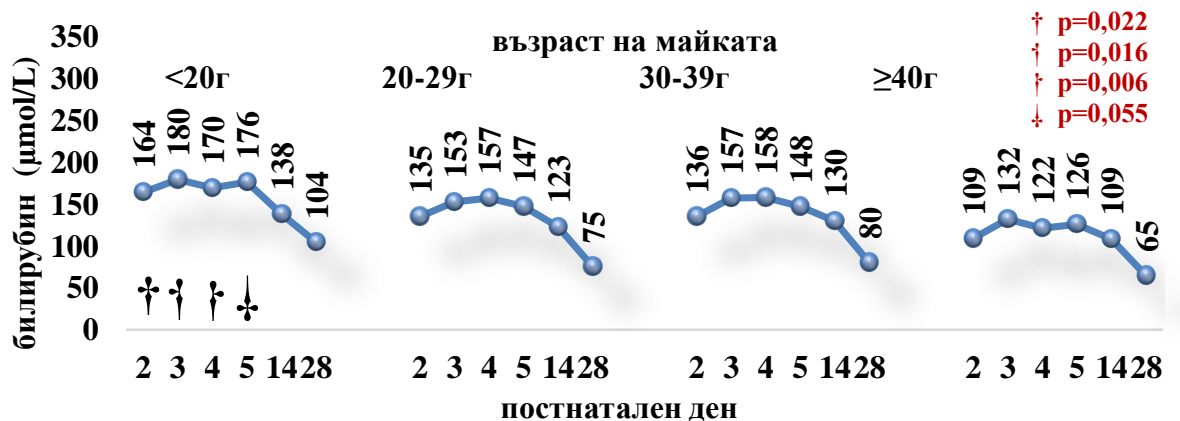
Табл. 2.2 Сравнителна характеристика на групите ФНЖ и ПрНЖ

(ФНЖ – физиологична неонатална жълтеница, ПрНЖ – пролонгирана неонатална жълтеница, РN-раждане по вагинален път, SC – оперативно родоразрешение)

Показател		ФНЖ (%)	ПрНЖ (%)	P
Пол	♂	51	60	0.078
	♀	49	40	
Г.в. (г.с.)	Средна г.в.	39.0±1.1	38.5±1.0	<0.001
	37-38 г.с.	38	53	
	39-41 г.с.	62	47	
Тегло (г)	Средно тегло	3355.1±417.3	3374.4±401.1	NS
	<3000	22	22	
	3000-3999 ≥4000	72 6	70 9	
Механизъм на раждане	PN	45	46	NS
	SC	55	54	
Apgar	≤7	18	17	NS
	>7	8	83	
Сезон на раждане	Зима	14	22	NS
	Пролет	31	19	
	Лято	35	37	
	Есен	20	23	
Възраст на майката (год.)	Средна възраст	28.9±5.2	29.0±5.5	NS
	<20 г.	1	1	
	20-29 г.	61	63	
	30-39 г.	34	32	
	≥40 г.	4	4	
Семейно положение	Омъжена	55	68	0.062
	Неомъжена	45	32	
Анамнеза за НЖ	Да	53	78%	0.017
	Не	47	22%	
Образование	Основно	2	1	NS
	Средно	64	58	
	Висше	34	41	
Местоживееене	Обл. град	66	70%	NS
	Град	14	10%	
	Село	20	20%	
Поредност на бременността	1	72	60%	NS
	>1	28	40%	
Поредност на раждането	1	72	65%	NS
	>1	28	35%	

\*ПаНЖ: Сравнение на средните стойности на ОБ на НР според възрастта на майката при раждане по постнатални дни са представени на Фиг. 2.1. Най-високи средни

нива на ОБ се отчитат при НР на майки на възраст под 20 г., а най-ниски нива – при децата на родилки  $\geq 40$  г. Регистрирана е сигнификантна разлика в средните нива на ОБ на втори ( $p=0.022$ ), трети ( $p=0.016$ ), четвърти ( $p=0.006$ ) и пети ( $p=0.055$ ) ден в групата на майки  $\leq 20$  г. Коэффициентът на определеност ( $R^2$ ) за тези постнатални дни е съответно 2.6%; 2.2%; 3.4%; 3.5%.



Фиг. 2.1. Средни нива на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) в проследяваната популация според възрастта на майката по постнатални дни.

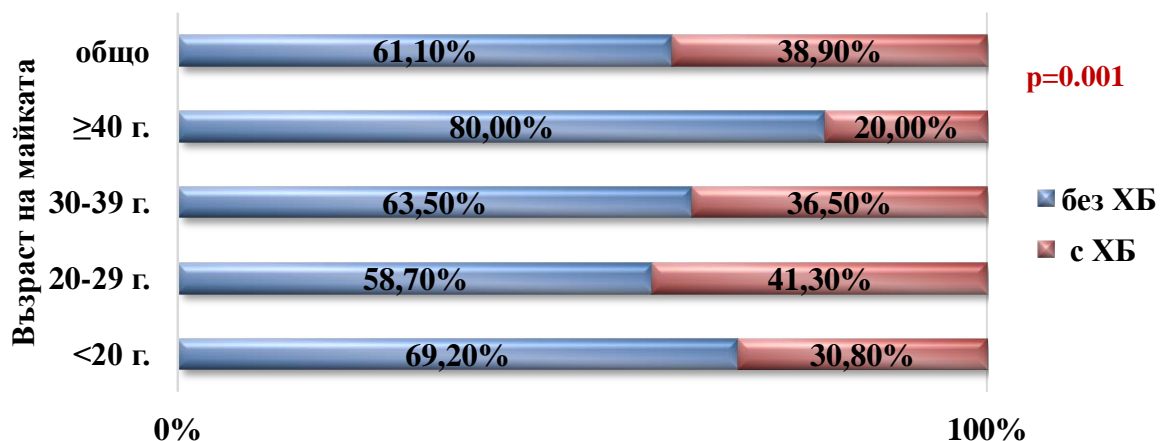
**\*ПрНЖ:** Средната възраст на майките на групата деца с ПрНЖ е  $29.0 \pm 5.5$  г., а на тези, чиито деца са имали ФНЖ, е  $28.9 \pm 5.2$  г., т.е. разликата не е значима (Табл. 2.2). В отделните възрастови групи майки се отчитат сходен дял НР с ФНЖ и ПрНЖ (Табл. 2.2).

На Фиг. 2.2. е отразена честотата на НР с ХБ в проценти през първите пет дни според възрастта на майката. Доказваме сигнификантна разлика в честотата на НЖ според възрастта на майката ( $p=0.001$ ) Най-висок дял е ХБ при НР във възрастова група родилки 20-29 г. – 41.30%, а най-нисък - при майки  $\geq 40$  г. – 20%. Направеният статистически анализ с помощта на корелационния коефициент на Пирсън ( $r$ ) показва, че има статистически значима обратна слаба линейна зависимост между нивата на ОБ на втори ден при НР и възрастта на майката ( $r(362)=-0.112$ ,  $p=0.033$ ).

#### 2.1.1.2. Семейно положение

**\*ПаНЖ:** Децата, включени в настоящето изследване, в по-голямата си част – 58.7%, се раждат от брачни двойки. При 41% от НР на семейните двойки и при 36.1% от НР на несемейните двойки се извява ПаНЖ. Не се намери корелационна зависимост между нивата на БР на НР и семейното положение на майката (Табл. 2.1).

\***ПрНЖ**: В Група ПрНЖ децата от брачни двойки несигнификантно са повече – 68%, сравнени Група ФНЖ – 55% ( $p=0.062$ ) (Табл. 2.2). Не се отчете наличие на връзка между семейното положениена родилката и наличие на ПрНЖ у НР.



Фиг. 2.2. Изява на хипербилирубинемия при новородени (в %) според възрастта на майката.

#### 2.1.1.3. Образование

\***ПаНЖ**: Преобладаващ дял от цялата група 566 родилки са тези със завършено средно образование – 63%, с висше образование са 34% и основно – 2%. Процентът на децата с ПаНЖ при родилките с основно образование е 53.8%, при тези със средно образование - 34.8%, а при висшистките 45.2%. Не се установи корелация между нивото на образование на родилките и честотата на ПаНЖ при техните НР, както и средните стойности на ОБ (Табл. 2.1).

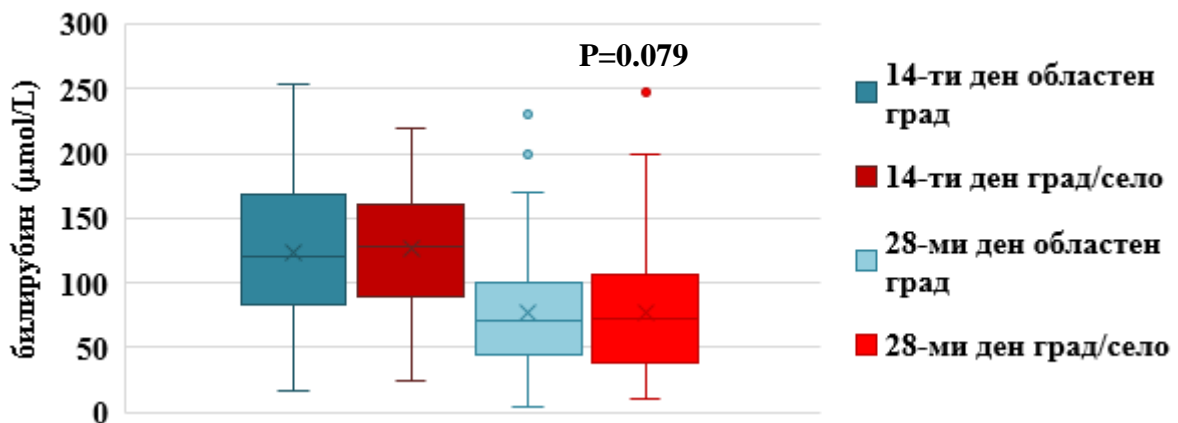
\***ПрНЖ**: Разпределението според нивото на образование на родилката в Група ПрНЖ (1% : 58% : 41%) не показва сигнификантна разлика с това в Група ФНЖ (2% : 64% : 34%) (Табл. 2.2). Не се намери връзка между изява на ПрНЖ и образователния ценз на майката.

#### 2.1.1.4. Местоживеене

\***ПаНЖ**: Според местоживеене контингентът в наблюдаваната популация се разпределя така: живеещи в областен град – 66.6%, в по-малък град – 15.9%, в село – 17.5%. Децата с ПаНЖ в трите групи са съответно 38.2%, 38.9%, 41.4%. Не се доказва сигнификантна разлика в средни стойности на БР в зависимост от местоживеенето (Табл. 2.1), както и няма корелация между нивата на БР при НР през ранния неонатален период и местоживеенето.

**\*ПрНЖ:** В Група ПрНЖ разпределението на НР според местоживеене е съответно 70% от областен град, 10% от малък град и 20% от село. Между групите ФНЖ и ПрНЖ не се намери разлика в процентното разпределение на НР по местоживеене (съответно 66% : 14% : 20%). Не се отчете сигнификантна разлика в честотата на пролонгиране на НЖ в зависимост от местоживеенето. Сравнени средните нива на БР според местоживеене към 14-ти ден са несигнификантно по-високи при децата, отглеждани в областен град ( $p=0.079$ ;  $\text{Eta}^2=0.035$ ) (Фиг. 2.3).

Мултифакторният линеен регресионен анализ на демографските показатели на майката (възраст, местоживеене, образование, семейно положение) спрямо нивата на БР по постнатални дни при техните деца показва сигнификантна отрицателна връзка между възрастта на родилката и БР при НР на втори ден след раждане ( $R^2,1.3$ ;  $CI, -1.660 \div -0.071$ ,  $p=0.033$ ). По отношение на останалите демографски показатели не се отчете наличие на значимост (Табл. 2.3; Фиг. 2.4)



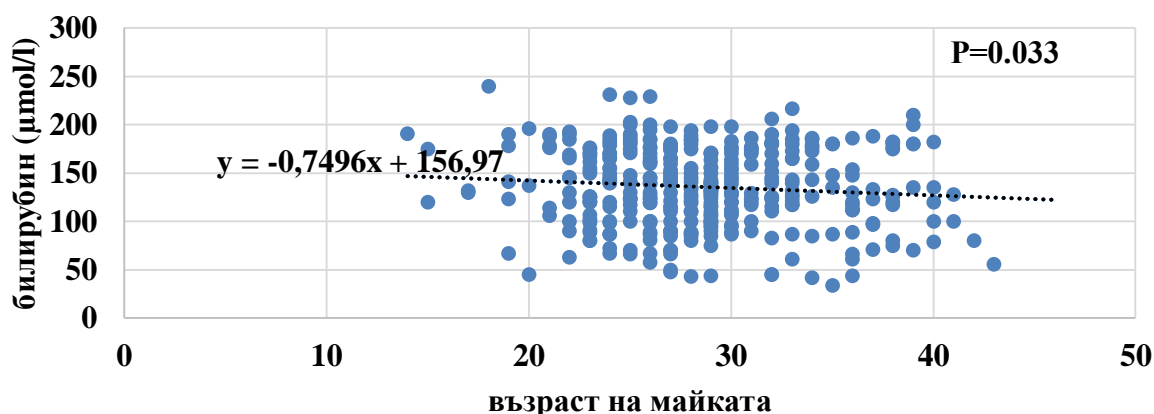
Фиг. 2.3. Нива на транскутанния билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) към 14-ти и 28-ми ден, разпределени според местоживеене на 92 НР с ПрНЖ.

Табл. 2.3. Демографски показатели на майката и изява на хипербилирубинемия при новороденото.

Демографски фактори*	$p^*$	$R^2$	$CI$
1	0.033	1.3%	-1.660 $\div$ -0.071
1, 2	0.097	0.7%	
1, 2, 3	0.064	1.2%	
1, 2, 3, 4	0.118	0.9%	

\* $p \leq 0,05$

\*\* 1 – възраст на майката; 2 – семейно положение; 3 – местоживеене; 4 – образование



Фиг. 2.4. Линеен регресионен анализ – възраст на майката и ниво на общия билирубин при новородените на втори ден.

### 2.1.3. Патология на бременността

С помощта на корелационния коефициент на Пирсън се измери връзката между нивата на билирубинемия при НР и патологията на бременността на майката, като данни за последната са събрани чрез анамнеза на бременността от родилката и съпътстващата документация (епикризи от хоспитализации и амбулаторни листи от прегледи през бременността). Обобщение на заболяемостта по време на бременността на майките е отразена на Табл. 2.4.

Табл. 2.4. Заболявания на майката по време на бременността ( $R^2$ -коефициент на определеност).

Майчина патология	n (% от всички НР)	% НР с ХБ при съответно майчино заболяване	$p^*$ (за ниво на БР)	$R^2$
Обезитас	81 (14.3%)	38.3	NS	
Заплашващо прежд. раждане	29 (5.1%)	34.6	Ден 2 – 0.029 Ден 3 – 0.025	1.3% 1.1%
Щитовидна жлеза	41 (7.2%)	39.0	NS	
Прееклампсия	48 (8.5%)	33.3	NS	
Тромбофилия	13 (2.3%)	23.1	Ден 14 – 0.008	
Анемия	27 (4.8%)	37.0	NS	
Инфекции	56 (9.9%)	48.2	NS	
Диабет	2 (0.3%)	100.0	Ден 4 – 0.002 Ден 5 – 0.001	

\* $p \leq 0.05$

### 2.1.3.1. Заплашващо преждевременно раждане

\***ПаНЖ:** Патология на бременността със заплашващо преждевременно раждане с клиника на кървене, наложила болнично лечение, се регистрира при 29 (5.1% от общия брой) от родилките (Табл. 2.5). Дял на ХБ при НР от тези родилки е 34.6%(10 НР). Проследените средни стойности на БР на НР на тези майки са сигнификантно по-високи в сравнение с другите групи на втори (156.1±39.7 μmol/L) и трети (174.2±47.6 μmol/L) постнатален ден. Корелацията между ХБ при НР и заплашващото преждевременно раждане е слабо положителна (втори ден: r(360)=0.115, p=0.029; трети ден: r(468)=0.103, p=0.025). Коефициент на определеност R съответно е 1.3% и 1.1% (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.6).

\***ПрНЖ:** Анамнеза за патология със заплашващо преждевременно раждане не оказва влияние върху нивата на БР в края на неонаталния период. Не се намери връзка между нея и ПрНЖ при НР.

Табл. 2.5. Средни нива на БР на НР (μmol/L) според патологията на бременността на майката (ЖПС – женска полова система; ГДП – горни дихателни пътища).

Майчина патология	Стойности на общия БР по постнатални дни						
	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	Ден 5	Ден 14	Ден 28
Обезитас	90.5 ± 32.4	138.3 ± 40.1	153.0 ± 37.3	158.6 ± 37.3	141.1 ± 30.0	127.6 ± 58.8	80.5 ± 50.0
Заплашващо прежд. раждане	111.3 ± 30.8	156.1 ± 39.7*	174.2 ± 47.6†	170.2 ± 32.8	147.3 ± 43.5	128.2 ± 2.7	87.3 ± 58.1
Пре- еклампися	86.3 ± 31.6	137.2 ± 42.0	153.1 ± 38.1	156.1 ± 26.9	138.0 ± 24.9	116.4 ± 47.9	68.5 ± 43.4
Тромбо- филия	97.4 ± 25.7	142.6 ± 34.4	154.5 ± 17.0	154.9 ± 44.5	137.4 ± 39.2	85.3 ± 31.7‡	45.0 ± 30.6
Анемия	97.4 ± 25.7	142.6 ± 34.4	154.5 ± 17.0	154.9 ± 44.5	137.4 ± 39.2	85.3 ± 31.7	51.7 ± 21.8
Инфекции	99.2 ± 32.0	137.1 ± 40.5	151.9 ± 38.8	156.5 ± 32.6	153.3 ± 31.1	117.9 ± 46.7	77.6 ± 45.6

\* p=0.029; † p=0.025; ‡ p=0.020;

Табл. 2.6. Корелация между заболявания на майката по време на бременността и нива на билирубина при новороденото ( $r$  – коефициент на Пирсън)

Ден		Обезитас	Преждевр. раждане	Щитовидна жлеза	Пре-еклампсия	Тромбо-филия	Анемия	Инфекции
1	$p$	0.056	0.103	0.027*	0.386	0.471	0.119	0.904
	$r$	-0.117	0.093	-0.140	0.021	-0.005	0.086	0.009
2	$p$	0.311	0.014*	0.413	0.237	0.304	0.355	0.799
	$r$	0.026	0.115	0.012	0.038	0.027	0.020	0.013
3	$p$	0.428	0.013*	0.393	0.443	0.496	0.027*	0.627
	$r$	-0.008	0.103	-0.013	0.007	0.000	-0.089	-0.022
4	$p$	0.363	0.037*	0.423	0.327	0.416	0.370	0.895
	$r$	0.018	0.094	-0.010	0.024	-0.011	0.017	-0.007
5	$p$	0.114	0.500	0.073	0.499	0.196	0.051*	0.380
	$r$	-0.083	0.000	-0.100	0.000	-0.059	-0.112	0.060
14	$p$	0.339	0.402	0.138	0.045*	0.010*	0.106	0.346
	$r$	0.022	0.013	-0.059	0.091	-0.126	0.067	-0.050
28	$p$	0.287	0.207	0.114	0.021*	0.062	0.195	0.172
	$r$	0.034	0.049	-0.072	0.121	-0.092	0.051*	-0.081

\* $p \leq 0.05$ \*

### 2.1.3.2. Наднормено тегло през бременността

С регистрирано наднормено тегло през бременността са 81 (14.3%) от родилките, като при 31 (38.3% от родилките с обезитас) от техните НР се установи ХБ. Не се намери връзка с тази патология на бременността и изява на ПаНЖ и ПрНЖ при НР. Не се регистрираха по-високи нива на БР при тази група НР за целия неонатален период (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.6).

### 2.1.3.3. Преeklampсия

\*ПаНЖ: Майките, които са с установена Хипертония или Преeklampсия през бременността, са 48 (8.5% от групата). При 16 деца (33.3% от групата с преeklampсия) се изявява ХБ, което е по-малко от средната за проследяваната популация честота на ХБ. Средните нива на ОБ през ранния неонатален период при децата на родилки с Пре-



ламписия / Хипертония са по-ниски от тези на децата, чиито майки са имали друга патология през бременността. Направения корелационен анализ между нивата на ОБ при НР и Преeklampсия / Хипертония на майката не показва връзка между тях през ранния неонатален период.

**\*ПрНЖ:** При пролонгираните форми на НЖ се установи слаба корелационна връзка с тази патологията на бременността на майката ( $r=0.091$ ,  $p=0.045$  – за 14-ти ден,  $r=0.121$ ,  $p=0.021$  – за 28-ми ден) (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.6).

#### **2.1.3.4. Патология на щитовидна жлеза**

**\*ПаНЖ:** Патология на щитовидната жлеза (Хипотиреозидизъм, Тиреоидит на Хашимото, Струма), наложила заместително лечение с тиреоидни хормони, се среща при 41 (7.2%) от родилките (Табл. 2.4; Табл. 2.5). Децата с ХБ от родилките с тиреоидна патология са 16 (39% от тази група). На първи ден с помощта на корелационния коефициент на Пирсън беше измерена връзка на билирубинемията и наличието на патология на щитовидна жлеза при майката. Намери се статистически значима слаба отрицателна линейна зависимост между двата показателя ( $r=-0.140$ ,  $p=0.027$ ). Коефициентът на определеност  $R^2$  за тях е 2% (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.6).

**\*ПрНЖ:** Не се намери корелационна зависимост между тиреоидна патология със заместително лечение с тиреоидни хормони на майката и развила се ПрНЖ.

#### **2.1.3.5. Тромбофилия**

**\*ПаНЖ:** Родилките с тромбофилия са 13 (2.3% от общия брой), а при 3 (23.3% от тромбофиличките) от техните деца има ХБ – значително по-малък дял от средния. Няма съществена разлика в нивата на БР при техните деца и останалите НР през ранния неонатален период.

**\*ПрНЖ:** Сигнификантно по-ниски нива на БР се регистрираха към 14-ти постнатален ден ( $p=0.008$ ) при НР на майки с Тромбофилия. Средните нива на БР при деца на здрави родилки са  $126.2 \pm 49.4 \mu\text{mol/L}$ , а в групата с Тромбофилия са  $85.2 \pm 31.7 \mu\text{mol/L}$ . Извършеният корелационен анализ показва отрицателна сигнификантна връзка за нивата на БР на този ден ( $r=-0.126$ ,  $p=0.010$ ) и коефициентът на определеност е  $R^2=1.6\%$  (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.6).

#### **2.1.3.6. Анемия на бременността**

**\*ПаНЖ:** Анемични състояния, наложили терапия през бременността с желязосъдържащи препарати, са регистрирани при 27 (4.8%) от родилките, и 10 НР (37% от

анемичните майки имат) от тях са с ХБ. Слаба отрицателна корелационна зависимост се наблюдава между анемичните състояния на майката през бременността и ХБ на НР през ранния неонатален период ( $r=-0.089$ ,  $p=0.027$  на трети ден;  $r=-0.112$ ,  $p=0.051$  на 5-ти ден), като  $R^2=1.3\%$  за пети ден (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.7).

**\*ПрНЖ:** Към 14-ти и 28-ми ден средните стойности на БР на НР от тази група са по-ниски от средните. Анемията на бременността има слаба корелация с нивата на БР към 28-ми ден при НР с ПрНЖ ( $r=0.195$ ;  $p=0.051$ ).

### **2.1.3.7. Възпалителни заболявания през бременността**

По време на бременността при 56 от родилките (9.9%) се регистрират възпалителни заболявания (инфекции на женска полова система, отделителна система и горни дихателни пътища), наложили провеждане на системно и локално антибиотично и/или антимикотично лечение. Не се намери разлика в нивата на ОБ при НР на тези родилки, сравнени с останалите деца за целия неонатален период (Табл. 2.4; Табл. 2.5; Табл. 2.6).

Диференцирането на възпалителните заболявания на майката по системи корелира с честотата на неонаталните ХБ. Регистрирани възпалителни заболявания на отделителна система с доказан микробиологично причинител (асимптомна бактериурия, остър цистит, остър пиелонефрит, хидронефроза със сигнификантна бактериурия) през бременността се среща при 16 майки (2.8% от общия брой). От техните деца почти половината (48%) са с ХБ през първите 5 дни. Няма разлика в нивата на ОБ при тези НР сравнени с останалите деца. Възпалителни заболявания на женска полова система (ЖПС) през бременността (бактериални вулвовагинити, микробиологична колонизация на влагалище, хориоамнионит) се регистрират в 17 случая (3% от изследваната популация), като при 10 (58.8% от НР на тези майки) се отчита ХБ и техните деца са имали сигнификантно по-високи нива на ОБ към трети постнатален ден  $171.5\pm 33.7 \mu\text{mol/L}$  ( $p=0.023$ ). С корелационен анализ се демонстрира слаба положителна връзка за трети ден между прекарани възпалителни заболявания на ЖПС при майката и ХБ при новороденото ( $r=0.114$ ,  $p=0.007$ ). Коефициентът на корелация е 1.3%. По време на раждане 25 (4.5%) от майките са били с възпалителни заболявания на дихателна система и провеждано системно антибиотично лечение. В ранния неонатален период нивата на БР на техните деца не се различават от тези на общата популация. Към 28-ми ден се регистрират сигнификантно по-ниски средни стойности на БР –  $49.4\pm 37.8 \mu\text{mol/L}$  ( $p=0.038$ ). С приложен корелационен анализ се установи слаба отрицателна връзка между нивата на БР към 28-ми постнатален

ден и заболеваемостта на дихателните пътища при родилката ( $r=-0.120$ ,  $p=0.022$ ) и коефициент  $R^2=1.4\%$ .

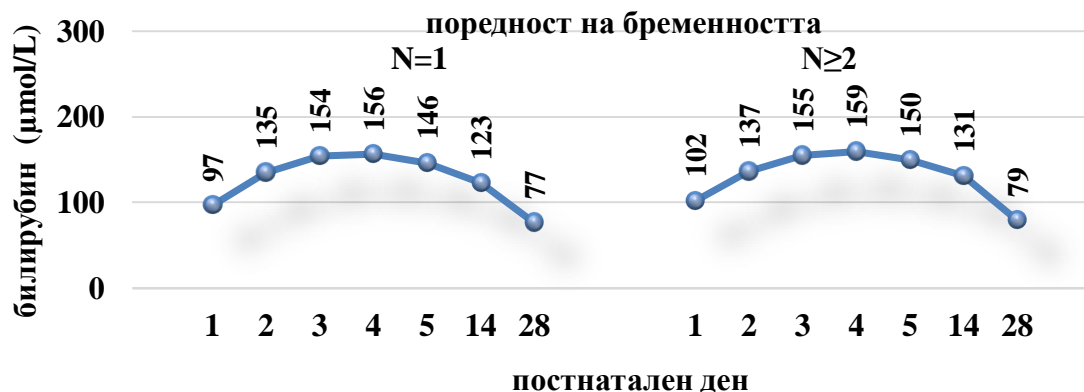
### 2.1.3.8. Диабет на бременната

В наблюдаваната група има само две деца, родени от майки с гестационен диабет, които са изявилия клиника на диабетна фетопатия. При едното се изяви ранна ХБ, която впоследствие премина в ПрНЖ.

### 2.1.3.9. Поредност на бременност

**\*ПаНЖ:** Децата, родени от първа бременност, са 396 - 70% от наблюдаваните. Не се намери сигнификантна разлика в билирубинемията по дни (Фиг. 2.5) в зависимост от поредността на бременността. Не се установи корелация между ПаНЖ и поредността на бременността. НР с НЖ, родени от първа бременност и нуждаещи се от фототерапия, са 45.3%, а от втора или поредна бременност – 50.9%. Разликата не е сигнификантна.

**\*ПрНЖ:** Не се отчете сигнификантна разлика в честотата на ПрНЖ според броя бременности. Няма и разлика в нивата на билирубина в края на неонаталния период според този показател.



Фиг. 2.5. Стойности на билирубина при НР ( $\mu\text{mol/L}$ ) според поредността на бременността на майката

### 2.1.3.10. Поредност на раждането

**\*ПаНЖ:** От първо раждане са 407 НР - 71.9%, а от второ или следващо раждане – 28.1% от всички деца в проследяваната популация. НР от първо в сравнение с тези от второ или поредно раждане са със сигнификантно по-ниски нива на БР на четвърти постнатален ден (първо раждане –  $155.30 \pm 33.0 \mu\text{mol/L}$ , второ раждане –  $163.7 \pm 30.9$

$\mu\text{mol/L}$ ) ( $p=0.037$ ) (Фиг. 2.6). Процентът на нуждаещи се от фототерапия не се различава – 46.2% при родени от първо раждане, 49.1% – от второ или поредно раждане.

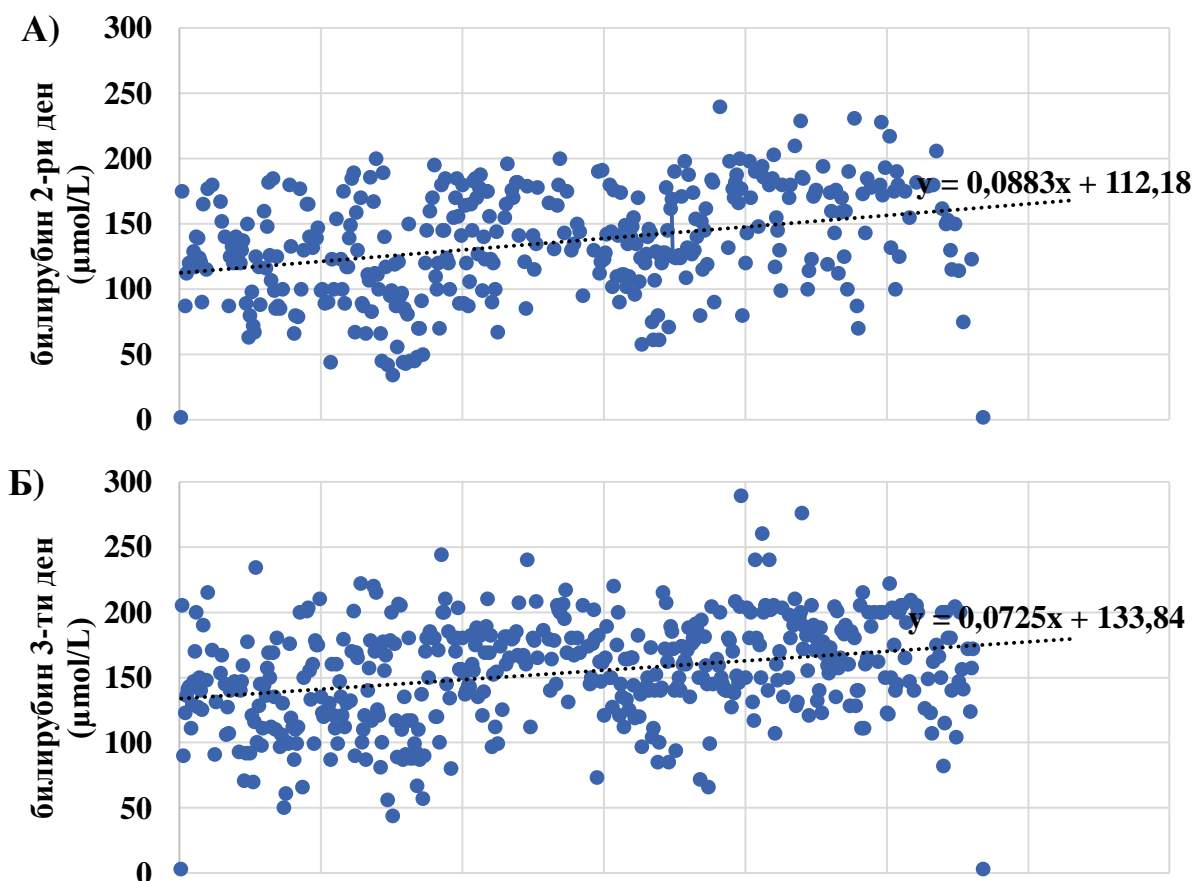
**\*ПрНЖ:** Не се доказва сигнификантна разлика в честотата на ПрНЖ според поредността на раждане. За Група ПрНЖ не се отчете разлика в билирубинемията към 28-ми ден според този показател.



Фиг. 2.6. Стойности на БР при НР ( $\mu\text{mol/L}$ ) според поредността на раждане на майката

Беше проведен линеен регресионен анализ за оценка на влиянието на наличие на патология на бременността върху ХБ през първите пет дни, който отчете сигнификантна зависимост между нивата на БР на втори ( $F=4.828$ ,  $p=0.029$ ) и трети ден ( $F=5.046$ ,  $p=0.025$ ) и заплашващо преждевременно раждане, с корелиран коефициент на определеност  $R^2$  съответно 1.3% и 1.1% (Фиг. 2.7А и Фиг. 2.7Б).

Множествената линейна регресия от променливите „заплашващо преждевременно раждане“ и „заболявания на ЖПС на майката“ относно нивото на ОБ на трети ден е статистически значима -  $F=5.94$ ,  $p=0.003$ . Стойността на корелирания коефициент на детерминация  $R^2$  е 2.1%, което показва слаба зависимост. Комбинацията от променливите „възпалителни заболявания на ЖПС“ и „на отделителна система“ за нивото на БР на трети ден е също статистически значима –  $F=3.024$ ,  $p=0.05$ . Коефициент на детерминация -  $R^2=1.3\%$ .



Фиг. 2.7. Линеен регресионен анализ – патология на бременността със заплашващо преждевременно раждане и ниво на общия билирубин при новородените на втори ден (А) и трети ден (Б).

Множествена линейна регресия между комбинация от фактори „заплашващо преждевременно раждане“, „анемия на бременността“ и „пreekлампися“ показва статистическа значимо влияние спрямо нивото на БР на трети ден –  $F=2.844$ ,  $p=0.037$  и  $R^2=1.8\%$ .

Комбинацията от фактори от патология на бременността: заплашващо преждевременно раждане, патология на щитовидната жлеза, възпалителни заболявания на отделителна и ЖПС, пreekлампися и анемия на бременността чрез използване на множествена линейна регресия показва, че сигнификантно определя нивото на БР на НР към трети постнатален ден –  $F=2.417$ ,  $p=0.019$ . Корегиран коефициент на детерминация е  $R^2=3.5\%$  (Табл. 2.7).

Табл. 2.7. Множествена линейна регресия между ниво на ОБ при НР към трети постнатален ден и патология по време на бременността при майката.

<i>Заболявания</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<i>Общо за всички регистрирани заболявания през бременността</i>	<b>5.046</b>	<b>0.025</b>	<b>3.5%</b>
<i>Заплашващо преждевр. раждане &amp; ЖПС</i>	<b>5.96</b>	<b>0.003</b>	<b>2.1%</b>
<i>ЖПС &amp; Отделителна система</i>	<b>3.024</b>	<b>0.050</b>	<b>1.3%</b>
<i>Прежд.раждане &amp; Анемия &amp; Прееклампися</i>	<b>2.844</b>	<b>0.037</b>	<b>1.8%</b>
<i>Прежд. раждане &amp; Щитовида жлеза &amp; ЖПС &amp; Прееклампися &amp; Анемия</i>	<b>2.417</b>	<b>0.019</b>	<b>3.5%</b>

## 2.2. Акушерски фактори

### 2.2.1. Механизъм на раждане

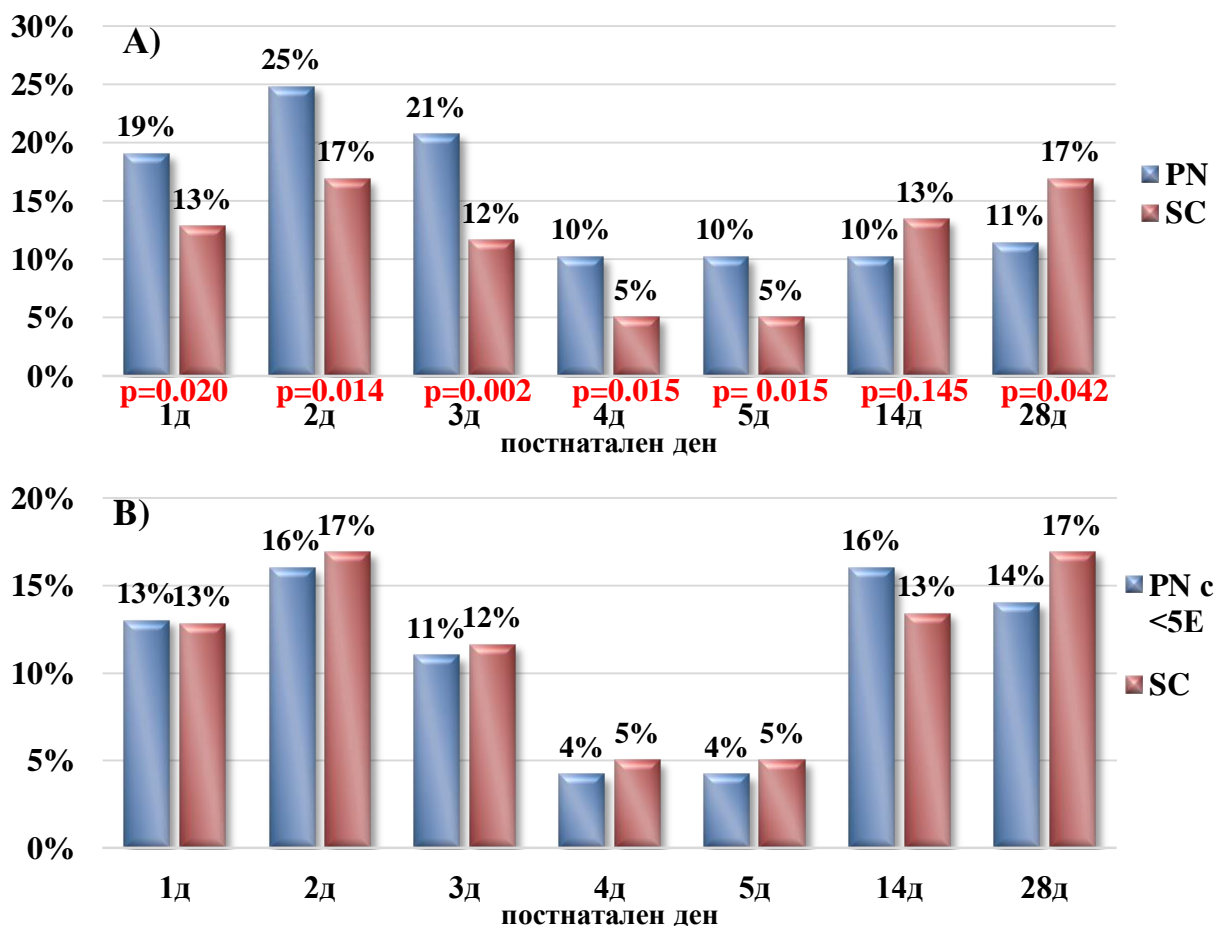
\***ПаНЖ**: Родените по нормален механизъм (PN) деца в наблюдаваната група са 246 (43.1%), по оперативен път (SC) – 320 (56.5%), при две НР раждането е протекло с инструментална намеса. От 1-ви до 5-ти постнатален ден при децата, родени по вагинален път, ХБ се среща съответно при 19%, 25%, 21%, 10% и 10%. При родени по оперативен път за същия период честотата на ХБ е съответно 13%, 17%, 12%, 5%, 5%. Родените чрез PN в сравнение с родените оперативно имат сигнификантно по-висока честота на ХБ за първите 5 дни (за 1-ви ден –  $p=0.020$ , за 2-ри ден –  $p=0.014$ , за 3-ти ден –  $p=0.002$ , за 4-ти ден –  $p=0.015$ , за 5-ти ден –  $p=0.015$ ) (*Фиг. 2.8. А*). При сравняване честотата на ХБ по постнатални дни между родени чрез SC и родени чрез PN с прилагана стимулация с по-малко от 5Е Окситоцин или неприлагана такава не се намери разлика (*фиг.2.8.В*).

Нивата на билирубинемия при НР чрез PN на втори постнатален ден са  $141.5 \pm 39.6 \mu\text{mol/L}$ , на трети ден –  $158.6 \pm 37.3 \mu\text{mol/L}$ , а при оперативно родените съответно  $131.1 \pm 40.6 \mu\text{mol/L}$  и  $151.3 \pm 39.7 \mu\text{mol/L}$  ( $p=0.015$ ;  $p=0.044$ ).

При новородените по нормален механизъм сравнихме средните нива на БР при децата, на които е прилагана окситоцинова стимулация с повече от 5Е, и тези на които не е прилагана стимулация или са аплицирани под 5Е окситоцин. Децата с повече от 5Е Окситоцин са 31 (12.6% от PN). Установихме сигнификантна разлика между двете групи

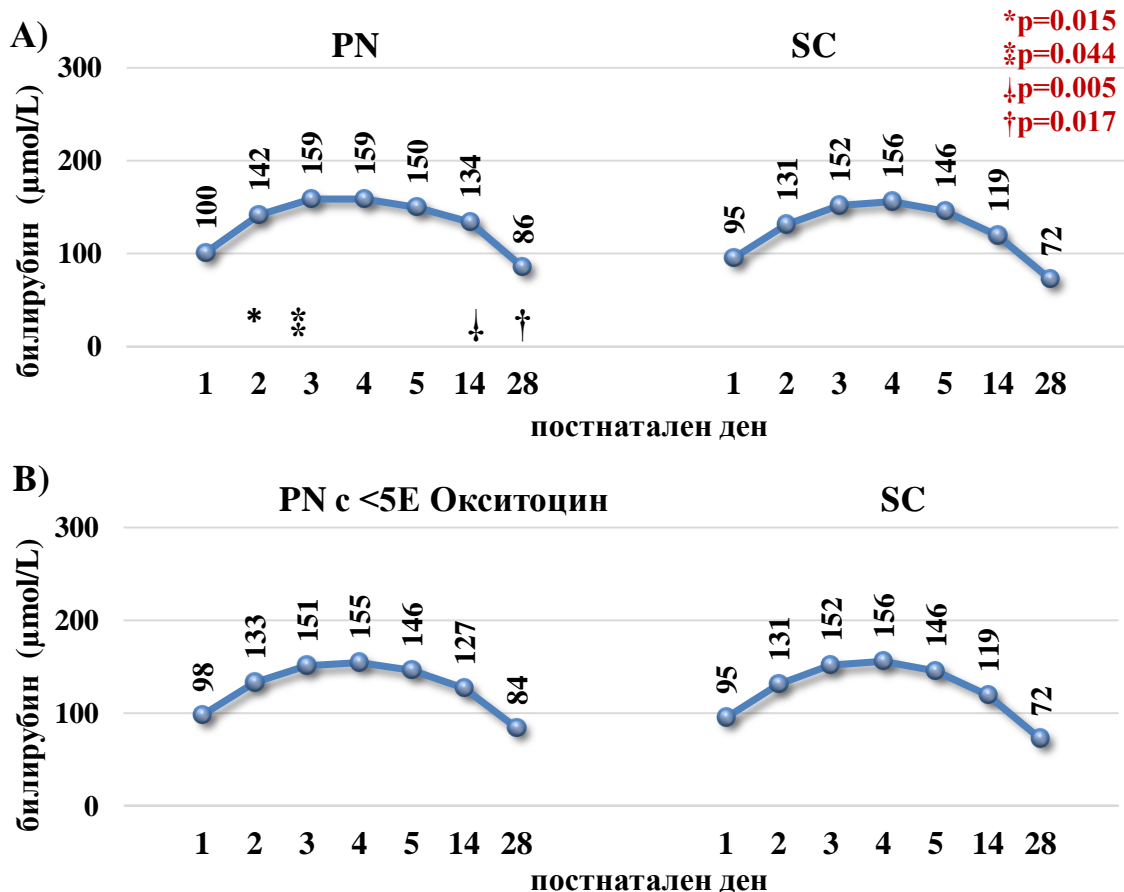
от първи до пети постнатален ден ( $p=0.009$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.021$ ). В първата група нивата на БР са съответно  $119.9\pm 27.5$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $180.2\pm 30.8$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $200.35\pm 23.5$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $175.8\pm 20.2$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $161.0\pm 21.9$   $\mu\text{mol/L}$ . Във втората група БР от първи до пети ден е със следните нива:  $97.6\pm 28.6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $133.3\pm 36.6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $151.0\pm 34.2$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $154.6\pm 35$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $146.1\pm 34.8$   $\mu\text{mol/L}$ . Установихме умерено силна корелация между механизма на раждане по вагинален път с приложението на по-големи дози от 5Е Окситоцин и нивата на БР през ранния неонатален период ( $p=0.001$ ;  $r=0.246$ ).

Сравнени средните нива на БР от първи до пети постнатален ден на децата, родени по оперативен път, и на децата, родени по нормален механизъм с прилаган Окситоцин под 5Е или неаплициран такъв, не показват сигнификантна разлика (Фиг.2.8. В).



Фиг. 2.8. Честота на ХБ (в %) според механизма на раждане, разпределена по постнатални дни: А) Сравнение между родени чрез PN и SC; В) Сравнение между родени чрез PN с приложен по-малко от 5Е Окситоцин или без Окситоцин и родени чрез SC.

**\*ПрНЖ:** Също така се доказва значима разлика в нивата на БР в зависимост от механизма на раждане към 14-ти постнатален ден (PN –  $134.1 \pm 51.7 \mu\text{mol/L}$ ; SC –  $119.0 \pm 47.2 \mu\text{mol/L}$ ;  $p=0.005$ ) и към 28-ми ден (PN –  $85.6 \pm 45.3 \mu\text{mol/L}$ ; SC –  $72.4 \pm 45.3 \mu\text{mol/L}$ ;  $p=0.017$ ) (Фиг. 2.9.A). Не се намери разлика в средните нива на БР при родените по оперативен път и родените по нормален механизъм с по-малко от 5Е прилаган Окситоцин (Фиг. 2.9.B).



Фиг. 2.9. Нива на общ билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) в зависимост от механизма на раждане по постнатални дни: А) Сравняване средни нива на билирубин между родени чрез PN и SC; Б) Сравняване средни нива на билирубин между родени чрез PN с приложени по-малко от 5Е Окситоцин или без Окситоцин и родени чрез SC.

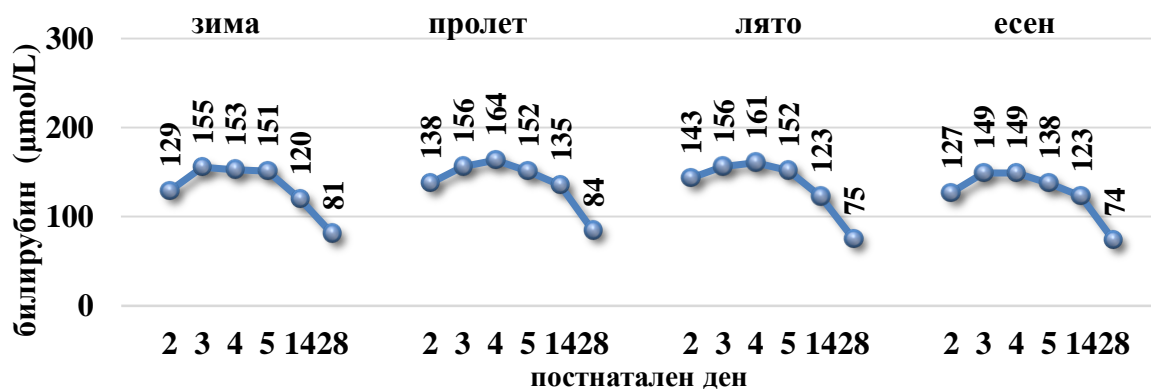
### 2.2.2. Сезон на раждане

**\*ПаНЖ:** Измерените средни нива на БР по постнатални дни на децата в зависимост от сезона на раждане са представени на Фиг. 2.10.

При сравняване средните нива на БР установихме сигнификантна разлика в зависимост от сезона на раждане за периода 2-ри-5-ти постнатален ден (Табл. 2.8). Децата,



родени през лятото, имат най-високи средни нива на БР, следвани от тези през пролетта. Най-ниски стойности имат родените през есента. Към 14-ти и 28-ми ден най-високи нива имат родените през пролетта, като за 28-ми ден тази разлика е сигнификантна (Фиг. 2.10; Фиг 2.11).

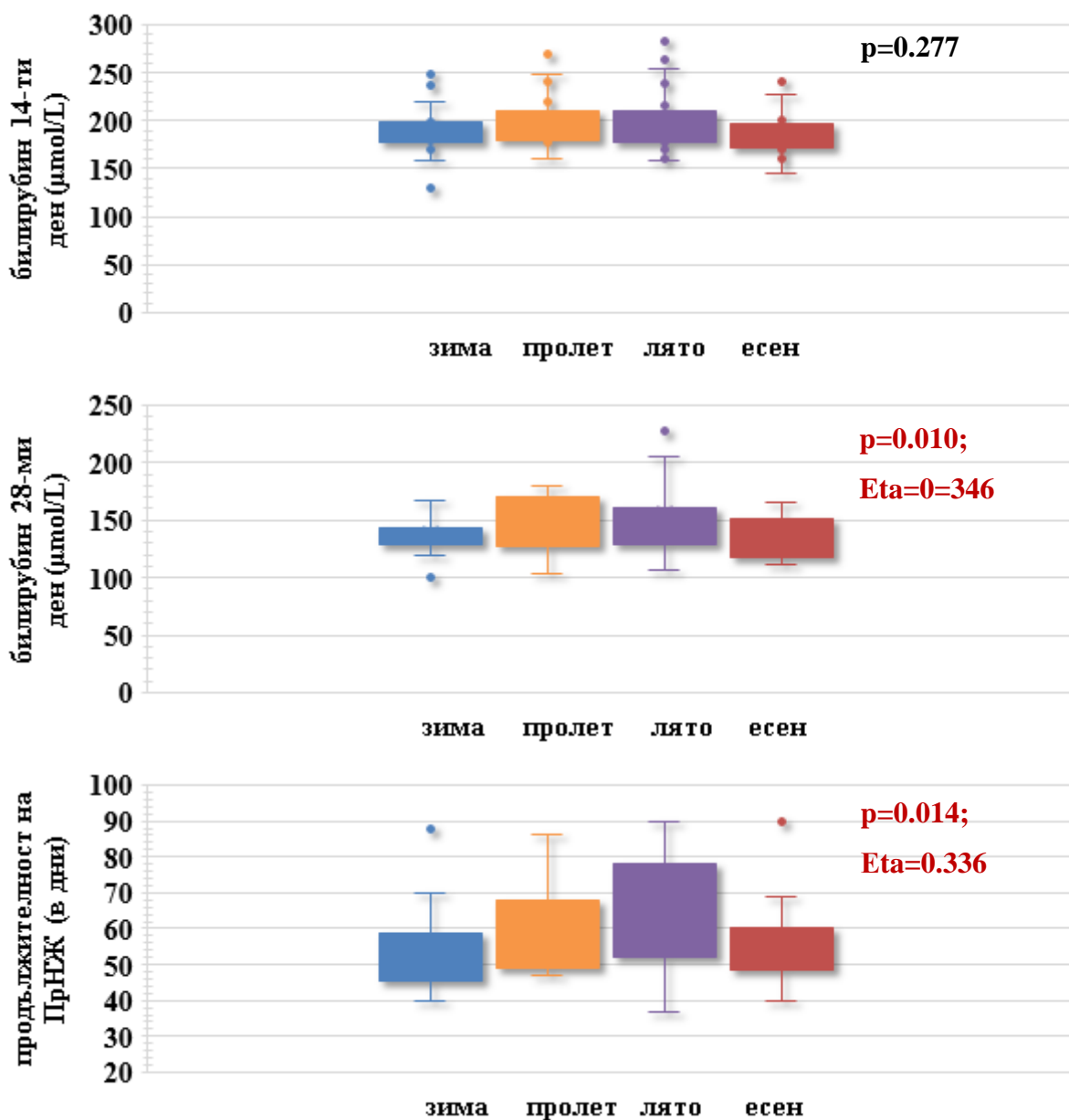


Фиг. 2.10. Средни нива на общия билирубин при новородените в наблюдаваната популация според сезона на раждане по постнатални дни

Коефициент на определеност ( $R^2$ ) на сезона на раждане е 4.0% на първи ден, 2.9% на втори, 0.6% на трети, 3.1% на четвърти и 4.0% на 5-ти ден. Към 14-ти ден е 1.3%, а в края на неонаталния период – само 0.9%.

Табл. 2.8. Разлика ( $p$ ) в нивата на билирубина в наблюдаваната популация според сезона на раждане за 2-ри до 5-ти постнатален ден ( $T$ -test).

Сезон	Зима	Пролет	Лято	Есен
Зима		Ден 4 / $p=0.044$	Ден 2 / $p=0.023$	Ден 5 / $p=0.040$
Пролет	Ден 4 / $p=0.044$			Ден 1 / $p=0.004$ Ден 4 / $p=0.001$ Ден 5 / $p=0.018$
Лято	Ден 2 / $p=0.023$			Ден 2 / $p=0.003$ Ден 4 / $p=0.012$ Ден 5 / $p=0.009$
Есен	Ден 5 / $p=0.040$	Ден 1 / $p=0.004$ Ден 4 / $p=0.001$ Ден 5 / $p=0.018$	Ден 2 / $p=0.003$ Ден 4 / $p=0.012$ Ден 5 / $p=0.009$	



Фиг. 2.11. Нива на транскутанния билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) на 14-ти и 28-ми ден и продължителност на изява на ПрНЖ, разпределени според сезона на раждане при 92 НР с ПрНЖ.

**\*ПрНЖ:** В групата НР с ПрНЖ най-голям брой деца са родени през лятото – 37%, следвани от тези през есента – 23%, зимата – 22% и най-малък брой през пролетта – 19% ( $p < 0.001$ ) (Табл. 2.2). Към 28-ми ден се отчете статистически значима разлика,  $F(3,89) = 3.727$ ,  $p = 0.014$  за средните нива на БР според сезона на раждане (Фиг. 2.11). Големината на ефекта е  $\text{Eta}^2 = 0.336$ , което е типична големина. Използван е постхок тест на Туки HDS (Tukey), който показва, че има статистически значима разлика между средните нива на БР на родените през лятото ( $155.4 \pm 31.8 \mu\text{mol/L}$ ) и есента ( $134.4 \pm 19.9 \mu\text{mol/L}$ )

( $p=0.018$ ). В продължителността на изява на ПрНЖ според сезона на раждане също се намери статистически значима разлика  $F(3,89)=3.982$ ,  $p=0.010$ . Големината на ефекта е  $\text{Eta}^2=0.346$ , което е по-голяма от типичната. С постхок тест на Туки (Tukey) се установи, че най-продължителен е иктерът на родените през лятото ( $64.7\pm 15.2$  дни) и има статистически значима разлика с родените през зимата ( $53.8\pm 11.1$  дни,  $p=0.018$ ) и есента ( $55.0\pm 10.5$  дни,  $p=0.008$ ) (*Фиг. 2.11*)

### **2.3. Неонатални фактори:**

#### **2.3.1. Анамнеза за НЖ при по-големи братя и/или сестри**

**\*ПаНЖ:** Родилките с две или повече раждания в обхванатата кохорта са 152, от тях 146 са отговорили на запитване дали имат спомен за развила се НЖ с необходимост от терапия при предходно дете. Позитивен отговор на този въпрос са дали 66.9%. Новородените, чиито по-големи братя или сестри са имали НЖ, имат по-високи средни нива на БР за целия неонатален период. С цел да се изследва асоциацията между анамнеза за НЖ при сиблинг и наличие на ХБ при следващо НР беше използван коефициентът на ранговата корелация Спирмън ( $r_s$ ). Коефициентът на Спирмън е  $r_s(98)=0.227$ ,  $p=0.025$ . Като големината на ефекта е близка до средната. Стойността на коефициента на определеност  $R^2$  показва, че приблизително 5% от дисперсията на ХБ се асоциира с анамнеза за НЖ при по-голям брат или сестра.

На втори постнатален ден средна стойност на БР е съответно  $119\pm 36.9$   $\mu\text{mol/L}$  в групата без и  $140.8\pm 40.9$   $\mu\text{mol/L}$  в групата с позитивна анамнеза ( $p=0.020$ ) (*Фиг. 2.12*). При НР с предшестваш сиблинг с НЖ в 59.8% от случаите се е наложило провеждане на ФТ, докато в другата група – само в 29.5%. Коефициентът на корелация Спирмън за връзка между приложена ФТ и анамнеза при сиблинг е  $r_s(144)=0.278$ ,  $p=0.001$ . Големината на ефекта е близка до средната. Коефициентът на определеност е  $R^2=8\%$ .

**\*ПрНЖ:** В Група ПрНЖ дялът на НР, чиито по-големи братя или сестри са с преживяна ПаНЖ, е сигнификантно по-голям – 78% ( $p=0.017$ ), сравнен с този дял при Група ФНЖ – 53% (*Табл. 2.2*).



Фиг. 2.12. Стойности на общ билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) на НР в зависимост от анамнеза за НЖ при предходен сиблинг

Мултифакторният линеен регресионен анализ между нивата на БР при НР и поредността на бременността, поредността на раждането и анамнезата за ХБ при предишни братя или сестри показва сигнификантни стойности на втори ( $R^2$ , 8.90%;  $p=0.032$ ) и четвърти постнатален ден ( $R^2$ , 8.2%;  $p=0.040$ ). Самостоятелно значение има позитивната анамнеза на първи ( $p=0.046$ ) и втори ( $p=0.036$ ) ден. За пролонгираните форми на ХБ при изследваните три показателя не се намери зависимост (Табл. 2.9).

Табл. 2.9. Поредност на бременността и раждането и анамнеза за ХБ при сиблинг и изява на НЖ по постнатални дни – мултифакторен линеен регресионен анализ

ден	Показатели*	$p$	$R^2$	$SD$
Ден 1		NS		
Ден 2	1	0.605	0.3%	
	1,2	0.290	2.6%	
	1,2,3	0.032*	8.9%	5.122÷41.144
Ден 3		NS		
Ден 4	1	0.037*	4.3%	-32.821÷-1.048
	1,2	0.066	5.4%	
	1,2,3	0.040*	8.2%	
Ден 5, 14, 28		NS		

\* $p \leq 0.05$

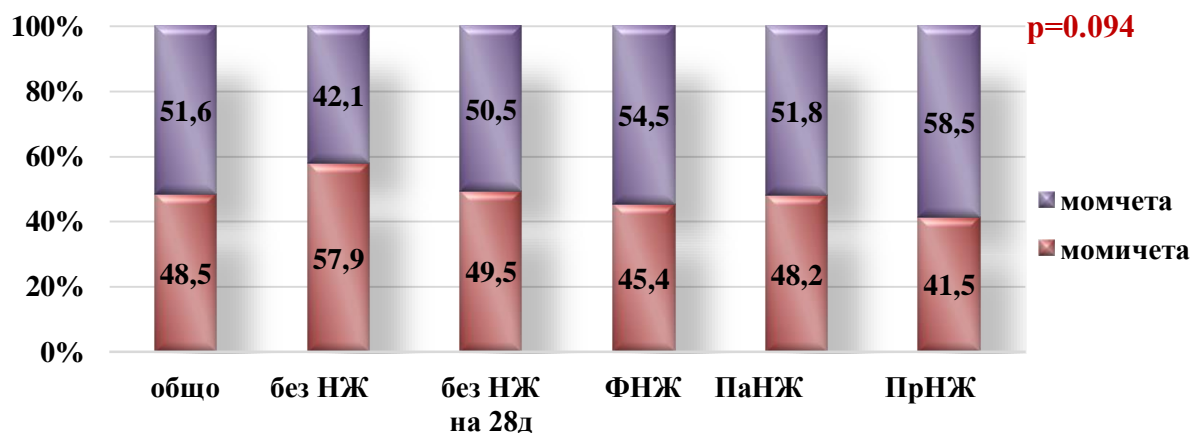
\* 1 – поредност на бременност, 2 – поредност на раждане, 3 – сиблинг с ХБ

### 2.3.2. Пол

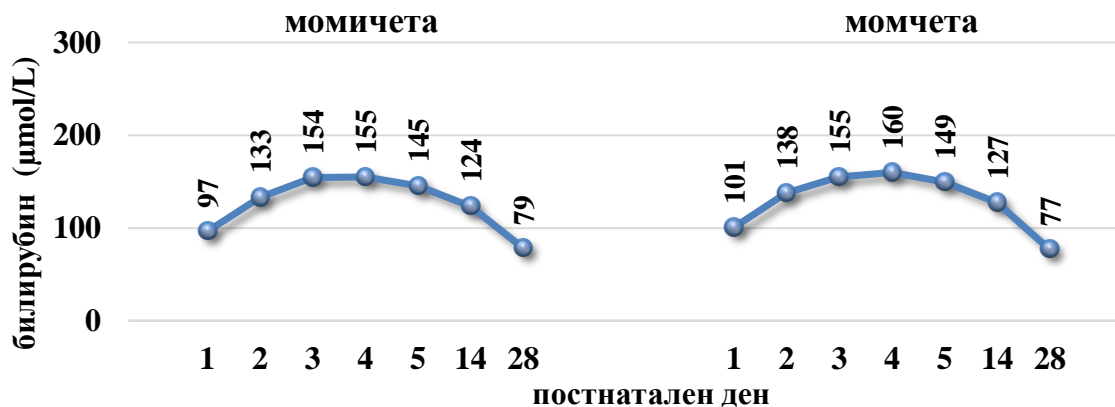
**\*ПаНЖ:** Половото разпределение в наблюдаваната група НР е 48.4% : 51.6% в полза на момчетата. На Фиг 2.13. е представено разпределение по пол според вида и продължителността на изява на НЖ. През ранния неонатален период повече са момичетата без НЖ – 57.9%, докато към 28-ми ден разлика между полове не се наблюдава. В Група ФНЖ и ПаНЖ преобладава мъжкия пол – съответно 54.5% и 51.8%.

**\*ПрНЖ:** В Група ПрНЖ делът на момчетата е още по-висок – 58.5%. Не се доказва статистически значима разлика в разпределението по пол и изява на НЖ за целия неонатален период ( $p=0.094$ ) (Фиг. 2.13.). Въпреки че има разлика в съотношението момчета : момичетата между групите без изявена НЖ (42.1% : 57.9%) и ПрНЖ (58.5% : 41.5%), тя не значима ( $p=0.078$ ).

На Фигура 2.14. е представена динамиката на средните стойности на общия БР по постнатални дни според пола на НР. При момчетата се отичат по-високи средни нива на общ БР от първи до 14-ти ден, но разликата между двата пола не е сигнификантна за целия неонатален период.



Фиг. 2.13. Разпределение по пол на видовете неонатална жълтеница (в %).



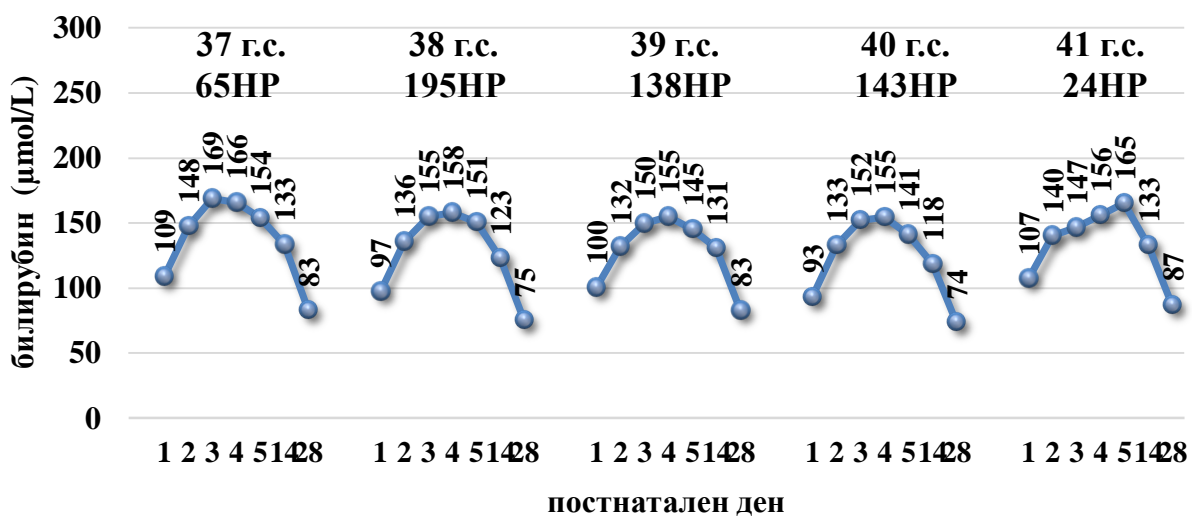
Фиг.2.14. Средни стойности на билирубина при момчета и момичета ( $\mu\text{mol/L}$ ) през неонаталния период.

### 2.3.3. Гестационна възраст

**\*ПаНЖ:** Обхванатата група новородени показва следното разпределение по гестационна възраст: 37 г.с. – 65 (11.5%) НР, 38 г.с. – 195 (34.5%) НР, 39 г.с. – 138 (24.4%) НР, 40 г.с. – 143 (25.3%) НР, 41 г.с. – 24 (4.2%) НР, 42 г.с. – 1 (0.2%) НР. Сравняването на средните нива на общия БР показва сигнификантна разлика между родените на възраст 37 и родените на възраст 38, 39, 40 и 41 г.с. Нивата на БР са най-високи при децата родени с 37 навършени г.с. за целия период на проследяване. За първи постнатален ден такава разлика има между родените на 37 и 40 г.с. ( $p=0.030$ ). За втори постнатален ден разлика има между родените с навършени 37 и 38, 39, 40 г.с. (съответно  $p=0.05$ ;  $p=0.017$ ;  $p=0.025$ ). На трети постнатален ден сигнификантна разлика има между НР на 37 г.с. и всички други възрастови групи ( $p=0.018$ ;  $p=0.003$ ;  $p=0.010$ ;  $p=0.037$ ). Регистрират се подобни различия на четвърти постнатален ден между НР на 37 г.с.и тези на 39 и 40 г.с. ( $p=0.056$ ;  $p=0.044$ ) (Табл. 2.10).

**\*ПрНЖ:** Не се намира разлика в нивата на БР сподред г.в. при раждане към края на неонаталния период (Фиг. 2.15; Табл. 2.10). За групата ПрНЖ се отчита сигнификантно по-голям дял на НР с възраст 37-38 г.с. – 53%, сравнено с Група ФНЖ – 38% ( $p<0.001$ ) (Табл. 2.2).

С цел да се изследва връзката между изявената ХБ и гестационната възраст при раждане се използва ранговия коефициент на Спирман. Установява се слаба отрицателна връзка за първите 5 дни след раждането ( $r=-0.141$ ,  $p=0.001$ ), за 14-ти ден ( $r=-0.096$ ,  $p=0.022$ ) и за 28-ми ден ( $r=-0.108$ ,  $p=0.010$ ).



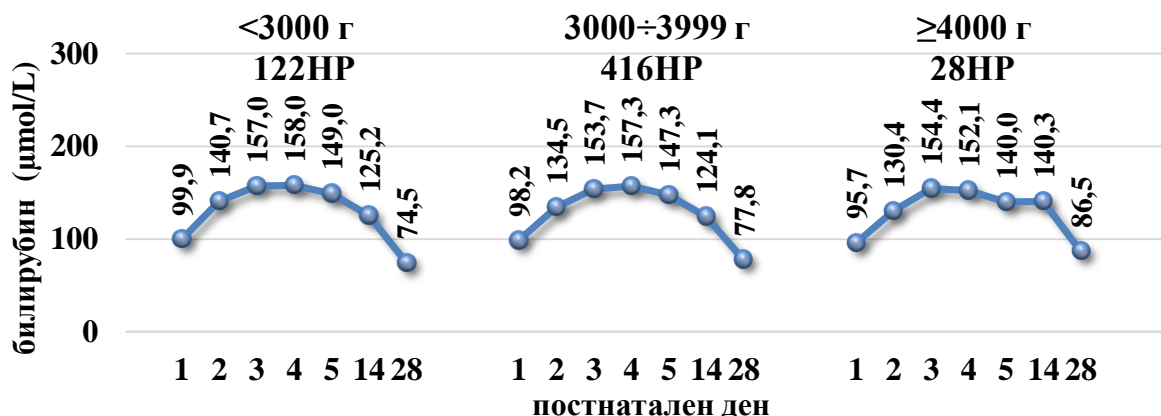
Фиг. 2.15. Средни нива на билирубина ( $\mu\text{mol/L}$ ) в зависимост от г.в. при раждане.

Табл. 2.10. Сравняване нивата на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) според г.в. при раждане по постнатални дни (T-test).

Ден	Групи по г.с.	N по групи г.с.	T-тест	$p \leq 0.05$	95% CI
1	37-40	65 - 143	2.230	0.030	1.578÷30.075
2	37-38	65 - 195	1.990	0.050	0.022÷23.839
	37-39	65 - 138	2.415	0.017	2.871÷29.175
3	37-40	65 - 143	2.280	0.025	1.925÷27.625
	37-38	65 - 195	2.386	0.018	2.434÷25.537
	37-39	65 - 138	3.060	0.003	6.861÷31.824
	37-40	65 - 143	2.623	0.010	4.161÷29.478
4	37-41	65 - 24	2.119	0.037	1.326÷42.838
	37-39	65 - 138	1.934	0.056	0.289÷22.781
	37-40	65 - 143	2.036	0.044	0.289÷22.677

#### 2.3.4. Тегло при раждане

НР се разделиха на три групи според теглото при раждане: под 3000 грама - 122 НР (21.6% от децата), от 3000 до 3999 г - 416 НР (73.5% от децата) и над 4000 г – 28 НР (4.9% от децата). Децата от групата с най-ниско тегло имат регистрирани най-високи нива на ОБ, като разликата им с другите групи не е сигнификантна, проследена за целия неонатален период (Фиг.2.16.).

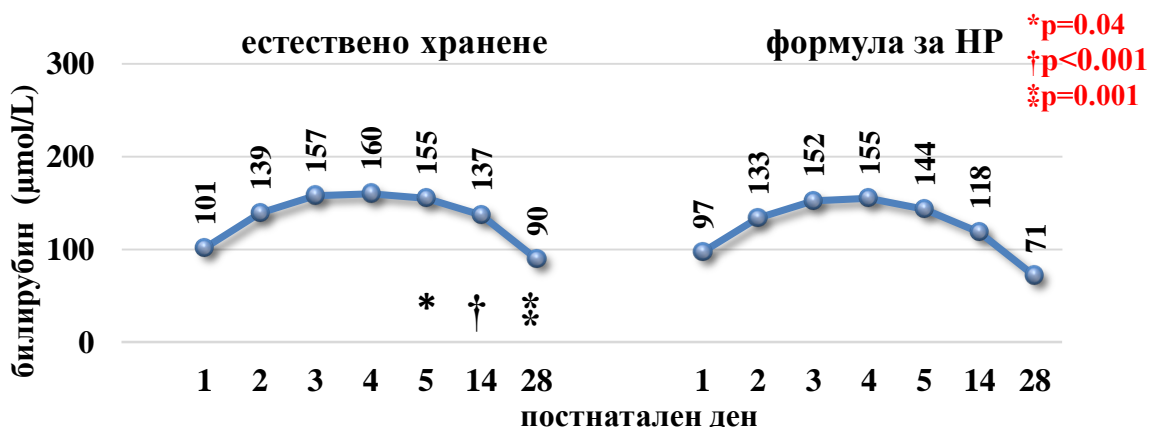


Фиг. 2.11. Средни нива на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) според теглото при раждане по постнатални дни

### 2.3.5. Начин на хранене

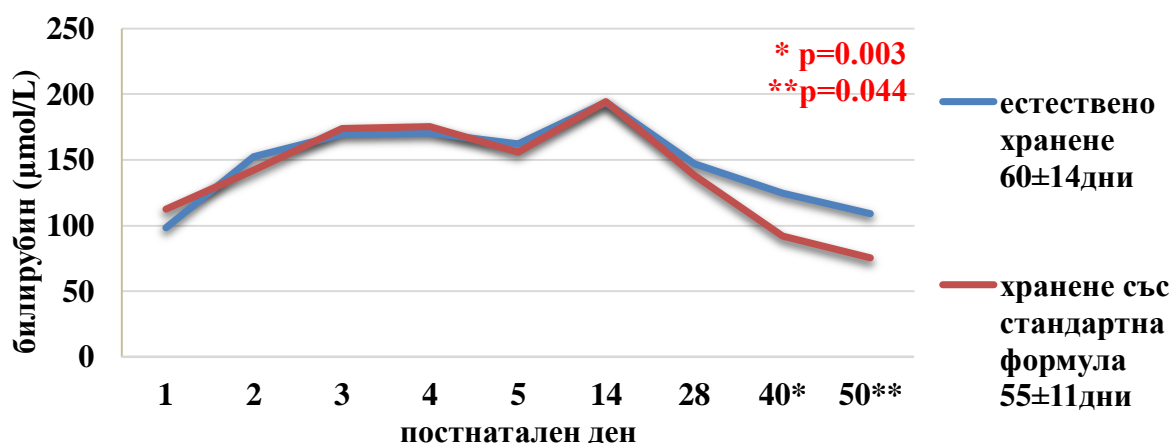
НР се разделиха на две групи в зависимост от начина им на хранене – естествено хранени (234 – 41.3%) и хранени със стандартна формула за новородени (332 – 58.7%). Естествено хранените са с измерени по-високи средни нива на общия БР за целия период на наблюдение, като сигнификантна разлика се наблюдава на 5-ти, 14-ти и 28-ми ден ( $p=0.04$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.001$ ) (Фиг. 2.17)

\*ПрНЖ: Естествено хранените НР доминират в Група ПрНЖ и са 79%. През неонаталния период не се регистрира разлика в нивата на БР в зависимост от начина на хранене в Група ПрНЖ, но се отчита сигнификантна такава в стойностите на БР, измерени около 40-ти ( $p=0.003$ ) и около 50-ти ден ( $p=0.044$ ), като при естествено хранените те са по-високи (Фиг. 2.18). Не се открива сигнификантна разлика в продължителността на изява на НЖ ( $p=0.064$ ) според начина на хранене. За естествено хранените НР тя е  $60\pm 14$  дни, а за хранени със стандартна формула –  $55\pm 11$  дни.



Фиг. 2.17. Средни нива на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) в зависимост от начина на хранене на НР по постнатални дни





Фиг. 2.18. Средни нива на билирубина (в  $\mu\text{mol/L}$ ) според начина на хранене в Група ПрНЖ

### 2.3.6. Оценка по Апгар.

Табл. 2.11. Средни стойности на общ билирубин по дни според оценка по Апгар на 1-ва и 5-та минута

Минута на оценката	Постнатален ден	Оценка по Апгар	N	Общ билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ )	p
1-ва	Ден 1	1-3	4	110.3 ± 37.2	0.001
		4-7	45	105.6 ± 27.2	
		8-10	139	95.7 ± 32.3	
	Ден 2	1-3	6	148.3 ± 42.6	0.011
		4-7	85	143.2 ± 38.8	
		8-10	273	132.9 ± 40.7	
	Ден 3	1-3	6	171.8 ± 27.9	0.039
		4-7	109	155.7 ± 39.0	
		8-10	357	153.7 ± 38.9	
	Ден 4	1-3	6	177.5 ± 13.0	NS
		4-7	91	153.8 ± 34.7	
		8-10	261	157.8 ± 32.1	
	Ден 5	1-3	5	163.3 ± 33.0	NS
		4-7	59	145.3 ± 33.2	
		8-10	152	147.7 ± 30.2	
5-та	Ден 1	4-7	8	105.4 ± 29.7	0.008
		8-10	180	98.1 ± 31.5	
	Ден 2	4-7	16	131.2 ± 38.9	0.006
		8-10	348	135.5 ± 40.5	
	Ден 3	4-7	21	155.1 ± 47.9	NS
		8-10	452	154.4 ± 38.4	
	Ден 4	4-7	13	157.1 ± 41.8	NS
		8-10	351	157.2 ± 32.3	
	Ден 5	4-7	11	151.1 ± 41.3	NS
		8-10	204	147.1 ± 30.5	

**\*ПаНЖ:** На Табл.2.11. са представени средни стойности на общия БР според оценката по Апгар на 1-ва и 5-та минута. Децата, родени в умерена и тежка асфиксия (Апгар на 1-ва мин.  $\geq 4$  и  $\leq 7$ ), на първи, втори и трети ден имат сигнификантно по-високи средни нива на БР ( $p=0.001$ ;  $p=0.011$ ;  $p=0.039$ ). Родените в тежка асфиксия (Апгар на 1-ва мин.  $\leq 3$ ) имат патологични средни нива на БР за първите дни след раждане. Ако оценката по Апгар и на 5-та мин е под 8 се регистрира сигнификантна разлика в нива на БР на първи и втори ден ( $p=0.008$  и  $p=0.006$ ). Родените в тежка и умерена асфиксия (Апгар под 7 на 1-ва и 5-та минута) на първи ден са с измерени средни нива на БР над референтни за възрастта.

**\*ПрНЖ:** Не се намери корелация между ПрНЖ и оценка по Апгар.

Табл. 2.12. Множествена линейна регресия за връзката между неонаталните и интрапарталните фактори с нивата на общия билирубин по възраст в постнатални дни

Модел	Фактори*	$p^{**}$					$R^2\ddagger$				
		Постнатален ден									
		1	2	3	14	28	1	2	3	14	28
1	1		0.010	0.042	0.009	0.019		1.8%	0.9%	1.9%	1.9%
2	1, 2		0.005	0.003	0.026			2.9%	2.4%	2.1%	
3	1, 2, 3		0.009	0.010	0.040			3.2%	2.4%	2.4%	
4	1, 2, 3, 4		0.015	0.023				3.4%	2.4%		
5	1, 2, 3, 4, 5		0.004	0.030				4.6%	2.6%		
6	1, 2, 3, 4, 5, 6		0.009	0.055				4,6%	2.6%		
7	5	0.049					2.3%				

\* 1 – механизъм на раждане, 2 – г.в., 3 – тегло, 4 – пол, 5 – Апгар 1-ва мин., 6 – Апгар 5-та мин.

\*\*  $p \leq 0.05$

$\ddagger R^2$  – коефициент на определеност

Изградени бяха модели на множествена линейна регресия за оценка на влиянието на различни фактори върху хипербилирубинемията на новороденото: пол, гестационна възраст, механизъм на раждане, тегло при раждане, оценка по Апгар на 1-ва и 5-та мин. (Табл. 2.12). Механизмът на раждане повлиява сигнификантно нивата на билирубинемия на втори ( $p=0.010$ ), трети ( $p=0.042$ ), 14-ти ( $p=0.009$ ) и 28-ми ден ( $p=0.019$ ). Съчетанието на факторите механизъм на раждане и гестационна възраст при раждане, както

и тези два фактора в комбинация с тегло при раждане също имат определяща роля за хипербилирубинемията на втори ( $p=0.005$  и  $p=0.009$ ), трети ( $p=0.003$  и  $p=0.010$ ) и 14-ти ден ( $p=0.026$  и  $p=0.040$ ). При втория модел с раждане пер виас натуралес и по-ниска г.в. при раждане се обясняват 2.5% от хипербилирубинемията на 2-ри ден, 2.4% на трети ден и 2.1% на 14-ти ден. При трети модел тези проценти са съответно 3.2%, 2.4% и 2.4%. На първи ден ниската оценката по Апгар на 1-ва мин. има сигнификантно самостоятелно значение ( $p=0.049$ ) за нивото на общия билирубин и с нея се обясняват 2.3% от случаите на ХБ.

На Табл. 2.13 е представено влиянието на изучаваните фактори върху изязвана на ПаНЖ и ПрНЖ.

Табл. 2.13. Отношение на различните фактори върху изявата на ПаНЖ и ПрНЖ (↑ - нараства БР, ↓ - намалява БР)

<b>Фактори ≠</b>	<b>ПаНЖ</b>	<b>ПрНЖ</b>
<i>Възраст на майката &lt;20 г</i>	↑	
<i>Поредност на бременността</i>		
<i>Поредност на раждането</i>	↑	↑
<i>Анамнеза при сиблинг за преживяна НЖ</i>	↑	
<i>Патология със заплашващо прежд. раждане</i>	↑	
<i>Патология на щитовидна жлеза на майка</i>	↓	
<i>Прееклампсия / Хипертония</i>	↓	
<i>Тромбофилия</i>		↓
<i>Анемия на бременността</i>	↓	
<i>Инфекции на женската полова система</i>	↑	
<i>Инфекции на отделителна система у майката</i>	↑	
<i>АВО-несъвместимост</i>	↑	
<i>Rh-несъвместимост</i>	↑	
<i>Раждане през сезон лято</i>	↑	↑
<i>Раждане през сезон есен</i>		↑
<i>Механизъм на раждане</i>	↑	↑
<i>Апгар на 1-ва мин., 5-та мин.</i>	↑	
<i>Г.в. новородено</i>	↑	
<i>Тегло новородено</i>	↑	↑
<i>Естествено хранене</i>	↑	↑

## *Обсъждане на Задача 2*

Идентифицирането сред всички новородени на тези, които са изложени на риск от развитие на патологична хипербилирубинемия, е клинично предизвикателство [282]. Нашето проучване показва обратна корелационна зависимост между възрастта на майката и нивата на ОБ при НР. Goyal M et Srivastava A също намират статистически значима връзка между нивата на общия серумен билирубин и възрастта на майката в години ( $p < 0.05$ ) [120]. Сходни твърдения се регистрират в проучвания от различни географски региони [221, 242, 288].

Наблюдения върху местоживееене, образование, възраст [27, 120] и семейно положение на родилката и връзката им с неонаталната хипербилирубинемия в проучвания в Азия и Африка показват значителна роля на отдалечеността от медицинско обслужване, раждането в домашни условия, лошия социален статус и ниския образователен ценз на родилката като фактори, оказващи неблагоприятен ефект [60, 65, 71, 120, 221]. В нашето проучване не доказахме влияние на демографските показатели (местоживееене, семейно положение и образование на майката) върху изявата и протичането както на ПаНЖ, така и на ПрНЖ. Организацията на здравеопазването в България предполага ражданията да се осъществяват в здравни заведения, като последните са достъпни за всички пациенти, новородените се наблюдават задължително през първите три дни в неонатологичните звена. за разлика от други системи на здравеопазване в Азия и Африка.

Връзката на нивата на билирубинемия през ранния неонатален период с позитивната анамнеза за НЖ при предшестваш брат или сестра се потвърди и от нас, подобно на редица научни съобщения [154, 211, 216]. Тези данни сочат за фамилен характер на изява на НЖ, въпреки че не е доказано дали тази установена връзка е генетично обусловена [202].

В групата НР, които проследихме, едва 1/3 са от втора или следваща бременност и по-малко от 1/3 са от второ или следващо раждане. По-ниският паритет пречи за обективизиране на въздействието на тези фактори върху изявата на НЖ. В нашето проучване поредността на бременността не корелира с нивата на билирубинемия, като този резултат съвпада с данни на Osborn LM et al.; Linn S et al. и Goyal M & Srivastava A [120, 172, 222]. Ние намираме сигнификантно по-високи нива на общия билирубин при децата, родени от второ или поредно раждане. Тези данни са свързани с позитивната анамнеза за преживяна НЖ при по-големи братя/сестри. Корелацията между поредността на раждането и нивата на билирубина, която ние отчитаме, съвпада с резултати на Linn S et al.

Най-младите майки имат регистрирани най-високи нива на БР при техните НР. Познанията, отношението и поведението на майките относно различните аспекти на НЖ са значително по-добри при по-възрастните жени в сравнение с по-младите и значително по-добри с увеличаване броя раждания, както и значително по-добри при родилките с по-високо ниво на образование [27]. В нашата група новородени образователният ценз и местоживеенето на майката не са от решаващо значение за наличието на НЖ при НР, вероятно поради организацията на здравеопазването в Република България, от една страна, и незначителния дял родилки с нисък образователен ценз – от друга.

Доказаната от нас връзка между патология на бременността със заплашващо преждевременно раждане и по-високи нива на билирубина през ранния неонатален период е сходна с резултатите от други проучвания [242, 288].

Въпреки големия дял на родилки с обезитас, ние не намерихме зависимост между тази патология и изявата на НЖ при НР, за разлика от други научни съобщения [242].

При децата, чиито майки са имали регистрирани хипертензивни състояния през бременността, се отчита по-ниска честота на хипербилирубинемия, наложила фототерапия. В случай на прееклампися се стимулира съзряване на чернодробната функция у фетуса, което обяснява по-ниската честота на хипербилирубинемия у доносни НР [289]. Съобщенията на някои автори за връзката между прееклампися и неонатална хипербилирубинемия се базират на проучвания, обхващащи и недоносни новородени. Самата прееклампися е предпоставка за преждевременно раждане. При недоносените новородени обаче механизмът на изява на неонаталния иктер е свързан с намеса на много фактори, най-същественят от които е незрелостта на чернодробната функция [59, 60].

Заболяванията на майката, които влияят върху проявата на ХБ през ранния неонатален период в нашето проучване, са патология на бременността със заплашващо преждевременно раждане, заболявания на отделителната система и възпалителни заболявания на женската полова система. Taneja S et al., 2017 [259] установяват силна позитивна връзка между майчината инфекция и неонаталната хипербилирубинемия ( $p \leq 0.05$ ). Новородени, чиито майки са имали инфекция по време на бременността, се засягат по-често от НЖ [116]. Според нашето проучване децата на майки с възпалителни заболявания на женската полова система, на отделителната система и с обща инфекциозна патология през бременността страдат по-често от ХБ (съответно 58.8, 48.1 и 48.2%) в сравнение с децата на здравите майки.

Обратна корелационна зависимост открихме между заболявания на щитовидната жлеза, анемиите на бременността и НЖ при НР. Майките с патология на щитовидната жлеза към момента на раждане са били в добре контролирано еутироидно състояние, ето защо не регистрираме по-високи нива на БР при техните деца, сравнени с останалите. Децата на майки анемия на бременността не са с по-висока честота на изявен иктер, което говори за адекватно проведена терапия, тъй като суплементацията с високи дози желязо при бременни жени се асоциира с по-висока честота на НЖ. Свърхдозирването на суплементираното желязо при бременните води до увеличените му запаси в плода, а това оказва влияние върху чернодробните ензими, участващи в метаболизма на хема [236].

Незначителен е делът на НР с диабетна фетопатия в наблюдаваната от нас група вероятно поради факта, че диабетът по време на бременност води по-често до преждевременно раждане.

Според нашите резултати сезонът на раждане повлиява честотата на хипербилирубинемията. Редица проучвания са посветени на тази връзка и я доказват [40, 66, 137, 242]. Ние доказваме у нашите НР за целия период на проследяване най-ниски нива на билирубина през есента, а най-високи – през пролетта. Средните стойности на билирубина са сигнификантно различни при деца, родени през различните сезони. Еволюцията на билирубинемията се влияе комплексно от различни климатични фактори, които включват температура, влажност, движение на въздушни маси, интензивност и продължителност на слънцегреене, надморска височина [40, 66, 137, 242].

Механизмът на раждане също оказва влияние върху нивата на общия билирубин при НР. Рискови за изява на ранна и пролонгирана НЖ са родените по вагинален път и особено родените в домашни условия, което е свързано с по-голяма вероятност за протрахирано раждане и родово-травматични увреждания с последваща резорбция на мекотъканни хематоми [140, 221, 242]. Приложението на Окситоцин за индукция на раждане оказва влияние върху честотата на ХБ и нивата на БР [60, 116]. Това се наблюдава и в нашата група деца.

В нашето проучване установихме сигнификантно по-високи нива на билирубина при деца, родени в асфиксия, подобно на резултати от други автори [221, 242, 288]. Това вероятно се дължи на липсата на добра оксигенация и перфузия на органите на НР при асфиксия, включително и на черния дроб, отразяващо се на способността за конюгиране на билирубина и водещо до жълтеница. От друга страна, асфиктичното увреждане на

бъбреците е причина за по-малко отделяне на конюгиран билирубин, като по този начин причинява конюгирана ХБ и клинична НЖ.

Според проучване в Англия рискови фактори за хоспитализиране на доносни НР с НЖ са мъжки пол, възраст 37 г.с., азиатска етническа принадлежност и многоплодно раждане [45]. Ние не намираме разлика в половото разпределение на ПаНЖ за разлика от Bulbul et al. (2014), Scrafford et al. (2013), Bracci et al. (1989), Boskabadi et al. (2012), които установяват по-високи нива на БР при мъжки пол. На този етап научно обяснение за доминиране на мъжкия пол при НР с НЖ няма.

Преждевременно родените деца (<37 навършени г.с.) са в по-висок риск от тежка НЖ сравнение с доносените НР ( $\geq 37$  г.с.), главно поради повишеното производство на билирубин, чернодробна незрялост и повишена ентерохепатална циркулация на билирубина поради чревна незрялост и забавено ентeрално хранене. Въпреки че този риск намалява с увеличаване на гестационната възраст, дори късно недоносените (34–36 г.с.) и по-рано родените (37–38 г.с.) имат по-висок риск от тежко протичаща жълтеница и развитие на билирубинова невротоксичност, отколкото при родените на възраст 39–40 г.с. [221]. Ние намираме също сигнификантно по-високи нива на билирубин през ранния неонатален период при родените на възраст 37 г.с. По-младата г.в. е предпоставка за изява и на ПрНЖ, което ние също доказваме нашето проучване с пролонгиран иктер са 53% от децата на възраст 37–38 г.с., в сравнение с 47% от НР възраст 39–41 г.с.

Ние регистрирахме несигнификантно по-високи нива на билирубин през ранния неонатален период при НР с тегло при раждане под 3000 г. По-ниско тегло при раждане се наблюдава при по-рано родени НР (37–38 г.с.) или при деца с интраутеринна хипотрофия. При първите НЖ може да се обясни с относителната незрялост на черния дроб. Във втората група нерядко е налице полицитемия, което е предпоставка за изява на НЖ [149, 283].

НР с ЖММ често имат по-бавен спад на БР, сравнени с ХБ от други причини, което води до пролонгиране на иктера. ЖММ се характеризира с продължителна ХБ, бавно намаляваща до нормални стойности до края на 12-та седмица [231], а в някои случаи и по-късно [181]. Такава тенденция на изява на билирубинемия наблюдавахме и ние. Кърмените деца показаха сигнификантно по-високи нива на билирубин в края на ранния неонатален период и към 28-ми ден. Установихме значимо по-голям дял на изключително кърмени в Групата ПрНЖ, като нивата на билирубина през втори месец при тях са сигнификантно по-високи.



Естественото хранене е предпоставка за задържане на сигнификантно по-високи нива на БР след края на неонаталния период заради усиления ентерохепатален кръговрат на БР под влияние на някои от съставките на кърмата. Значителният тегловен спад през първите дни след раждането, както и незадоволителният тегловен прираст през първия месец, са определящи фактори за пролонгиране на НЖ.

Нашите резултати за преваляване на естествено хранените в Група ПрНЖ съвпадат с резултатите от други проучвания. Най-много се доближаваме в анализа на етиологичната структура на ПрНЖ по показателя ЖММ с резултатите на Çetinkaya et al (Табл. 2) [67].

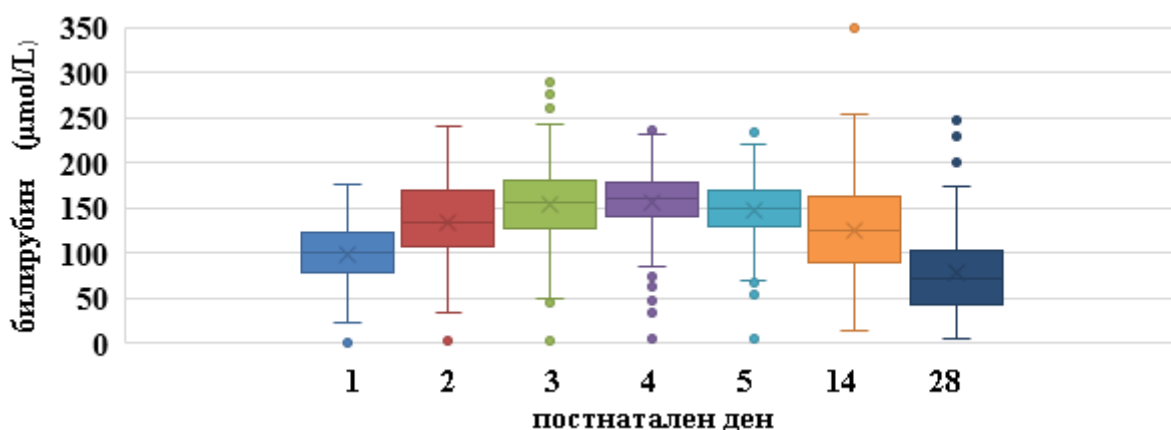
### ***Заклучение***

Според нашите данни пренаталните фактори, които увеличават честотата на НЖ и нивата на серумния БР при НР, са поредността на раждане, анамнезата за жълтеница при по-големи братя/сестри, по-млада възраст на майката. Възпалителните заболявания на женската полова система увеличават билирубинемията при НР, а патология на отделителната система – нейната честота. Ако е добре контролираната функцията на щитовидната жлеза, както и балансирана суплементацията с желязо на бременната, не се повлиява степента на билирубинемия. Прееклампсията и Хипертонията по време на бременността имат превантивен ефект по отношение на ХБ при доносни новородени. При изключително кърмените новородени се среща по-често ПрНЖ.

НЖ е специфично състояние за неонаталния период с многофакторна етиология. Съчетанието на различни фактори – вагинално раждане, по-млада г.в., по-ниско тегло, асфиксия, по-млада възраст на майката, патология на бременността (заплашващо преждевременно раждане, инфекции на половата или отделителната системи), изключително кърмене, е предпоставка за изява на ХБ при НР.

**Задача 3.** *Да се проследи динамиката на общия БР при доносени новородени до достигане на референтни граници с цел изработване на номограма.*

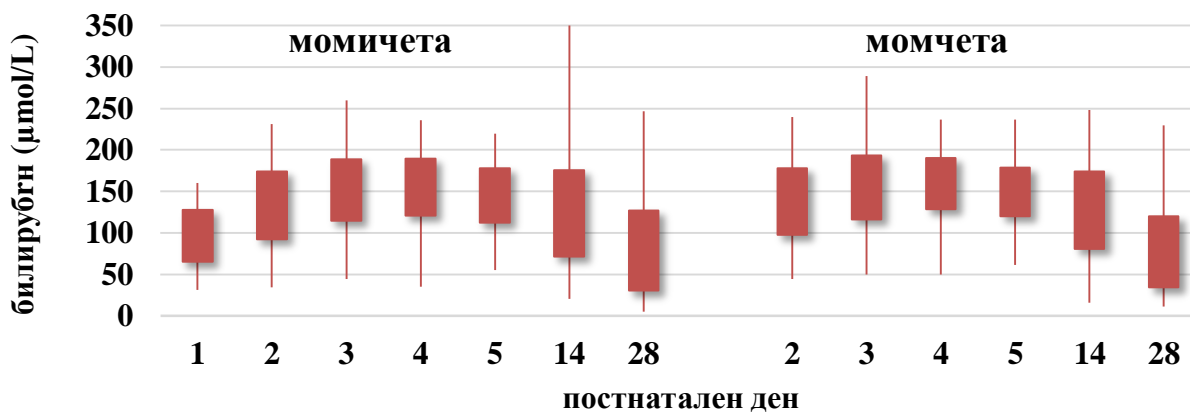
Проследяване динамиката на БР в обхванатата група НР се осъществи чрез общо 2636 измервания с помощта на транскутанна билирубинометрия, от които 1685 са в рамките на болничния престой, а останалите 951 в амбулаторни условия. Средно на дете са извършени по 4.7 измервания. Стойностите на БР са отразени на Фиг. 3.1, като от 1-ви до 5-ти постнатални дни те са съответно:  $98.4 \pm 31.4 \mu\text{mol/L}$ ,  $135.5 \pm 40.5 \mu\text{mol/L}$ ,  $154.4 \pm 38.8 \mu\text{mol/L}$ ,  $157.2 \pm 32.6 \mu\text{mol/L}$ ,  $147.3 \pm 31.1 \mu\text{mol/L}$  за цялата група. Към 14-ти ден средното ниво на БР е  $125.3 \pm 49.5 \mu\text{mol/L}$ , като са направени измервания на 63.8% от НР от които 68 (19% от измерените и 12% от цялата група) са с хипербилирубинемия и средна стойност на БР  $194.0 \pm 28.0 \mu\text{mol/L}$ .



Фиг. 3.1. Транскутанни нива на билирубина при 566 доносени новородени от първи до 30-ти постнатален ден ( $\mu\text{mol/L}$ ).

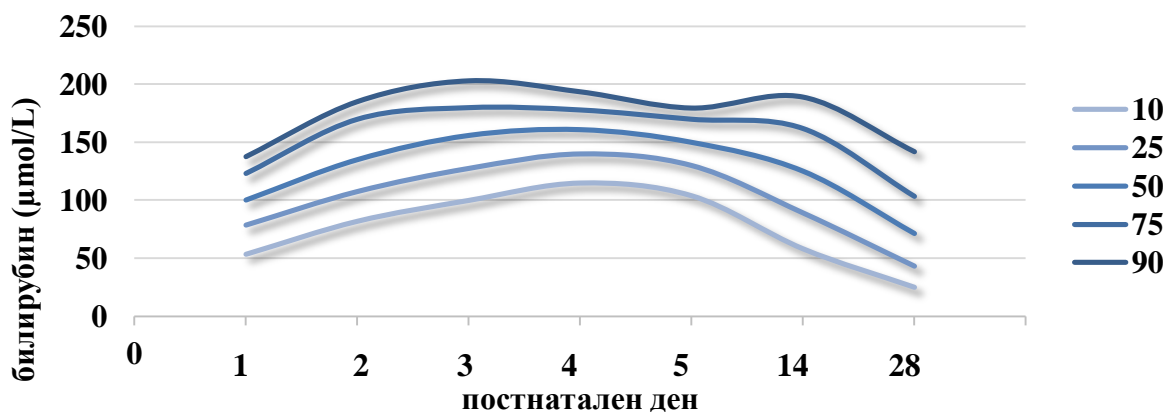
Към 28-ми ден средното ниво на БР е  $77.6 \pm 45.6 \mu\text{mol/L}$ , при осъществена билирубинометрия на 51.1% от групата наблюдавани, от които 82 деца (28% от измерените и 14.5% от цялата група) са с ХБ и средна стойност на БР  $137.3 \pm 30.9 \mu\text{mol/L}$ . Новородените, на които не е отразено транскутанно ниво на БР към 14-ти и 28-ми ден, са преценени визуално като такива без налична НЖ.

Сравнихме нивата на БР, разпределени според пола на наблюдаваните деца, за целия неонатален период и не установихме сигнификантна разлика (Фиг. 3.2).



Фиг. 3.2. Нива на общ транскутанно измерен билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) според пола от първи до 28-ми ден

Построихме номограма с измерените стойности на БР, отразена на Фиг. 3.3., с пет перцентилни линии (10, 25, 50, 75, 90 персентиля).



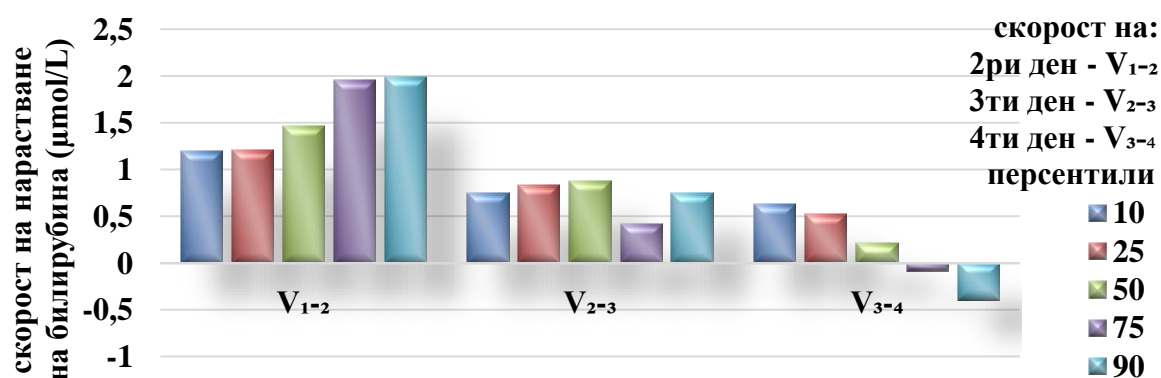
Фиг. 3.3. Номограма на криви от 10-ти до 90-ти персентиля за транскутанни нива на билирубин от 1-ви до 28-ми ден при 566 доносени новородени деца от европейска раса.

Актуалните стойности на БР по персентиля и броят измервания по дни са отразени в Табл. 3.1. Нивата на билирубина на 90-ти перестил по дни от първи до пети, на 14-ти и 28-ми са съответно:  $137.3 \mu\text{mol/L}$ ,  $185.0 \mu\text{mol/L}$ ,  $203.0 \mu\text{mol/L}$ ,  $193.5 \mu\text{mol/L}$ ,  $179.4 \mu\text{mol/L}$ ,  $188.9 \mu\text{mol/L}$ ,  $141.6 \mu\text{mol/L}$ .

Табл. 3.1. Стойности на транскутанния билирубин (в  $\mu\text{mol/L}$ ) по персентили 10, 25, 50, 75 и 90 от първи до пети, 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 трети към четвърти ( $V_{3-4}$ ) постнатален ден по персентили 10, 25, 50, 75 и 90 (Фиг. 3.4). 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. Нашите данни за скорост на нарастване на БР за втори, трети и четвърти дни по персентили, сравнени с публикуваните от De Luca et al. (2008), не показват сигнификантна разлика.



Фиг. 3.4. Скорост на нарастване на билирубина ( $\mu\text{mol/L/h}$ ) за 10-ти, 25-ти, 50-ти, 75-ти и 90-ти персентили на втори ( $V_{1-2}$ ), трети ( $V_{2-3}$ ) и четвърти ( $V_{3-4}$ ) постнатални дни

При съпоставяне обаче на средните нива на общия БР, групирани спрямо скоростите  $V_{1-2}$  и  $V_{2-3}$  и разделени в две групи – над  $4.3 \mu\text{mol/L/h}$  и под тази стойност за съответните дни, се доказва сигнификантна разлика ( $p < 0.001$ ). Новородените, които на трети ден имат регистрирана скорост на увеличение на БР  $V_{2-3} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$ , са със сигнификантно по-високи нива на БР на 14-ти ( $149.3 \pm 38.0 \mu\text{mol/L}$ ;  $p = 0.005$ ) и 28-ми ден ( $98.5 \pm 31.7 \mu\text{mol/L}$ ;  $p = 0.008$ ) спрямо тези с по-ниска от тази стойност скорост на нарастване на БР (14-ти ден –  $123.0 \pm 49.8 \mu\text{mol/L}$  и 28-ми ден –  $75.2 \pm 46.4 \mu\text{mol/L}$ ) (Табл. 3.2).

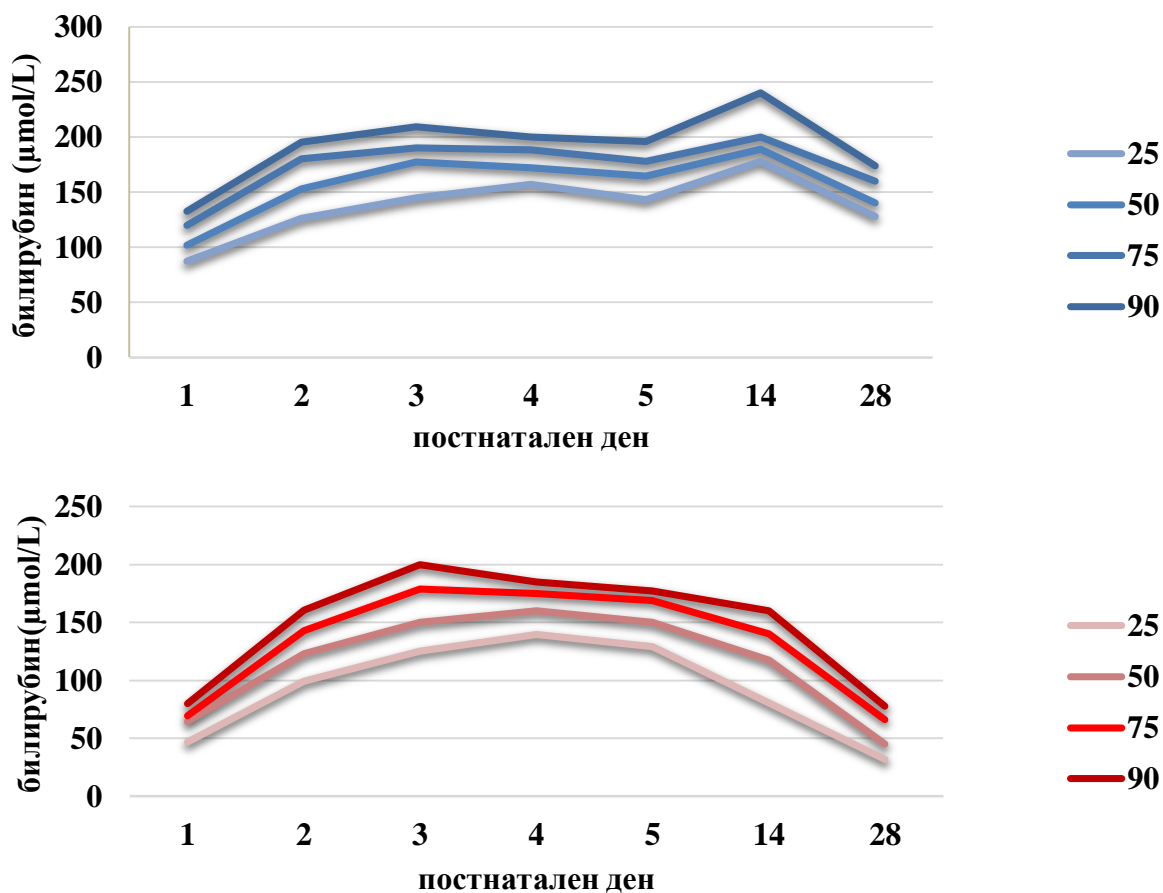
Табл. 3.2. Сравняване средните нива на билирубина (в  $\mu\text{mol/L}$ ) спрямо скоростта на нарастване на билирубина (в  $\mu\text{mol/L/h}$ ) в наблюдаваната група от 566 новородени

Ден	Средни стойности на билирубина ( $\mu\text{mol/L}$ ) на 2-ри и 3-ти постнатален ден и скорост на нарастване на билирубина – $V_{1-2}$ и $V_{2-3}$ ( $\mu\text{mol/L/h}$ )				p
	$V < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		
	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	$138.0 \pm 35.0$	$V_{2-3} = 0.2 \pm 2.0$	$182.5 \pm 28.0$	$V_{2-3} = 5.1 \pm 0.7$	$< 0.001$
<b>Сравнени средни стойности на билирубина (<math>\mu\text{mol/L}</math>) на 14-ти и 28-ми ден спрямо скоростта на нарастване на билирубина <math>V_{1-2}</math> (<math>\mu\text{mol/L/h}</math>)</b>					
	$V_{1-2} < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V_{1-2} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
14	$117.5 \pm 55.4$		$127.7 \pm 52.0$		NS
28	$57.0 \pm 37.5$		$83.9 \pm 46.0$		0.06
<b>Сравнени средни стойности на билирубина (<math>\mu\text{mol/L}</math>) на 14-ти и 28-ми ден спрямо скоростта на нарастване на билирубина <math>V_{2-3}</math> (<math>\mu\text{mol/L/h}</math>)</b>					
	$V_{2-3} < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V_{2-3} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
14	$123.0 \pm 49.8$		$149.3 \pm 38.0$		0.005
28	$75.2 \pm 46.4$		$98.5 \pm 31.7$		0.008

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

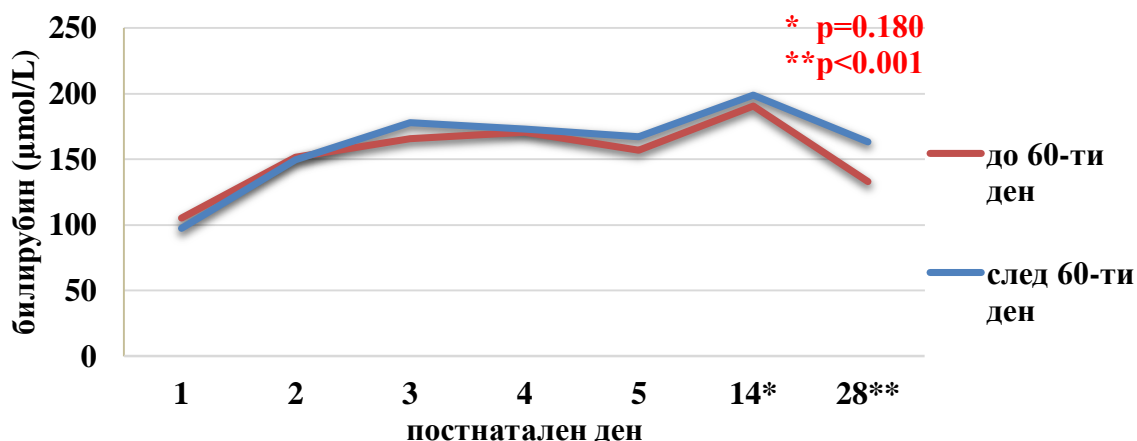
Проследените транскутанни нива на БР в Група ПрНЖ показват следната динамика (Фиг. 3.5): 1-ви ден –  $102 \pm 24$ ; 2-ри ден –  $151 \pm 37$ ; 3-ти ден –  $170 \pm 32$ ; 4-ти ден –

171±21; 5-ти ден – 161±27; 14-ти ден – 194±27; 28-ми ден – 145±26; 40-ти ден – 119±34; 50-ти ден – 103±42; 60-ти ден – 90±34  $\mu\text{mol/L}$ . Те са сигнификантно по-високи за всички отчетени измервания в сравнение с Група ФНЖ ( $p < 0.001$ ), в която са измерени следните стойности по дни: 1-ви ден – 60.16±15.41, 2-ри ден – 119.26±31.71, 3-ти ден – 150.04±35.32, 4-ти ден – 154.01±30.23, 5-ти ден – 146.15±29.64, 14-ти ден – 109.62±38.62, 28-ми ден – 49.35±20.81  $\mu\text{mol/L}$ .



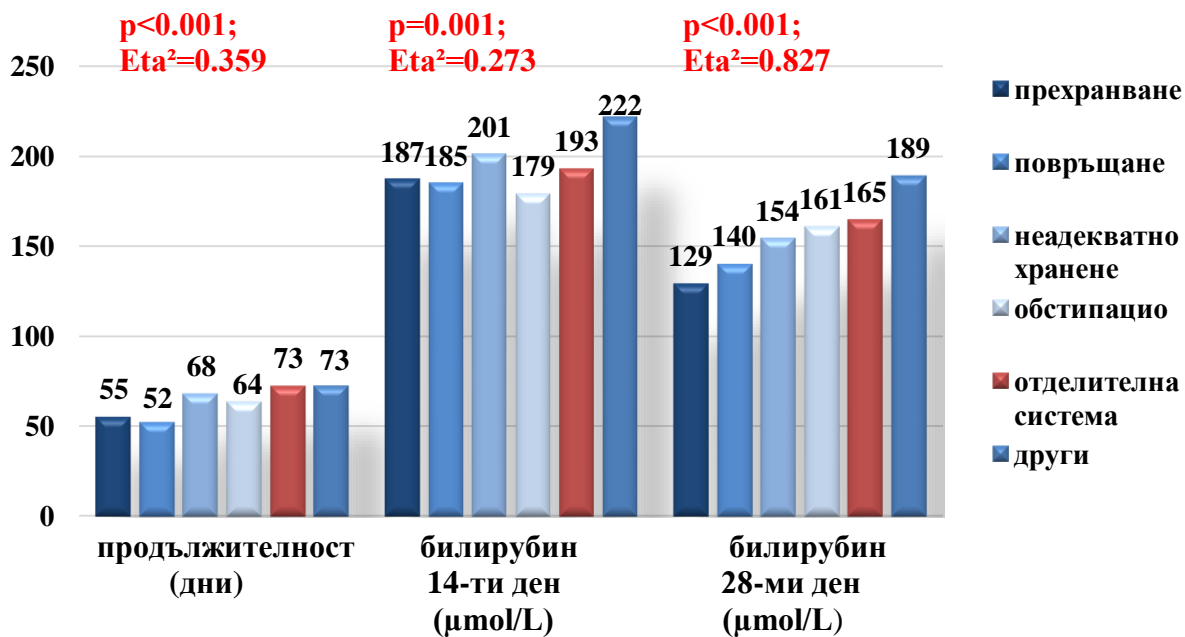
Фиг. 3.5. Транскутанни нива на билирубина (в  $\mu\text{mol/L}$ ) по групи от първи до пети ден, на 14-ти и 28-ми ден (в персентили и средни нива) при новородени с ПрНЖ (син цвят) и ФНЖ (червен цвят).

Средната продължителност на клинична изява на неонаталния иктер (ден на регистриране транскутанно ниво на БР под 85  $\mu\text{mol/L}$ ) е 59±14 дни. Ако се разделят обхванатите новородени на две подгрупи – с инволюция на иктера до 60-ти ден и след 60-ти ден, и се сравни средното ниво на БР за периода на наблюдение, се отчита сигнификантна разлика в нивата на общия БР към 14-ти и 28-ми ден ( $p < 0.001$ ), като децата с по-продължителна изява са респективно с по-високи стойности (Фиг. 3.6).



Фиг. 3.6. Средни нива на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) в Група ПрНЖ според продължителността на НЖ – до 60-ти и след 60-ти постнатален ден.

Наблюдава се сигнификантна разлика в средните нива на общия БР в зависимост от етиологията на ПрНЖ на 14-ти ( $p=0.001$ ;  $\text{Eta}^2=0.273$ ), на 28-ми ден ( $p<0.001$ ;  $\text{Eta}^2=0.827$ ) и в продължителността на ПрНЖ ( $p<0.001$ ;  $\text{Eta}^2=0.359$ ). Тези разлики са отразени на Фиг. 3.7. Най-продължителна е НЖ при децата с абнормности на отделителната система, като при тях и средната стойност на БР към края на неонаталния период е най-висока. Нивото на БР на двуседмична възраст е най-високо при новородените с неадекватен тегловен прираст и/или дехидратация.



Фиг. 3.7. Сравняване на билирубинемията към 14-ти и 28-ми ден според етиологичната структура при НР с ПрНЖ.



### Обсъждане на Задача 3

Основната цел на оценката на нивата на БР при НР и използване на номограма за управление на ХБ е да се избегне невротоксичността му, особено развитието на керниктер [39]. Съпоставихме нашите данни за скоростта на нарастване на БР за втори, трети и четвърти дни по персентили с публикуваните от De Luca et all (2008) и не намерихме сигнификантна разлика.

Важен въпрос за клиницистите, които се грижат за НР, е как да се използва билирубиновата номограма. Нивата на БР, свързани с неврологична дисфункция, са променливи и „нормален диапазон“ е трудно да се определи. Друг важен въпрос е вземането на решение за започване на ФТ като се съпоставя измереното ниво на БР с данните от номограмата. Според резултатите на Bahr TM et all (2021) честотата на лечение със синя светлина е намаляла двойно при използване на публикуваната от тях номограма [39].

Табл. 3.3. Нива на билирубина до края на неонаталния период по литературни източници

Автор	N г.в.	Билирубин (mg/dL / $\mu\text{mol/L}$ )		ПрНЖ (%)
		Ден 14/15	Ден 28/30	
<i>Tiker F et al., 2002 Turkey</i>	282 $\geq 37$ г.с.		3.07 $\pm$ 3.03 mg/dL (52.5 $\pm$ 1.8 $\mu\text{mol/L}$ )	20.2%
<i>Maisels MJ et al., 2014 USA</i>	1044 $\geq 35$ г.с.	5.4 $\pm$ 4.0 mg/dL (92.3 $\pm$ 68.4 $\mu\text{mol/L}$ )	3.8 $\pm$ 3.7 mg/dL (65.0 $\pm$ 63.4 $\mu\text{mol/L}$ )	34%
<i>Sarici SU et al., 2016 Turkey</i>	729 $\geq 35$ г.с.	5.47 $\pm$ 3.26 mg/dL (93.5 $\pm$ 55.7 $\mu\text{mol/L}$ )	3.26 $\pm$ 2.85 mg/dL (55.7 $\pm$ 8.7 $\mu\text{mol/L}$ )	25.9%

Maisels MJ et all (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 (Табл. 3.3). Групата новородени обаче, която проследяват, не е еднородна по етнос и гестационна възраст. Те намират значително по-висок дял на пролонгиран иктер – 34%, в сравнение с нашите данни [184].

Резултатите от средните нива на БР при изследванията на Tiker F et all (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% [266]. В друго поучване от Турция на Sarici SU et all (2017) средният БР на 15-ти ден 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 НР са с ПрНЖ [240]. И в двете последно цитирани изследвания обхванатите новородени са на гестационна възраст  $\geq 35$  г.с., докато нашата група включва само доносени новородени деца.

При сравняване на нивата на БР на 14-ти ден се отчита сигнификантна разлика според етиологията на ПрНЖ ( $p=0.001$ ). Най-високи средни стойности се регистрират при децата с недохранване/дехидратация. Сигнификантна е разликата в нивата на БР и на 28-ми ден ( $p<0.001$ ) с най-високи нива при децата с аномалия на отделителната система. Най-продължителна изява на НЖ има в групата с аномалии на отделителна система ( $p<0.001$ ). Не открихме подлежаща инфекциозна патология при новородените с абнормна структура на отделителна система, тъй като наблюдаваните от нас деца не са имали прояви на възпалителни заболявания, които да ни накарат да търсим ИПП. Вероятно задържаните по-високи стойности на билирубин са свързани и с несъвършената функция на отделителната система в тази група деца.

### ***Заклучение***

Според нашите данни полът не е определящ за нивата на билирубинемия. Скоростта на нарастване на общия билирубин в ранния неонатален период не се отличава от тази, което е цитирана от други автори. Скоростта на нарастване на БР над  $4.3 \mu\text{mol/L/h}$  на трети ден е предпоставка за по-бавна обратна еволюция на билирубинемията и пролонгиране на НЖ.

При ПрНЖ първо трябва да се прецени адекватен ли е тегловният прираст и да се търси подлежаща аномалия на отделителна система, както и да се изключи съпътстваща ИПП.

Ние първи в България си позволяваме да представим номограма на транскутанния БР през неонаталния период за доносени новородени деца. Тя би могла да се използва за идентифициране на новородени с повишен риск от задълбочаване на хипербилирубинемията след изписването им вкъщи, с цел изграждане на стратегия за проследяване на тези деца.



***Задача 4. Да се проучи ефект от профилактичното приложение на пробиотици за превенция на неонатална жълтеница***

С цел профилактика на НЖ приложихме ПБ при НР. В настоящето проучване обхванахме 315 НР, приемали като храна стандартна формула (СФ) и суплементирани с ПБ от първи ден. Разделихме ги в групи от А до G в зависимост от вида на приемания ПБ и продължителността на приложението му. Данните за групиране на пациентите според диетата им и вида на приемания ПБ са представени в Таблица 4.1. Проследихме транскутанно нивата на общия БР в рамките на неонаталния период – от 1-ви до 5-ти ден, на 14-ти и 28-ми ден. Групите са съпоставими по тегло и гестационна възраст при раждане.

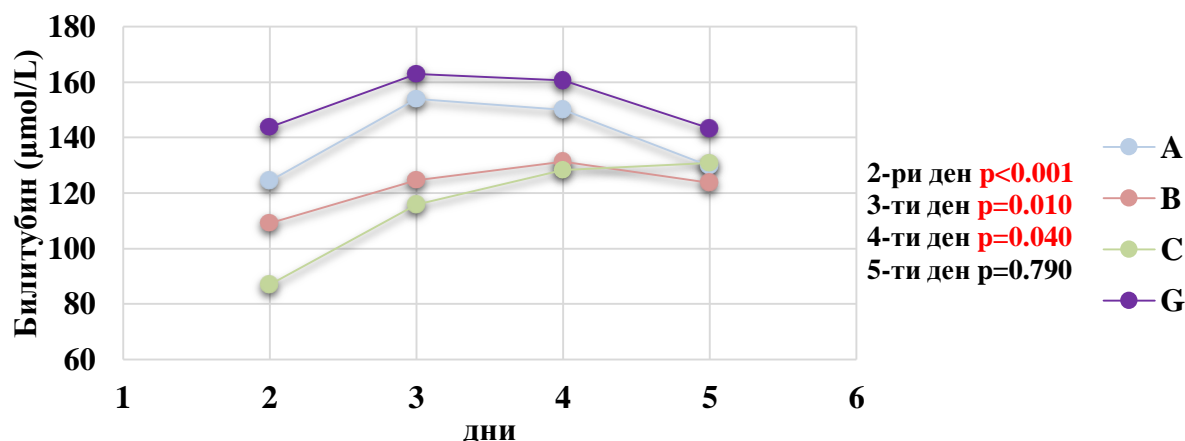
*Табл. 4.1. Разпределение на наблюдаваните новородени по групи според режима на хранене, приема и вида на пробиотика.*

<i>Групи</i>	<i>Диета &amp; Вид ПБ</i>	<i>N</i>	<i>Дни</i>	<i>Доза</i>	<i>Тегла [g]</i>	<i>Г.в. [г.с.]</i>
<i>A</i>	<b>СФ &amp; L. rhamnosus</b>	<b>24</b>	<b>5</b>	<b>6 x 10<sup>9</sup> CFU / 6 к</b>	<b>3266.7±408.0</b>	<b>38.8±1.3</b>
<i>B</i>	<b>СФ &amp; L. reuteri</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>100 x 10<sup>6</sup> CFU / 5 к</b>	<b>3348.1±366.1</b>	<b>38.9±1.2</b>
<i>C</i>	<b>СФ &amp; B. animalis</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>1 x 10<sup>9</sup> CFU / 6 к</b>	<b>3506.1±503.5</b>	<b>38.8±0.9</b>
<i>D</i>	<b>СФ &amp; L. rhamnosus</b>	<b>16</b>	<b>30</b>	<b>6 x 10<sup>9</sup> CFU / 6 к</b>	<b>3476.9±320.5</b>	<b>38.8±1.2</b>
<i>E</i>	<b>СФ, обогатена с L. reuteri</b>	<b>31</b>	<b>30</b>	<b>115 x 10<sup>6</sup> CFU / 100 ml</b>	<b>3450.0±492.1</b>	<b>39.0±0.9</b>
<i>F</i>	<b>СФ &amp; B. animalis</b>	<b>17</b>	<b>30</b>	<b>1 x 10<sup>9</sup> CFU / 6 к</b>	<b>3173.0±373.8</b>	<b>38.3±1.0</b>
<i>G</i>	<b>СФ без добавка на ПБ</b>	<b>193</b>	<b>30</b>		<b>3285.3±387.3</b>	<b>38.7±1.1</b>
<b>Общ брой</b>		<b>315</b>			<b>3316.3±385.5</b>	<b>38.8±1.1</b>

*ПБ – пробиотик; Г.в. – гестационна възраст; г.с. – гестационна седмица; СФ – стандартна формула за новородени (без добавен ПБ); к – капки; CFU – колония формираща единица*

Сравнихме средните нива на БР между групите с пет дневна суплементация на ПБ с контролната група. Разликата в билирубинемията е значима за Ден 2-ри до Ден 4-ти между Групи А, В, С, G (2-ри ден  $p < 0.001$ ; 3-ти ден  $p = 0.010$ ; 4-ти ден  $p = 0.040$ ). Най-

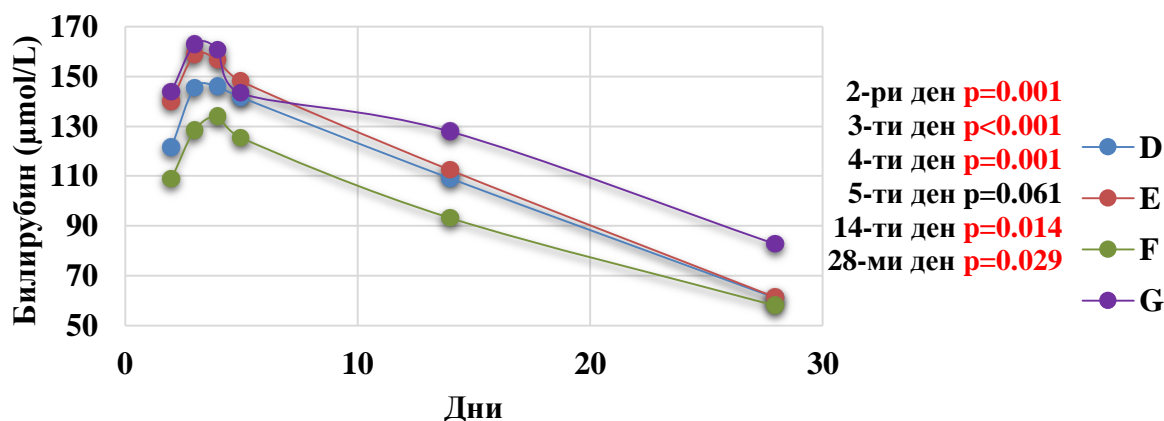
ниски транскутанни нива на общ БР са регистрирани в група С (Фиг. 4.1) от Ден 2-ри до Ден 5-ти съответно:  $87.3 \pm 28.8 \mu\text{mol/L}$ ;  $115.9 \pm 40.9 \mu\text{mol/L}$ ;  $128.4 \pm 33.6 \mu\text{mol/L}$ ;  $130.9 \pm 29.2 \mu\text{mol/L}$ . Най-високи нива на БР за същия период са тези в Група G от Ден 2-ри до Ден 5-ти съответно:  $143.8 \pm 35.8 \mu\text{mol/L}$ ;  $162.8 \pm 34.0 \mu\text{mol/L}$ ;  $160.6 \pm 29.0 \mu\text{mol/L}$ ;  $143.3 \pm 30.0 \mu\text{mol/L}$ .



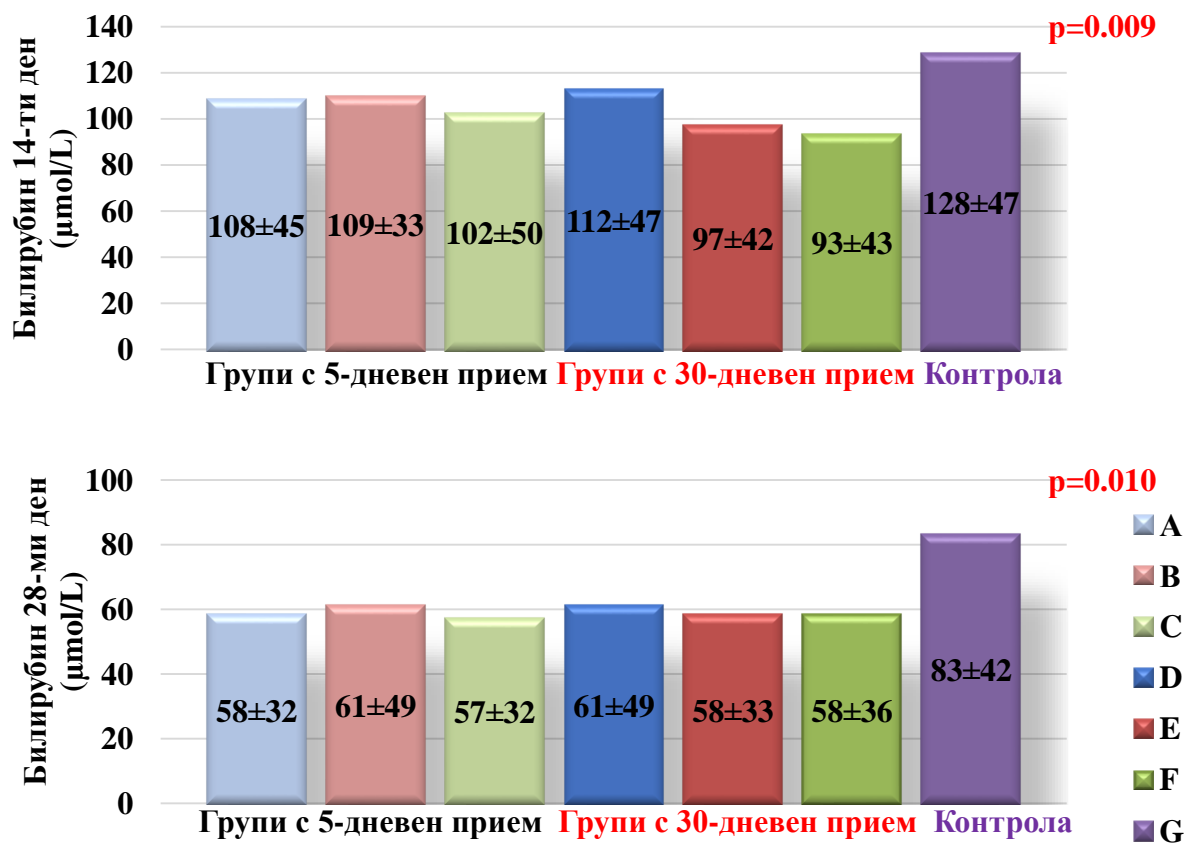
Фиг. 4.1. Сравняване на средните нива на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) от втори до 5-ти ден между групите с 5-дневен прием на пробиотик (А, В, С) и контролната група G.

Съпоставихме средните нива на общия БР, измерени при Групи D, E и F, които са приемали ПБ през целия неонатален период, с контролната Група G. Установихме статистически значима разлика от Ден 2-ри до 4-ти, на Ден 14-ти и Ден 28-ми (2-ри ден  $p = 0.001$ ; 3-ти ден  $p < 0.001$ ; 4-ти ден  $p = 0.001$ ; 5-ти ден  $p = 0.061$ ; 14-ти ден  $p = 0.014$ ; 28-ми ден  $p = 0.029$ ). Най-високите нива на БР за периода на проследяване са регистрирани в група G (Фиг. 4.2), а най-ниските такива – в Група F (Фиг. 4.2).

При сравняване на средните стойности на БР към 14-ти и 28-ми ден на групи със суплементация на ПБ за целия неонатален период (D, E, F) и на тези с прием на ПБ само през първите 5 дни (А, В, С) открихме статистически значима разлика. Най-високите нива на БР са отчетени в контролната група G на Ден 14 ( $127.9 \pm 46.9 \mu\text{mol/L}$ ) и Ден 28 ( $82.6 \pm 42.5 \mu\text{mol/L}$ ), и най-ниските нива – в група F на Ден 14 ( $93.1 \pm 43.1 \mu\text{mol/L}$ ) и Ден 28 ( $57.9 \pm 36.1 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p = 0.009$ ;  $p = 0.010$ ). Сред групите с прием на ПБ през целия неонатален период най-висок е БР в група D – на Ден 14 ( $112.5 \pm 47.3 \mu\text{mol/L}$ ) и на Ден 28 ( $61.4 \pm 48.5 \mu\text{mol/L}$ ). (Фиг. 4.3)



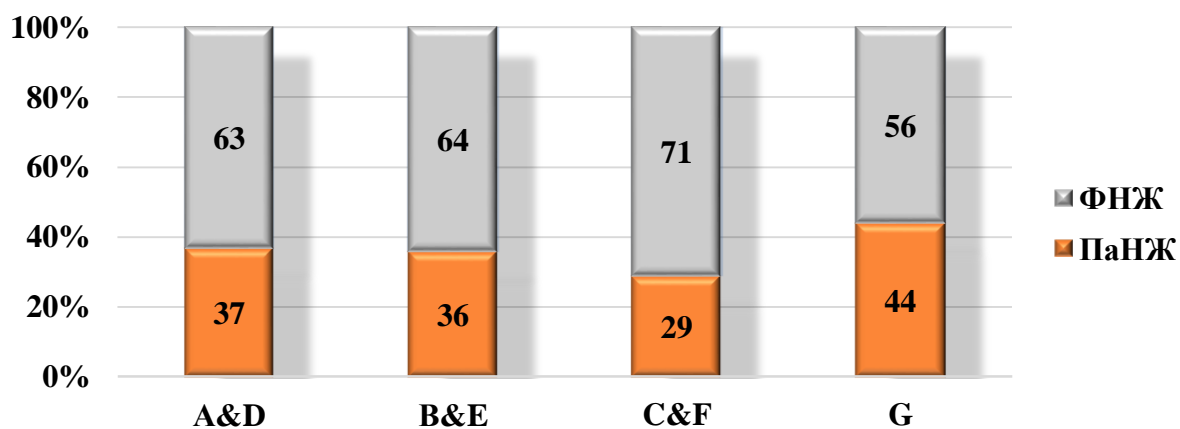
Фиг. 4.2. Сравняване на средните нива на общия билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) между групи с 30-дневен прием на пробиотик (D, E, F) и контролна Група G



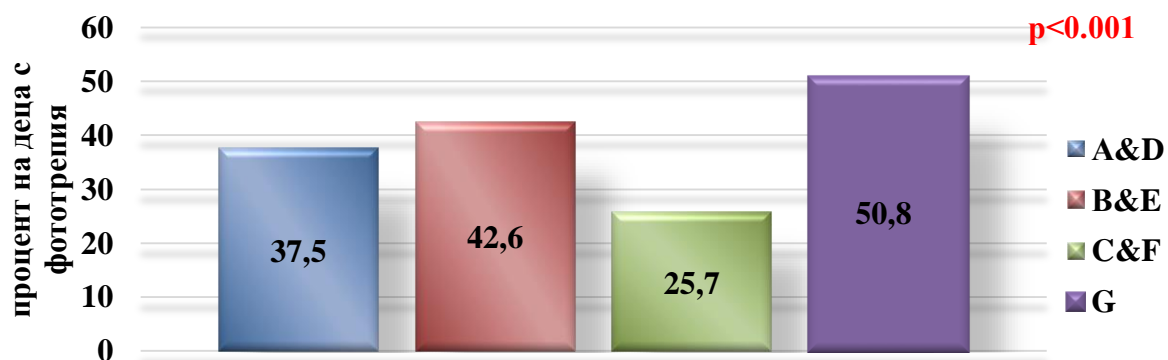
Фиг. 4.3. Средни нива на билирубина ( $\mu\text{mol/L}$ ) към 14-ти и 28-ми ден по групи от A до G.

Сравнихме частта на НР с регистрирана ПаНЖ в групите според вида на суплементирания ПБ за първите 5 постнатални дни и установихме разлика. В Групите A&D с прием на *L. rhamnosus* 37% от НР са с ПаНЖ, в Групите B&E, суплементирани с *L. reuteri* – 36%, а в Групи C&F с добавен *B. animalis* – 29%. В контролната Група G при 44% от децата се установи ПаНЖ (Фиг. 4.4). Съответно и делът на пациентите, нуждаещи се от

ФТ, е сигнификантно различен според вида на суплементирания ПБ: в Групите A&D – 37.5%, Групи B&E – 42.6%, Групи C&F – 25.7% и Група G – 50.8% ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 4.5).



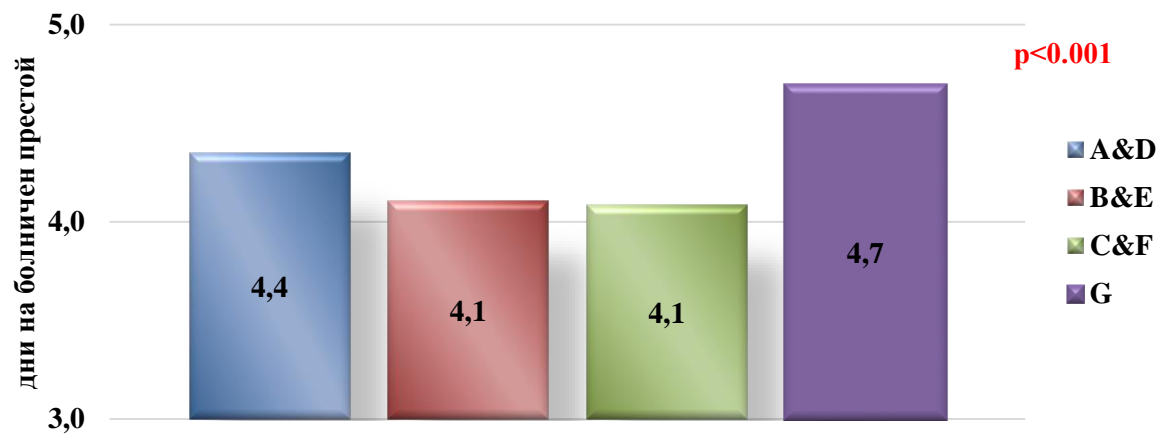
Фиг. 4.4. Дял на новородени (в %) с патологична неонатална жълтеница по групи според вид на суплементирания пробиотик за първите 5 постнатални дни (ПаНЖ – патологична неонатална жълтеница, ФНЖ – физиологична неонатална жълтеница или без жълтеница).



Фиг. 4.5. Дял на новородени с проведена фототерепия (в %) по групи според вида на приемания на пробиотик

Отчитаме сигнификантна разлика в болничния престой според приемания ПБ, като за контролната група той е най-продължителен – 4.7 дни, а за групите с прием на *B. animalis* и *L. reuteri* е най-кратък – 4.1 дни ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 4.6).





Фиг. 4.6. Среден болничен престой (дни) по групи според вида на приемания на пробиотици

#### **Обсъждане на Задача 4**

Най-често използваните в практиката щамове на ПБ са тези от рода *Bifidobacterium* (*bifidum*, *animalis*, *lactis*, *longum*), *Streptococcus* (*thermophilus*, *boulardii*), *Lactobacillus* (*bulgaricus*, *acidophilus*, *rhamnosus*, *lactis*, *reuteri*) и *Saccharomyces boulardii*. Чрез добавяне на ПБ при НР се ускорява чревната колонизация и се инхибират патогенни микроорганизми [73, 90, 209]. При изключително кърмените НР с НЖ относителното изобилие на *Bifidobacterium* е по-малко представено [269, 299]. Изборът на ПБ за профилактика и лечение на НЖ е важен момент, тъй като различните щамове нямат еднакъв ефект. Един от щамове *L. reuteri* DSM 17938 е доказано, че подобрява изпразването на стомаха и червата при недоносени [140]. *Saccharomyces boulardii*, прилаган при НЖ, може да помогне за производството на полиамиди, които подобряват чревната зрялост и функция [79, 243].

Пробиотичната добавка може да повлияе на неонатална хипербилирубинемия по няколко механизма, като резултатът е балансиране на микробната дисбактериоза и намаляване на нивото на БР: 1) Насърчаване на колонизацията с микроорганизми; 2) Потискане на патогенни микроорганизми; 3) Стимулиране на чревната перисталтика и повишаване честотата на изпразненията като така се намалява ентерохепаталният кръговрат на БР; 4) Подсилване протеина на плътното свързване на чревния епител, така се намалява чревната пропускливост за БР; 5) Увеличаване на полиамини в червата и стимулиране на зрелостта им. [209, 70]

*Bifidobacterium* spp ускорява БР-метаболизъм чрез инхибиране на  $\beta$ -глюкуронидазата [31]. Тези микроорганизми могат да намалят нивото на БР чрез увеличаване на честотата на изпразненията и намаляване на ентерохепаталната циркулация, което води до значително намаляване на времето за ФТ, когато ПБ се използват заедно с ФТ за лечение на НЖ [73]. *Bifidobacterium quadruple* е използван в проучване за превенция на НЖ в Китай от Zuo Z et al., 2015. Авторите съобщават за намаляване на честотата на ХБ в групата на приемалите ПБ (13.76% в групата с ПБ, спрямо 28.70% в контролната група) [301]. В нашето проучване групите НР с профилактично приеман *B. animalis* показаха, че този щам има ефект върху билирубинемията за целия неонатален период. В тях се регистрираха по-малка част от НР, нуждаещи се от ФТ. Делът на децата без НЖ или с физиологична НЖ е по-висок (71%), сравнено с контролната група (57%).

Лактобацилите са факултативна анаеробна чревна флора, колонизираща предимно региони с висока ендогенна  $\beta$ -глюкуронидазна дейност като стомах, дванадесетопръстник и йеюnum [121]. Въпреки че те не са доминиращи микробиота в-през първите

дни след раждането,  $\beta$ -глюкуронидазната активност се потиска от *L. rhamnosus* [121]. Mutlu M et al. провеждат две проучвания с цел профилактично приложение на *Lactobacillus rhamnosus* GG и оценка влиянието му върху НЖ. Първото проучване включва само доносени НР, които приемат ПБ от раждането си до Ден 10. С него доказват значителна разлика в нивата на средния общ БР и увеличен брой дефекации между контролната група и групата с ПБ [208]. Второто проучване включва само деца с изоимунизация на възраст от 35 до 42 г.с. [209]. ПБ е прилаган от раждането до Ден 3 и е измерван серумният БР до 72-ри час от живота. Нивата на БР не са повлияни през първите 24 часа. Ефектът на суплементацията с ПБ се проявява на 36-ти час, тогава се съобщава за разлика в нивата на БР между групите. Тези резултати са подобни на тези, регистрирани от нас - наблюдавахме по-ниски нива на БР в групите, получаващи *L. rhamnosus*, в сравнение с контролната група от 2-ри до 28-ми ден. Но тези средни нива на БР са били незначимо по-високи от тези в групите, приемащи *B. animalis*.

Приложението на ПБ, съдържащ *L. reuteri*, води до намаляване на БР при новородени с НЖ [185]. *L. reuteri* несигнификантно повлиява необходимостта от ФТ при доносени здрави новородени. Прилагането му изглежда не предоставя допълнителни ползи и никаква икономическа изгода [263]. Профилактичното приложение на *L. reuteri* при новородени с ниско тегло или недоносени не повлиява клиничния ход на НЖ [246]. Според нашите резултати групата с прием на фабрично обогатена с *L. reuteri* формула регистрира най-високите нива на БР през целия наблюдаван период и най-висок дял на НР с провеждана ФТ. Това вероятно се дължи не само на бактериалния щам, но и на режима на приложение и количеството приети на ден пробиотични бактерии.

### ***Заклучение***

Според нашите данни профилактичната употреба на *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* и *Bifidobacterium animalis* при доносени новородени значително намалява честотата и продължителността на НЖ, както и продължителността на фототерапията. Най-изразен е този ефект при *Bifidobacterium animalis* и най-слабо изразен при *Lactobacillus reuteri*.

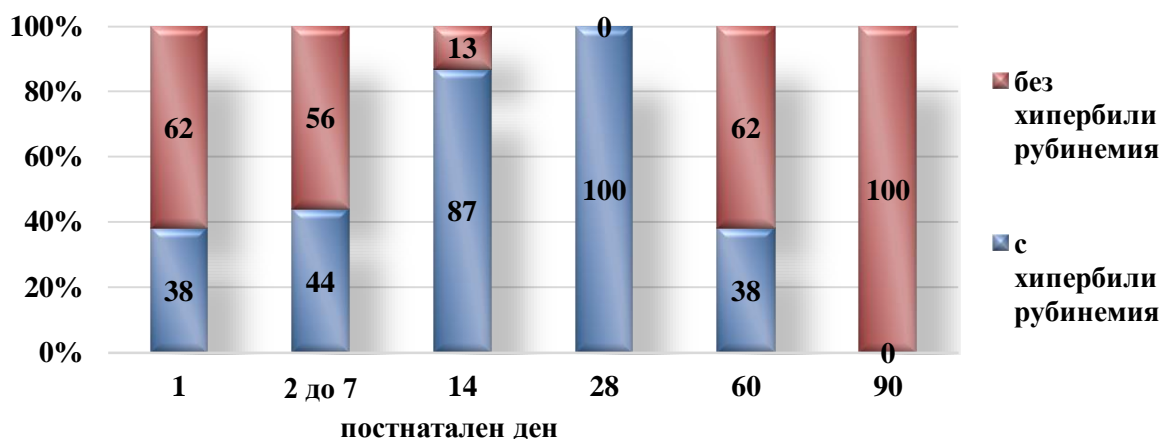
Продължителността на пробиотичния курс значително повлиява еволюцията на НЖ при доносени НР. Най-добър ефект се постига при прием на ПБ през целия неонатален период или до пълна инволюция на иктера.

***Задача 5. Да се проследи нервно-психическото развитие, тегловна крива и нивата на хемоглобина на новородени деца с ПрНЖ до навършване на шест месечна възраст***

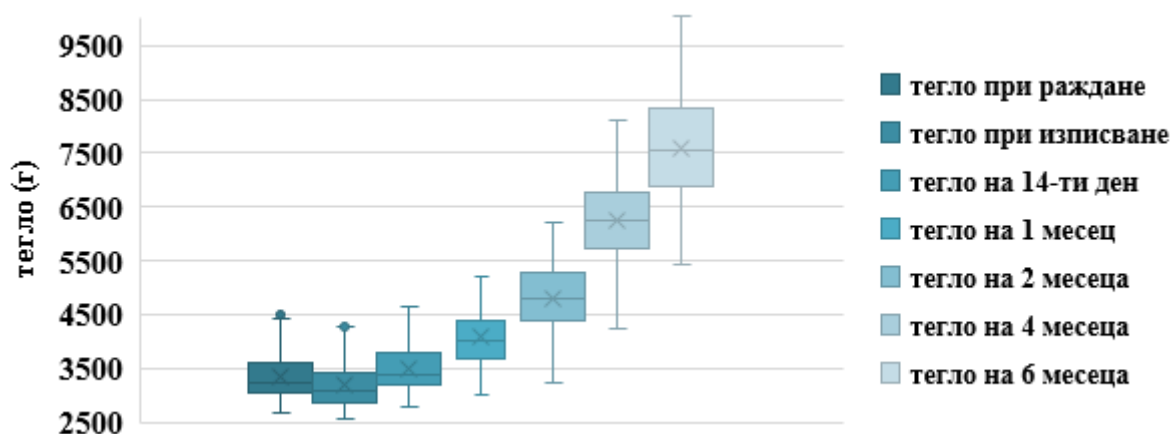
Обхванати са 92 доносени новородени деца с ПрНЖ, родени от Януари, 2017 г. до Октомври, 2020 г., преминали през Отделение за новородени на УМБАЛ Медика Русе, които са били с индиректна ХБ и е провеждана само ФТ като метод на лечение на НЖ (82 от групата са родени в УМБАЛ Медика, а 10 са приети за лечение пост партум по повод ПрНЖ). Разпределението по пол показва, че 55 (60%) са момчета, 37 (40%) са момичета. Средната гестационна възраст е  $38.5 \pm 1.0$  г.с., като  $\leq 38$  г.с. са 49 (53%) и  $\geq 39$  г.с. са 43 (47%). Средното тегло е  $3374.4 \pm 401.1$  г, като преобладават децата с тегло 3000-3999 г – 64 (70%). По-често родоразрешението е по оперативен път – 50 (54%), като 11 (22%) от родените по оперативен път са родоразрешени по спешност. Използвахме за сравнение контролна Група ФНЖ включваща 227 деца, които не са изявили иктер или са имали физиологичен такъв. Няма статистически значима разлика в между групите по тегло и г.в. при раждане, пол, механизъм на раждане и оценка по Apgar (Табл. 2.2).

През първи постнатален ден 35 (38%) от НР с ПрНЖ са били с клинично изявен иктер, през първата седмица – 40 (44%). Към 14-ти ден стойности на БР над  $171 \mu\text{mol/L}$  са регистрирани при 80 НР (87% от групата). На 28-ми ден всички 92 деца са били с ниво на билирубин над  $90 \mu\text{mol/L}$ . В края на втори месец 35 (38%) от децата все още са с ХБ, към края на трети месец иктер е претърпял обратна еволюция при всички наблюдавани (Фиг. 5.1). Персистираща към 60-ти ден НЖ са имали 37% от НР с ХБ на първи ден и 30% от децата с ХБ през първата седмица.

Проследихме тегловния прираст на децата от Група ПрНЖ от раждането до 6-месечна възраст и данните визуализирахме с диаграма (Фиг. 5.2). Средното тегло на Група ПрНЖ на възраст 6 месеца е  $7599.5 \pm 980.5$  г. Наблюдаваната Група ПрНЖ са наддавали средно със  $709 \pm 140.8$  г/месечно. Средното тегло на 6-месечна възраст и тегловният прираст до 6 месеца не се различават статистически от данните в таблиците за телесна маса според Приложение №1 на Наредба № 2 от 4 февруари 2003 г. за Организация и провеждане на профилактични прегледи при лица от 0 до 18 години и диспансерно наблюдение на задължително здравноосигурени лица.



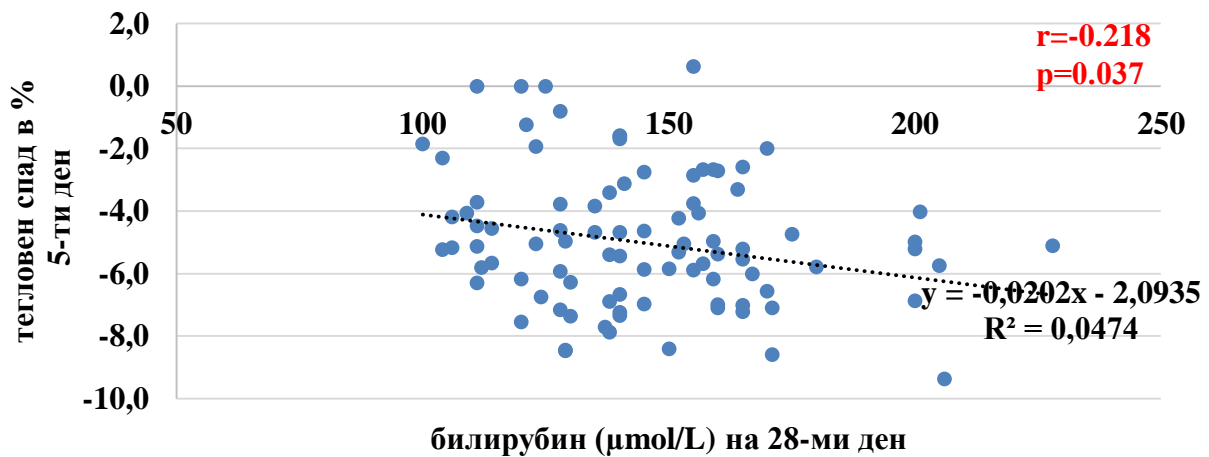
Фиг. 5.1. Дял на НР с хипербилирубинемия (в %) от първи ден до края на трети постнатален месец в Група ПрНЖ.



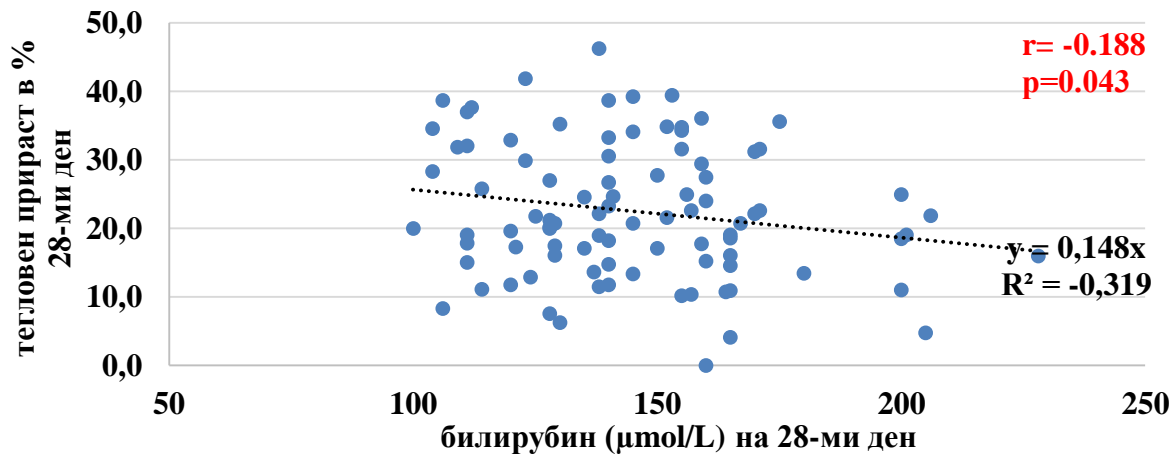
Фиг. 5.2. Тегловни промени при Група ПрНЖ от първи ден до 6-месечна възраст

Коефициентът на корелация на Пирсън ( $r$ ) между нивото на БР към 28-ми ден и тегловния спад в % към пети постнатален ден ( $r=-0.218$ ,  $p=0.037$ ) показва умерена отрицателна връзка. Коефициентът на определеност е 5%. Линейната регресия между тези показатели е отразена на Фиг. 5.3.

Коефициентът на корелация на Пирсън ( $r$ ) между нивото на БР към 28-ми ден и тегловния прираст в % към 28-ми ден ( $r=-0.188$ ,  $p=0.043$ ) показва слаба отрицателна връзка. Коефициентът на определеност е 3.5%. Линейната регресия между тези показатели е отразена на Фиг. 5.4.



Фиг. 5.3. Връзка между тегловния спад (в %) на пети постнатален ден и стойността на билирубина на 28-ми ден при НР с ПрНЖ.



Фиг. 5.4. Връзка между прираста на тегло (в %) и стойността на билирубина към 28-ми ден при НР с ПрНЖ

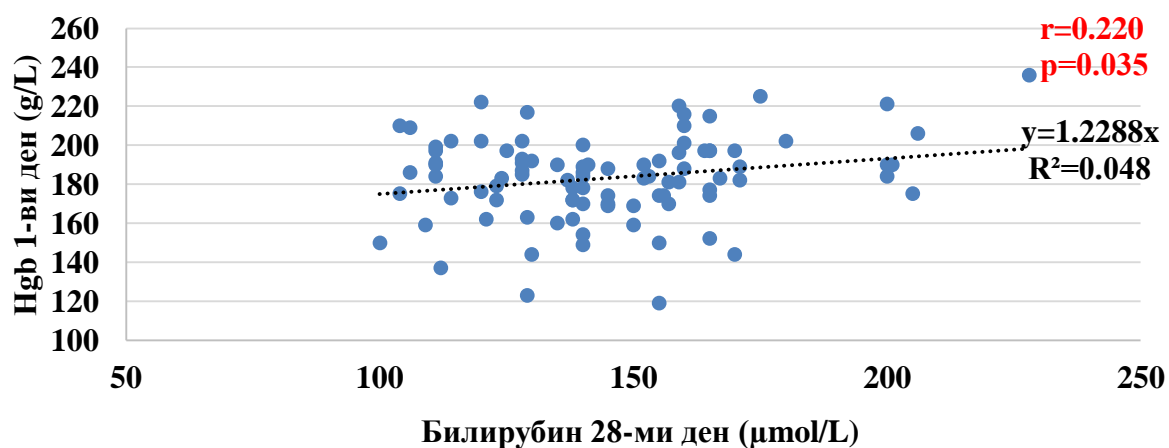
Установеното средното ниво на Hgb в Група ПрНЖ на първи ден е  $183.3 \pm 21.6$  g/L. От тях с анемия са 12 НР (13%), а с полицитемия – 31 НР (34%). Средната стойност на Hgb на 6-месечна възраст е  $107.8 \pm 12.1$  g/L, установена анемия имат 53 (58%) от групата НР. С железен дефицит са 34 (37% от общия брой) децата с анемия. (Табл. 5.1.).

Изследвахме корелацията между нивото на хемоглобина на първи ден след раждане и БР в края на неонаталния период с помощта на коефициент на Пирсън. Установи се умерено силна връзка между тези показатели ( $r=0.220$ ,  $p=0.035$ ) с коефициент на определеност 5%. Линейната регресия между тези показатели е отразена на Фиг. 5.5. Между нивата на Hgb на първи ден и нивата на Hgb към 6-месечна възраст със същия корелационен анализ се намери силна връзка ( $r=0.509$ ,  $p<0.001$ ) с коефициент на определеност 26%. На Фиг. 5.6 е представена тяхната линейна регресия.

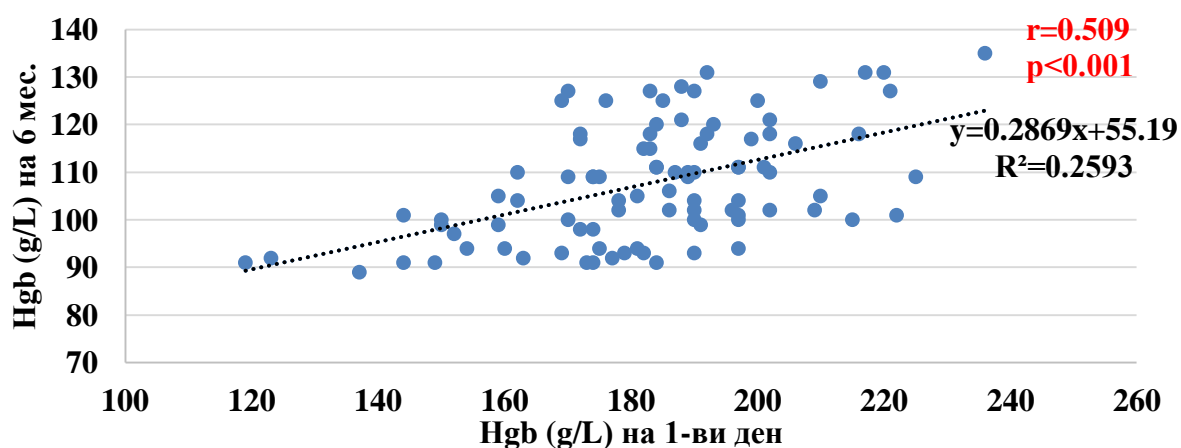
Табл. 5.1. Лабораторни показатели в Група ПрНЖ

Показател	БройНР (%)	Средна стойност	Коефициент на корелация	
			$p^*$	$r$
Hgb 1-ви ден (g/L)	92	183.3±21.6	p=0.035	БР 28-ми ден
Hgb 6 мес. (g/L)	92	107.8±12.1	p<0.001	Hgb 1-ви ден
Серумно желязо	34 (37%)	7.8±2.0		
БР 14-ти ден ( $\mu\text{mol/L}$ )	92	194.0±27.4	p=0.001	БР 28-ми ден
БР 28-ми ден ( $\mu\text{mol/L}$ )	92	145.1±26.3	p<0.001	Продължителност на ПрНЖ

\* $p<0.05$



Фиг. 5.5. Връзка между стойността на Hgb (g/L) на първи ден и нивата на билирубин ( $\mu\text{mol/L}$ ) на 28-ми ден в Група ПрНЖ



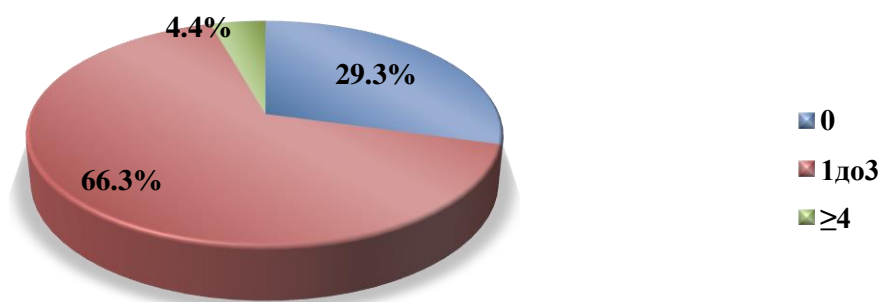
Фиг. 5.6. Връзка между нивата на Hgb (g/L) на първи ден и нивата на Hgb (g/L) на 6 мес. при Група ПрНЖ

Сравнихме нивата на Hgb на децата на 6-месечна възраст в Група ПрНЖ, като ги разделихме спрямо наличието или не на анемия на майката през бременността. При



анемичните майки измереният Hgb на техните деца е  $94.9 \pm 5.3$  g/L, а при децата, чиито майки не са имали анемия, Hgb е  $112.8 \pm 10.2$  g/L, като разликата е сигнификантна ( $p < 0.001$ ). Изследвахме корелацията между нивото на хемоглобина на 6 месеца и Анемия при майката по време на бременността с помощта на коефициент на Пирсън. Установи се умерено силна връзка между тези показатели ( $r = 0.670$ ,  $p < 0.001$ ).

Оценихме влиянието на хипербилирубинемията върху неврологичния статус в Група ПрНЖ с помощта на коефициента за билирубинова токсичност – BIND-M при преглед към 14-ти ден. Средната стойност на BIND-M е  $1.5 \pm 1.2$ . Преобладават децата с коефициент от 1 до 3 – 61 (66.3%), стойност 0 имат 27 (29.3%), две са с коефициент 4 (2.2%), две – с 5 (2.2%). (Фиг. 5.7)

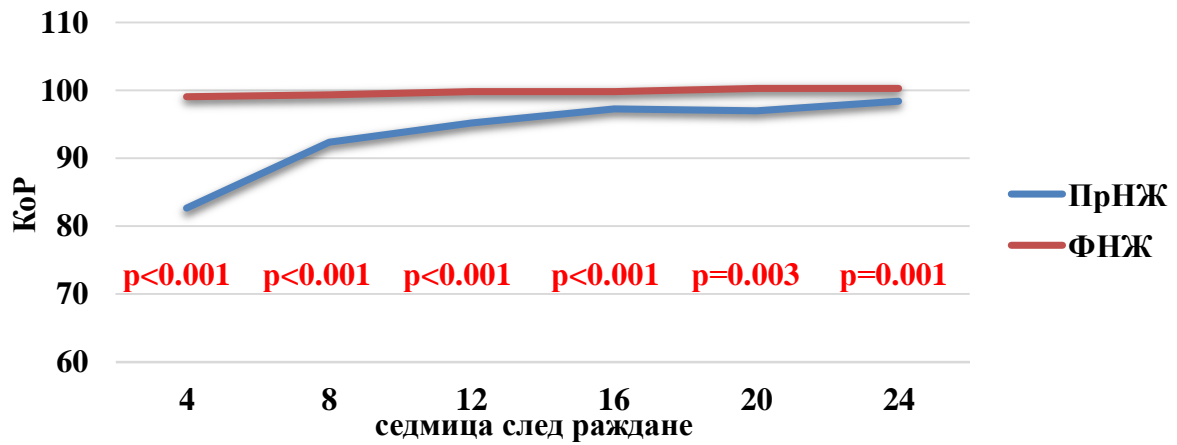


Фиг. 5.7. Коефициент BIND-M (*modified bilirubin induced neurologic dysfunction score*), изчислен към 14-ти ( $14.5 \pm 4.9$ ) постнатален ден в Група ПрНЖ

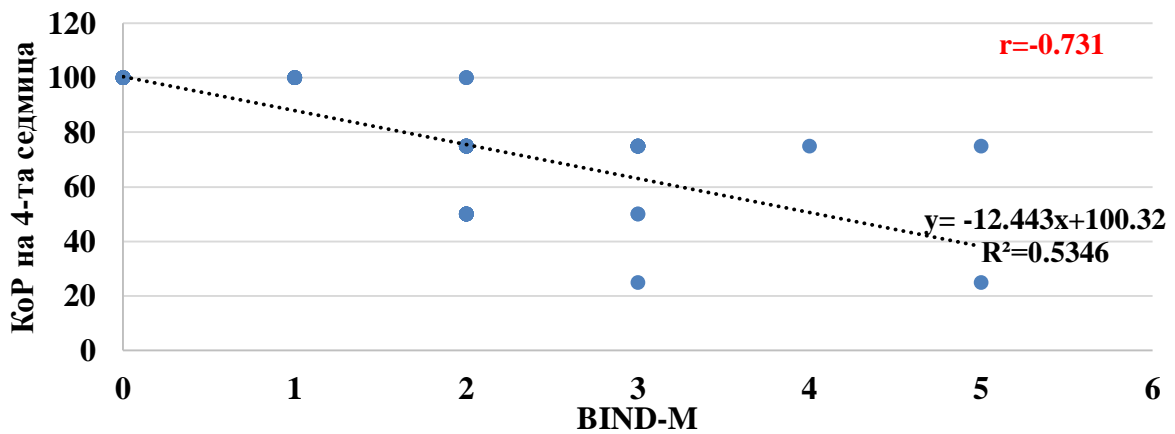
Проследихме и сравнихме чрез изчисляване на КоР невро-психическото развитие от раждането до 24-та постнатална седмица на всеки 4 седмици на децата в Група ПрНЖ и Група ФНЖ. НР с ПрНЖ показват значимо по-ниски стойности на КоР за целия период на наблюдение (Фиг. 5.8).

С помощта на корелационен анализ на Пирсън потърсихме връзка между двата показателя – КоР на 4-та седмица и BIND-M, и установихме силна отрицателна корелационна зависимост между тях ( $r = -0.731$ ,  $p < 0.001$ ). Коефициентът на определеност е 53%. Линейната регресия между двата показателя е отразена на Фиг. 5.9. При едното от децата с коефициент 5 по BIND-M ПрНЖ се свързва с недохранване. След нормализиране на режима на хранене и регистриране на позитивна тегловна крива ХБ претърпя обратно развитие до 60-ти ден и КоР на възраст 24 седмици е 100. Другото дете с коефициент 5 по BIND-M ПрНЖ беше на базата на хемолиза, поради несъвместимост по АВО-система. При него ХБ продължи до 90-ти ден, без да са регистрирани

невротоксични нива на общия БР. Въпреки това КоР на 24 седм. е 86, което е долно гранична стойност за възрастта.



Фиг. 5.8. Сравняване на КоР на Група ПрНЖ и Група ФНЖ



Фиг. 5.9. Връзка между КоР на 4-седмична възраст и BIND-M в Група ПрНЖ

### **Обсъждане на Задача 5**

Неадекватното наддаване на тегло след първата седмица води до забавена евакуация на БР и, респективно, до задържане на хипербилирубинемията [262], поради което е рисков фактор за утежняване и пролонгиране на НЖ [77]. Отрицателната корелация, която регистрирахме между нивата на БР на 28-ми ден и тегловния спад към 5-ти ден, от една страна, и тегловния прираст към 28-ми ден – от друга, потвърждава това.

Според нашите данни, въпреки изявената ПрНЖ, децата в тази група не се отличават в тегловния си прираст от първи до 6-ти месец, спрямо този, който е установен в Наредба за организация и провеждане на профилактични прегледи при лица от 0 до 18 години [8]. Вероятно поради системното проследяване на телесното тегло, свързано с адекватен режим на хранене, не допуснахме в проследяваната група да има деца с незадоволителен тегловен прираст от края на първи до 6-ти постнатален месец. В литературната справка, която направихме не открихме проследяване на тегловен прираст на деца с ПрНЖ. Фокус на авторите са обичайно нервно-психическото развитие и късните последици от ХБ [271, 272].

Установихме, че продължителността на изява на НЖ е в корелация с ниво на БР в края на неонаталния период. Така че ниво на БР към 28-ми ден може да се използва за предикция за продължителността на ПрНЖ.

Проследената динамика на хемоглобина и установената анемия при някои деца с ПрНЖ на възраст 6 месеца показва корелация на нивата му, от една страна, с анемия на майката и – от друга, с изходните му стойности от ранния неонатален период. Измерените ниски нива на серумно желязо показаха, че при част от децата анемията е от желязодефицитен тип. Билирубинемията в края на неонаталния период зависи от изходните нива на хемоглобин.

Изчисленият коефициент BIND-M в Група ПрНЖ при 96.7% е на стойност до 3, което е свързано с благоприятна прогноза. Ние установихме силна обратна корелационна зависимост на BIND-M с изчисления КоР в по-късна възраст. Това потвърждава наблюденията на McKiernan, PJ и Gundur, NM et al., че прогнозата на ПрНЖ в 90% от случаите е добра и почти всички пациенти с ПрНЖ се възстановяват [195, 272]. Резултат 5 на BIND-M при едно от наблюдаваните деца корелира в по-късна възраст с по-ниски показатели на КоР. Не сме регистрирали деца с коефициент, който показва тежка билирубинова токсичност. Въпреки това проследеният КоР на групата с ПрНЖ, сравнен с КоР на група ФНЖ, показва сигнификантно по-ниски нива за първите 24 седмици от живота,

което е показател за неблагоприятното влияние на хипербилирубинемията и нейния пролонгиран ход върху нервно-психическото развитие при НР, без да се е оформила клиника на хронична билирубинова енцефалопатия.

Необходимо е по-продължително наблюдение, за да се прецени в перспектива ще има ли пролонгираната билирубинемия дълготрайно влияние върху развитието на детето. Досега провежданите научни проучвания са се фокусирали върху тежестта на хипербилирубинемията, а не върху нейната продължителност.

### *Заклучение*

Използването на BIND-M и KoP е лесен и удобен начин за обективизиране актуалното състояние на дете с НЖ и предикция на неврологичната прогноза.

Неадекватният тегловен прираст през първи постнатален месец е утежняващ фактор за пролонгиране на НЖ. Нивото на БР в края на неонаталния период е предиктор за продължителността на изява на ПрНЖ.

Анемията на майката (на базата на ниски нива на серумно желязо) и на новороденото в комбинация с пролонгиран иктер от хемолитичен тип са предпоставки за персистиране на анемични състояния в кърмаческа възраст с регистриране също на железен дефицит.



## VI. ИЗВОДИ

1. Според нашите данни честотата на патологичните форми на индиректна хипербилирубинемия през първите 2 седмици от живота при доношените новородени деца е 38.9%, а при 14.5% от всички деца пролонгира до края на неонаталния период.

2. Най-често патологичните форми на НЖ се дължат на хемолиза, следствие на АВО-изоимунизация, а пролонгирането на НЖ се наблюдава най-често при изключително кърмени новородени с храносмилателни проблеми. Въпреки установените абнормности в структурата на отделителната система при част от НР с ПрНЖ, не открихме съпровождаща ИПП като причина за пролонгиране на НЖ.

3. НЖ е специфично състояние за неонаталния период с многофакторна етиология. Смятаме, че съчетанието на различни фактори – вагинално раждане, поредност на раждане, анамнеза за НЖ при предходни брат/сестра, по-млада г.в., по-ниско тегло, асфиксия, по-млада възраст на майката, патология на бременността (заплашващо преждевременно раждане, инфекции на половата или отделителната системи), изключително кърмене, е предпоставка за изява на ХБ при НР.

Ако е добре контролирана функцията на щитовидната жлеза, както и балансирана суплементацията с желязо на бременната, тези състояния няма да окажат влияние върху степента на билирубинемия у новороденото. Прееклампсията и Хипертонията по време на бременността намаляват риска от развитие на ХБ при доносени новородени.

Ние не доказваме влияние на пола на НР върху честотата и степента на изява на ПаНЖ.

4. Пробиотичните бактерии могат да повлияват честотата и клиничния ход на НЖ чрез инхибиция на размножаването на патогени в стомашно-чревния тракт на НР, намаляване на ентерохепаталния кръговрат на БР и директна намеса в чревния му метаболизъм.

Според нашите данни профилактичната употреба на *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* и *Bifidobacterium animalis* при доносени новородени, както и продължителността на пробиотичния курс, значително намалява честотата и продължителността на НЖ, както и продължителността на фототерапията. Най-изразен профилактичен ефект се наблюдава при приложение на *Bifidobacterium animalis* и най-слабо изразен – при *Lactobacillus reuteri*.

5. Пролонгиране на НЖ се наблюдава по-често при родените през лятото. Предиктори за развитие на ПрНЖ са скоростта на нарастване на БР през ранния неонатален период и неадекватният тегловен прираст през първия постнатален месец. Задържането на по-високи нива на БР в края на неонаталния период дава ориентир за нейната продължителност.

Децата с ПрНЖ имат забавено нервно-психическо, но не и физическо развитие през първите 6 месеца. Прогнозата на ПрНЖ е благоприятна в 96.7% от случаите.



## **VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Нашите наблюдения показаха, че неонаталната жълтеница е едно многофакторно състояние, характерно за неонаталния период, което най-често е с благоприятна прогноза. Пролонгираната неонатална жълтеница изисква системно наблюдение и оценка на психомоторното развитие, за да се избегне дългосрочна неврологична инвалидизация.

Пробиотиците имат място в профилактиката на неонаталната жълтеница, но са необходими по-мощни проучвания за прецизиране на щамовете, които са най-удачни да се използват за тази цел, продължителността на курса, дозата, евентуални странични ефекти.



## **VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **С научно-теоретичен характер:**

- 1) За първи път в България се извършва проучване върху честотата и клиничната изява на неонаталната жълтеница при доносени новородени деца.
- 2) За първи път в България се прави задълбочен анализ на етиологичната структура на ПаНЖ и ПрНЖ.
- 3) За първи път в България се изучава влиянието на перинатални фактори върху риска от развитие и клиничния ход на ПаНЖ и ПрНЖ.

### **С научно-приложен характер:**

- 1) За първи път в България при доносени новородени деца се проследява динамиката на серумните нива на общия билирубин до достигането на референтни стойности и на базата на това се построява номограма на нивата на транскутанния билирубин за неонаталния период, която може да се използва в клиничната практика за контрол на неонаталната билирубинемия и избягване на токсичните ефекти на билирубина.
- 2) За първи път в България се проследяват НР с ПрНЖ, прави се оценка на развитието им и се посочват маркери за предикция на риска от пролонгиране на НЖ и продължителността на ПрНЖ, а именно скоростта на нарастване на БР през ранния неонатален период и стойността на серумния БР в края на неонаталния период. Това би позволило да се идентифицират новородените в риск и да се проследяват адекватно след изписването им вкъщи.
- 3) За първи път в България се проучва влиянието на пробиотиците върху честотата и степента на изявата на НЖ при доносени новородени и за първи път в света се сравняват ефектите от профилактично приложение на пробиотици върху билирубинемия при НР.



## IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### *Научни публикации свързани с дисертационния труд*

1. Itova T., Georgieva V.. PROBIOTIC PROPHYLAXIS OF NEONATAL JAUNDICE. *Journal of Biomedical and Clinical Research*. 2022;15(2): 158-164. <https://doi.org/10.2478/jbcr-2022-0022>
2. Итова Т, Атанасова В.ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА НОВОРОДЕНИ С ИНДИРЕКТНА ПРОЛОНГИРАНА ХИРЕБИЛИРУБИНЕМИЯ.*MedMag*;116(9):60-67
3. Itova T, Atanasova V. DYNAMICS OF TOTAL BILIRUBIN DURING THE NEONATAL PERIOD IN TERM NEWBORN. *kij* [Internet]. 2021 Dec. 15 [cited 2023 Apr. 6];49(4):739-44. Available from: <https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4551>
4. Itova, T; Atanasova, V. NONINVASIVE MEASUREMENT OF BILIRUBIN IN TERM NEONATES. Selected Abstracts of the 16th International Workshop on Neonatology, Virtual Edition (Cagliari, Italy; 29-30 October, 2020) & of the 16th International Congress on Neonatology and Pediatrics, On Demand (Cagliari, Italy; November 20-December 31, 2020). *J Pediatr Neonat Individual Med* [Internet]. 2020Dec.17 [cited 2023Apr.3];10(1):e100107. Available from: <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e100107>
5. Itova TD, Georgieva VA. PRENATAL FACTORS FOR NEONATAL JAUNDICE. *J of IMAB*. 2022 Oct-Dec;28(4):4660-4665. DOI: 10.5272/jimab.2022284.4660

### *Участия в научни форуми в България*

1. НЕОНАТАЛНА ЖЪЛТЕНИЦА ПРИ ДОНОСЕНИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА – ЧЕСТОТА И ЕТИОЛОГИЯ /постер/  
VI–та Национална Конференция по Неонатология  
12–14.10.2018 България, Трявна.
2. ПРОБИОТИЦИ И НЕОНАТАЛНА ЖЪЛТЕНИЦА /презентация/  
VII–ма Национална конференция по неонатология  
11-13.10.2019 България, Бургас.
3. ПРОБИОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА НЕОНАТАЛНА ЖЪЛТЕНИЦА /презентация/  
IV Конгрес по неонатология.  
08-10.10.2021 България, Старосел
4. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА НОВОРОДЕНИ С ПРОЛОНГИРАНА НЕОНАТАЛНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ /орален постер/.  
XV Национален Конгрес по Педиатрия.  
23-26.09.2021 България, Боровец

### *Участия в научни форуми в чужбина:*

5. PROBIOTICS FOR PREVENTION OF NEONATAL JAUNDICE /poster/.  
10th International Congress of UENPS,  
18-21.11.2020 Italy, Rome
6. NONINVASIVE NEASUREMENT OF BILIRUBIN IN TERM NEONATES

16th International Workshop on Neonatology • Virtual Edition & of the 16th  
International Congresson Neonatology and Pediatric  
29-30.10.2020 , 20.11-31.12.2020 Italy, Cagliari

7. PERINATAL FACTORS AND MANIFESTATION OF NEONATAL JAUNDICE  
/poster/  
European congress of perinatal medicine  
14-17.07.2021 Portugal, Lisbon
8. JAUNDICE FROM BREAST MILK / oral poster/  
3rd Euro-global conference on pediatrics and neonatology  
17.09.2021 France, Paris
9. WHICH PROBIOTIC IS MOST SUITABLE FOR THE PREVENTION OF  
NEONATAL JAUNDICE? /oral presentation/  
7th International congress on probiotics, prebiotics, postbiotics in pediatrics  
7-9.10.2021 Spain, Valencia

## **Х.ПРИЛОЖЕНИЯ:**

Приложение № 1 - Карта на пациента №1

Приложение №2 - Карта на паниента №2





## КАРТА НА ПАЦИЕНТА №1 –1 страница

Бебе№..... инициали: ..... пол: ..... дата на раждане: ..... г. ВТР: ..... г. (навършени г.с.: .....) тегло при раждане: ..... г; кр.група: ..... Rh .....  
 Майка - инициали: ..... възраст: ..... г. кр.група: ..... Rh ..... професия: ..... образование: ..... семейно положение: .....  
 Телефон..... адрес..... email.....  
 Фамилна анамнеза: .....  
 Анамнеза на живота: .....  
 Анамнеза на бременността: .....  
 Медикаменти, приемани по време на бременността: .....  
 Механизъм на раждане: ..... Апгар скор на 1<sup>ва</sup> мин.: ..... Апгар скор на 5<sup>та</sup> мин.: .....  
 Медикаменти, приемани по време на раждането: .....



**Допълнителни изследвания:**

Дата	Възраст (мес)	Параклинични показатели												Лечение

## КАРТА НА ПАЦИЕНТА №1 –2 страница

Дата	Ден от раждане	Клиничен статус	Патологични отклонения в параклиниката	Лечение

Хранене: .....

Интеркурентни заболявания: .....

Приемани медикаменти след изписването от родилния дом: .....

Изход: .....

Възраст: .....

Окончателна диагноза: .....

**Карта на пациента №2 –1 страница** [по Наредба № 2 от 4 февруари 2003 г. за организация и провеждане на профилактични прегледи при лица от 0 до 18 години и диспансерно наблюдение на задължително здравноосигурени лица..]

Седмици	Показатели	Криви на развитие												Кор	
		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48		52
52	4 Г. Произнася 4-5 осмислени думи													X	
	3 ЕС. Радва се, когато изпълни задача													X	
	2 Д. Постава две кубчета едно над друго													X	
	1 М. Пристъпва самостоятелно													X	
48	4 Г. Опит да произнася първи думи												X		
	3 ЕС. Реагира с недоволствие при забрана												X		
	2 Д. Пие самостоятелно с чашка												X		
	1 М. Застоява се без опора												X		
44	4 Г. Произнася звукоподражания											X			
	3 ЕС. Радва се при име на приятен човек											X			
	2 Д. Постава кубче в кутия											X			
	1 М. Застоява се без опора											X			
40	4 Г. Изпълнява поръчки при словестни укзания										X				
	3 ЕС. Радва се при похвала „браво“										X				
	2 Д. Различно играе с различни играчки										X				
	1 М. Ходи водено за ръка										X				
36	4 Г. Произнася по подражание срички									X					
	3 ЕС. Прави „двигждане“ с ръка									X					
	2 Д. Чука две кубчета едно в друго									X					
	1 М. Пристъпва встрани									X					
32	4 Г. Търси с поглед предмет при запитване								X						
	3 ЕС. Радва се при игра на криеница								X						
	2 Д. Настойчиво се добира до играчка								X						
	1 М. Изправя се, хванато за опора								X						
28	4 Г. Произнася прод. звукосъчетания							X							
	3 ЕС. Радва се на приятен човек							X							
	2 Д. Заиграва се продължително с играчки							X							
	1 М. Опитва се да сяда самостоятелно							X							
24	4 Г. Произнася случайни звукосъчетания						X								
	3 ЕС. Вглежда се в образа си в огледалото						X								
	2 М. Само взема играчка и се заиграва						X								
	1 Д. Опитва се да пълзи						X								
20	4 Г. Различава гласа и това при говорене					X									
	3 ЕС. Различава позанти от непознати					X									
	2 Д. Хваща подадена играчка и я задържа					X									
	1 М. Обръща се от гръб на корем					X									
16	4 Г. Произнася разнообразни звуци			X											
	3 ЕС. Смее се с глас при закачки			X											
	2 Д. Посяга и хваща висящи играчки			X											
	1 М. Обръща глава по посока на звука			X											
12	4 Г. Гука често и продължително			X											
	3 ЕС. Реагира оживено при говор			X											
	2 Д. Следи с глава движещи се предмети			X											
	1 М. Държи глава изправена, опора на крака			X											
8	4 Г. Издава тихи и гладки гърлени звуци		X												
	3 ЕС. Усмивва се, когато му говорят		X												
	2 Д. Следи с поглед движещи се предмети		X												
	1 М. Задържа главата си, взето на ръце		X												
4	4 М. Издава неопределени викове и звуци	X													
	3 ЕС. Вглежда се в човек, надвесен над него	X													
	2 Д. Трепва и се вслушва в силен звук	X													
	1 М. Изправя глава за късо време	X													
<b>Възrastови периоди в седмици</b>		<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>28</b>	<b>32</b>	<b>36</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	

**Карта на пациента №2 –2 страница**

<b>Седмица</b>	<b>Тегло</b>	<b>Ръст</b>
<b>4</b>		
<b>8</b>		
<b>12</b>		
<b>16</b>		
<b>20</b>		
<b>24</b>		

## XI. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Владимиров А, Римпова Н, Желязков М, Илиев Д. Задни уретрални клапи - клиничен случай с кратък литературен обзор. *Педиатрия*.2019;59(2):64-66.
2. Влахова Д, Георгиева Р, Данкова В, Дянкова Д, Симеонова С, Томова В. Неонатална жълтеница. *GP News*.2017;3(202):35-39.
3. Георгиева М, Рашева Н, Атанасова А, Стоянова М, Хачмерян М, Ангелова Л. Синдромът на Gilbert - какво ново?. *Педиатрия*.2021;61(2).
4. Герова В. Пробиотици, пребиотици и синбиотици – модулатори на чревната микроекология. *InSpiro*.2019; 3 (51).
5. Герова В. Човешката чревна микробиота – negliжираният орган. *InSpiro*.2019; 3 (51).
6. Комовцова А, Ковалёва Ю. Анемия бременных как фактор риска развития тяжелого течения неонатальной желтухи. в: СБОРНИК ТЕЗИСОВ Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2019»(27–28 февраля 2019 г., Сеченовский Университет), – М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), с. 592.: 262-263. ООО «Триалог», 2019
7. Мумджиев Хр. Индиректна хипербилирубинемия–класификация, диагноза, лечение. В:Слънчева Б, Кръстева М, Георгиева Р, Мумджиев Хр. *Неонатология*.С.: Лакс бук ЕООД; 2018.стр.714-27
8. Наредба № 2 от 4 февруари 2003 г. за организация и провеждане на профилактични прегледи при лица от 0 до 18 години и диспансерно наблюдение на задължително здравноосигурени лица. Държавен вестник брой: 4;Година: 2003;Орган на издаване: МЗ;Дата на обнародване: 21.04.2004(Отм., ДВ, бр. 4 от 16.01.2004 г. - в сила от 30.01.2004 г.)
9. Панайотова М, Панова И, Атанасова Д, Минева К.Случай на конгенитална токсоплазма : неонатален хепатит и микроцефалия. *Педиатрия*. 2013;53(4).
10. Панчев Г. *Жълтеници у новороденото и малкото кърмаче*.С.: Вега-Диа; 1993.240стр.
11. Первишко ОВ, Баум ТГ, Шашель ВА, Лупаш НГ. Катамнез детей, перенесших затяжную конъюгационную желтуху. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(4):105-108.
12. Слънчева Б. Постбиотици - актуални познания и бъдещи перспективи при функционалното хранене на кърмачето. *Педиатрия*.2021;61(4):49-53
13. Чамова, Р. Кърмене и инфекции на пикочните пътища при деца до 3 години във Варна. 2017. PhD Thesis. Medical University of Varna (Bulgaria).
14. Шабалов НП, Иванов ДО. Желтухи новорожденных. В: Шабалов НП. *Неонатология-Т II*. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2004.стр.109-158.
15. Aagaard KM. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome. *EBioMedicine*. 2020;51:102554.
16. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010;37(1):13-25.

17. Adhikari A, Bhutani VK, Mondal S, Das M, Darbar S, Ghosh R et al. Chemoprevention of bilirubin encephalopathy with a nanoceutical agent. *Pediatric Research*. 2022;l 6:1-11.
18. Afzal N, Qadir M, Qureshi S, Ali R, Ahmed S, Ahmad K. Urinary tract infection presenting as jaundice in neonates. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(7):735-737.
19. Agrawal V, Goyal AK, Sharma JN, Yadav MD. Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns. *Int J Contemp Pediatrics*. 2017;4(3):984.
20. Ahmadipour S, Baharvand P, Rahmani P, Hasanvand A, Mohsenzadeh A. Effect of Synbiotic on the Treatment of Jaundice in Full Term Neonates: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(5):453-459.
21. Aires J, Thouverez M, Allano S, Butel MJ. Longitudinal analysis and genotyping of infant dominant bifidobacterial populations. *Syst Appl Microbiol*. 2011;34(7):536-541.
22. Akagawa S, Akagawa Y, Yamanouchi S, et al. Association of Neonatal Jaundice with Gut Dysbiosis Characterized by Decreased Bifidobacteriales. *Metabolites*. 2021;11(12):887.
23. Akins R Jr, McLaughlin T, Boyce R, Gilmour L, Gratton K. Exogenous metalloporphyrins alter the organization and function of cultured neonatal rat heart cells via modulation of heme oxygenase activity. *J Cell Physiol*. 2004;201(1):26-34.
24. Al Eissa SD, Al-Jurayyan NA. Neonatal hyperbilirubinemia and elevated liver enzymes associated with thyroid hormone deficiency in neonates. *Curr Pediatr Res*. 2012;16(2):101-104.
25. Al-Asy H, El-Sharkawy H, Mabrouk M, Hamad M. Effect of fenofibrate on indirect neonatal hyperbilirubinemia. *J Clin Neonatology*. 2015;4(2):82.
26. Al-Musawi ZM, Al-Musawi SN, Ali IM. The Role of Oral Phenobarbital Therapy in the Management of Neonates with Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Al-Qadisiyah Medical Journal*. 2019;15(2).
27. Al-Zamili AH, Saadoon Z A. Knowledge, Attitude and Practice of Mothers to Neonatal Jaundice. *Medico Legal Update*, 2020, 0(1):1065-1070.
28. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
29. Amin SB, Smith T, Timler G. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders. *Pediatr Res*. 2019;85(2):191-197.
30. Amiri FB, Tavasoli S, Borumandnia N, Taheri M. Factors Affecting Prevalence of Urinary Tract Infection in Neonates with Unexplained Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis Study in Iran. *Iran J Public Health*. 2021;50(7):1311-1323.
31. An H, Park S, Lee D, Kim J, Cha M, Lee S, et al: Anti obesity and lipid-lowering effects of Bifidobacterium spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis*. 2011; 10(1): 1-8.
32. Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *N Z Med J*. 2016;129(1429):14-21.
33. Arias IM, Gartner LM, 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(11):2037-47.
34. Armady MM, El-Sayed SAM, Ali YF, Baraka AM. Effect of fetal sex and seasonal variation on the level of neonatal hyperbilirubinemia. *Curr. Sci. Int.* 2015; 4:708–713.
  35. Awad MH, Amer S, Hafez M, Nour I, Shabaan A. Fenofibrate as an adjuvant to phototherapy in pathological unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a randomized control trial. *J Perinatology.* 2021;41(4):865-72
  36. Aygün E, Ertürk EY, Sayman ÖA, Tiryaki F K. Evaluation of Etiological, Clinical and Laboratory Findings in Infants with Prolonged Jaundice. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2020; 31(5): 24446-24450.
  37. Aygün E, Semerci SY. Prolonged Jaundice in Newborn. In: Barría RM. *Topics on Critical Issues in Neonatal Care* [Internet]. London: IntechOpen; 2021.
  38. Azzuqa A, Watchko JF. Bilirubin concentrations in jaundiced neonates with conjunctival icterus. *J Pediatr.* 2015;167(4):840-844.
  39. Bahr TM, Henry E, Christensen RD, Minton SD, Bhutani VK. A New Hour-Specific Serum Bilirubin Nomogram for Neonates  $\geq 35$  Weeks of Gestation. *J Pediatr.* 2021;236:28-33.e1.
  40. Bala J., Agrawal Y., Chugh K., Kumari M., Goyal V., Kumar P. Variation in the serum bilirubin levels in newborns according to gender and seasonal changes. *Arch. Med. Health Sci.* 2015;3:50–55.
  41. Balla G, Lakatos L, Vekerdy-Nagy Z. Chelation therapy in the neonatal period: D-Penicillamine can exert neuroprotective effects in kernicterus and retinopathy of prematurity. *Int J Pharm Sci Res.* 2015;6(10):4269.
  42. Banakar, MK; Subbarayan, A. A study of prolonged jaundice screen in healthy term babies. *Indian J Clin Biochem*, 2008, 23: 286-289.
  43. Baracco R, Mattoo TK. Diagnosis and management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41(3):633-42.
  44. Barateiro A, Chen S, Yueh M-F, Fernandes A, Domingues HS, Relvas J, et al. Reduced Myelination and Increased Glia Reactivity Resulting from Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Molecular Pharmacology.* 2015;89(1):84–93.
  45. Battersby C, Michaelides S, Upton M, Rennie JM; Jaundice Working Group of the Atain (Avoiding Term Admissions Into Neonatal units) programme, led by the Patient Safety team in NHS Improvement. Term admissions to neonatal units in England: a role for transitional care? A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(5):e016050.
  46. Baz AM, El-Agamy OA, Ibrahim AM. Incidence of urinary tract infection in neonates with significant indirect Hyperbilirubinemia of unknown etiology: case-control study. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):1-6.
  47. Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M. Probiotics: Properties, Examples, and Specific Applications. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(3):a010074–a010074.
  48. Bellarosa C, Muchova L, Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin metabolism and transport. In Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. *Care of the Jaundiced Neonate.* New York: McGraw-Hill Education;2012.55-64.

49. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is Breastfeeding Really Favoring Early Neonatal Jaundice? *Pediatrics*. 2001;107(3):e41–e41.
50. Besli GE, Metin F, Aksit MA, Saltik S. Long-term Effects of Indirect Hyperbilirubinemia on Auditory and Neurological Functions in Term Newborns. *Medeni Med J*. 2020;35(1):29.
51. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103(1):6-14.
52. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S. A Systems Approach for Neonatal Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35(4):444-55.
53. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, et al. Pre-discharge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*. 2013;162:477–82.
54. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):6-13.
55. Bhutani VK, Poland R, Meloy LD, Hegyi T, Fanaroff AA, Maisels MJ. Clinical trial of tin mesoporphyrin to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2016;36(7):533–9.
56. Boskabadi H, Khakshour A, Khorashadi Zadeh F, Taherpur M, Esmaily H. Prenatal complications causing neonatal jaundice in Ghaem Hospital, Mashhad- Iran (Persian). *JNKUMS*. 2011; 3(2):7-12.
57. Boskabadi H, Zakeri Hamidi M. Effect of maternal risk factors in the incidence of neonatal jaundice. *Iran J Neonatol*. 2012;3(3,4):4-5.
58. Boskabadi H, Zakeri Hamidi M, Goudarzi M. Investigating the effect of maternal risk factors in incidence of neonatal jaundice. *IJOGI*. 2013;15(34):1-6.
59. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Moradi A, Zakerihamidi M. Risk factors and causes of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review study. *JPR*. 2020;8(4):211-22.
60. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med*. 2020;23(2):128-140.
61. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic Study of Neonatal Jaundice A Survey of Contributing Factors. *Acta Pædiatrica*. 1989;78:87-92.
62. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. [Updated 2021 Nov 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
63. Bromiker R, Goldberg A, Kaplan M. Israel transcutaneous bilirubin nomogram predicts significant hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2017;37(12):1315-8.
64. BuhrmanWL, Sanford HN. Is Familial Jaundice of Newborn Infants Erythroblastosis?: Report of Two Cases. *Am J Dis Child*.1931; 41.2: 225-235.
65. Bulbul A, Cayonu N, Sanli ME, Uslu S. Evaluation of risk factors for development of severe hyperbilirubinemia in term and near term infants in Turkey. *Pak J Med Sci*. 2014;30(5):1113.
66. Cerna M, Vitek L, Mala K, Konickova R, Seasonal nature of neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 2010;68:586.



67. Cetikaya, M; Ozkan, H; Koksall, N. PP-136. Prolonged neonatal hyperbilirubinemia and urinary tract infections. *Early Human Development*. 2010;86:S72.
68. Chandrasekhar J, Varghese TP, Gopi A, Raj M, Sudevan R, Jayakumar H. Treatment effect of probiotic *Bacillus clausii* on neonatal jaundice in late preterm and term newborn babies: An experimental study. *Pediatr Ther*. 2017;7(3):326-31.
69. Chang RJ, Chou HC, Chang YH, et al. Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(1):41-44.
70. Chen K, Yuan T. The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Transl Res*. 2020;12(11):7459-7474.
71. Chen YJ, Chen WC, Chen CM. Risk factors for hyperbilirubinemia in breastfed term neonates. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):167-171.
72. Chen YJ, Yeh TF, Chen CM. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. *Pediatr Int*. 2015;57(6):1121-5.
73. Chen Z, Zhang L, Zeng L, Yang X, Jiang L, Gui G. Probiotics supplementation therapy for pathological neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:432.
74. Chitkara U, Bussell J, Alvarez M, Lynch L, Meisel RL, Berkowitz RL. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? *Obstet Gynecol*. 1990;76(4):703-8.
75. Chowdhury JR, Kondapalli R, Chowdhury NR. Gunn rat: a model for inherited deficiency of bilirubin glucuronidation. *Adv Vet Sci Comp Med*. 1993;37:149-73.
76. Chowdhury T, Kisat H, Tullus K. Does UTI cause prolonged jaundice in otherwise well infants?. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):971-3.
77. Çoban A, Türkmen MK, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supl 1):S172.
78. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-3.
79. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev*. 2003;74(2):89-96.
80. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958;1(7030):1094-1097.
81. Cuperus FJ, Hafkamp AM, Hulzebos CV, Verkade HJ. Pharmacological therapies for unconjugated hyperbilirubinemia. *Current pharmaceutical design*. 2009 ;15(25):2927-38.
82. Cuperus FJC. Novel treatment strategies for unconjugated hyperbilirubinemia. *University Library Groningen*. 2011. 194 p.
83. Dalili H, Sheikhi S, Shariat M, Haghazarian E. Effects of baby massage on neonatal jaundice in healthy Iranian infants: A pilot study. *Infant Behavior and Development*. 2016;42:22–6.
84. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity*. 2003;36(6-7):339-350.

85. Dani C, Masini E, Bertini G, di Felice AM, Pezzati M, Ciofini S, et al. Role of heme oxygenase and bilirubin in oxidative stress in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2004;56:873–877.
86. Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological Spectrum of Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(1):24.
87. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14691-14696.
88. De Luca D, Romagnoli C, Tiberi E, Zuppa AA, Zecca E. Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):146-50.
89. Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(2):215-8.
90. Deshmukh J, Deshmukh M and Patole S. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:154-163.
91. Diamond LK, Blacjfan KD, Baty JM. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr.* 1932;1(3):269-309.
92. Diamond LK. Erythroblastosis foetalis or haemolytic disease of the newborn. *Proc R Soc Med.* 1947;40(9):546-50.
93. Dobbs RH, Cremer RJ. Phototherapy. *Arch Dis Child.* 1975 ;50(11):833–6.
94. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature medicine.* 2016;22(3):250-3.
95. Dong T, Chen T, White RA III, Wang X, Hu W, Liang Y, et al. Meconium microbiome associates with the development of neonatal jaundice. *CTG.* 2018;9(9):e182.
96. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000–2015. *J Perinatol.* 2020;40(2):194-202.
97. Draque CM, Sañudo A, de Araujo Peres C, de Almeida MF. Transcutaneous bilirubin in exclusively breastfed healthy term newborns up to 12 days of life. *Pediatrics.* 2011;128(3):e565-71.
98. Drummond GS, Kappas A. Chemoprevention of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol.* 2004;28:365–368.
99. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–37.
100. Duman N, Ozkan H, Serbetcioglu B, Ogun B, Kumral A, Avci M. Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinaemia: should the limits of exchange transfusion be changed in turkey? *Acta Paediatr.* 2004;93:361– 7.
101. Dunn PM. Louise Bourgeois (1563–1636): royal midwife of France. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89.2: F185-F187

102. Ebbesen F, Ehrenstein V, Traeger M, Nielsen GI. Neonatal non-hemolytic hyperbilirubinemia: a prevalence study of adult neuropsychiatric disability and cognitive function in 463 male danish conscripts. *Arch Dis Child*. 2010;95:583– 7.
103. Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels  $\geq 450$   $\mu\text{mol/L}$  and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr*. 2012;101:384– 9.
104. Eck A, Rutten NBMM, Singendonk MMJ, et al. Neonatal microbiota development and the effect of early life antibiotics are determined by two distinct settler types. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228133.
105. Eghbalian F, Hasanpour-Dehkordi A, Raeisi R. The Effects of Clofibrate on Neonatal Jaundice: A Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2022;13:3.
106. Elbirt KK, Bonkovsky HL. Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111(5):438-447.
107. Engle WD, Lai S, Ahmad N, Manning MD, Jackson GL. An hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin values in term and late preterm Hispanic neonates. *AJP*. 2009;26(06):425-30.
108. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, Tunc G, Atasay B, Gultekin ND, Arsan S, Koc E. The Turkish neonatal jaundice online registry: a national root cause analysis. *PloS one*. 2018;13(2):e0193108.
109. Falciglia HS. Past and present in neonatal exchange transfusion. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:191-2.
110. Fang J, Sawa T, Akaike T, Akuta T, Sahoo SK, Khaled G, et al. In vivo antitumor activity of pegylated zinc protoporphyrin: targeted inhibition of heme oxygenase in solid tumor. *Cancer Res*. 2003;63(13):3567–3574.
111. Fein EH, Friedlander S, Lu Y, Pak Y, Sakai-Bizmark R, Smith LM, et al. Phototherapy for Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia: Examining Outcomes by Level of Care. *Hosp Pediatr*. 2019 ;9(2):115–20.
112. Food and Agriculture Organization (FAO). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; FAO: London, ON, Canada, 30 April–1 May 2002.
113. Fouzas S, Mantagou L, Skylogianni E, Mantagos S, Varvarigou A. Transcutaneous bilirubin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates. *Pediatrics*. 2010;125(1):e52-7.
114. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies AT, Zanger UM, Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: Potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67(4):1609–19.
115. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846-51.
116. Garosi E, Mohammadi F, Ranjkesh F. The relationship between neonatal jaundice and maternal and neonatal factors. *IJN*. 2016;7(1):37-40.
117. Gartner LM. Neonatal Jaundice A Selected Retrospective. 1980; In: Smith G and Vidyasagar D. Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine. *Mead Johnson Nutritional Division*; 1980.

118. Gilmour SM. Prolonged neonatal jaundice: When to worry and what to do. *Paediatr Child Health*. 2004;9(10):700-704
119. Golshan Tafti M, Eftekhari F, Shajari A, Hashemipour eyed MA, et al. The Effects of Probiotics on Indirect Bilirubin Level in the Infants with Neonatal Jaundice. *AUMJ*. 2019;8(1):61–8.
120. Goyal M, Srivastava A. The study of association of fetal and maternal factors in the occurrence of hyperbilirubinemia in early neonatal period. *IJRMS*. 2020;8(3):967-973.
121. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in healthy hand disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519.
122. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health*. 2007;12(5):401-18. doi: 10.1093/pch/12.5.401.
123. Gundur NM, Kumar P, Sundaram V, Thapa BR, Narang A. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatrics International*. 2010;52(5):769-72.
124. György B, István P, Lajos L. Use of D-Penicillamine in the Neonatal Hyperbilirubinemias. *Theranostics Brain Disord*. 2017;1(1):555552.
125. Habibi M, Mahyar A, Ayazi P, Ahmadabadi F, Javadi A. The Effect of Clofibrate on Hyperbilirubinemia of Term Neonates. *Acta Med Iran*. 2012;50(1):21-25.
126. Hamed AM, Abdelmeguid MM, Omar SA. The Effect of Probiotics on Reducing Duration of Hospitalization in Infants with Indirect Hyperbilirubinemia. *EJHM*. 2019;77(6):5900-5.
127. Hameed NN, Hussein MA. BIND score: A system to triage infants readmitted for extreme hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol*. 2021;45(1):151354.
128. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta paediatrica*. 2000;89(6):694-7.
129. Hansel MC, Gramignoli R, Skvorak KJ, et al. The history and use of human hepatocytes for the treatment of liver diseases: the first 100 patients. *Curr Protoc Toxicol*. 2014;62:14.12.1-14.12.23.
130. Hansen TWR, Tommarello S. Effect of Phenobarbital on Bilirubin Metabolism in Rat Brain. *Neonatology*. 1998;73(2):106–11.
131. Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*. 2000;106(2):E15.
132. Hansen TWR. Neonatal jaundice.2017.<  
<https://emedicine.medscape.com/article/974786-overview>>
133. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice - from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol*. 2020;40(2):180-193.
134. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiological Reviews*. 2020;100(3):1291-346.
135. Hansen TWR. The epidemiology of neonatal jaundice. *Pediatric Medicine*.2021;5: 21-4.

136. Hassan B, Zakerihamidi M. The correlation between frequency and duration of breastfeeding and the severity of neonatal hyperbilirubinemia. *JMFNM*. 2017;31(4):457–63.
137. Hojat M, Zarezadeh N, Mogharab V, Rahmanian E. Investigating the relationship between serum bilirubin levels in the first week of life with season of birth. *World Fam. Med.* 2018; 16: 30–33.
138. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates-a 30 year prospective follow-up study. *PeerJ*. 2014;2:e294.
139. Iijima S, Baba T, Kondo M, Fujita T, Ohishi A. Effects of Season of Birth and Meteorological Parameters on Serum Bilirubin Levels during the Early Neonatal Period: A Retrospective Chart Review. *Int J Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(5):2763.
140. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr*. 2008;152(6):801-6.
141. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glickens S, et al. American academy of pediatrics subcommittee on hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114:e130–53.
142. Jayanti S, Ghersi-Egea J, Strazielle N, Tiribelli C, Gazzin S. Severe neonatal hyperbilirubinemia and the brain: the old but still evolving story. *Pediatr Med*. 2021;4:37.
143. Johnson L, Brown A, Bhutani V. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics*. 1999;104(3):746-7.
144. Jones KDJ, Grossman SE, Kumaranayakam D, Rao A, Fegan G, Aladangady N. Umbilical cord bilirubin as a predictor of neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2017;17.1:1-6.
145. Juretschke LJ. Kernicterus: still a concern. *Neonatal Netw*. 2005;24(2):7-19.
146. Kaabneh MA, Salama GS, Shakkoury AG, Al-Abdallah IM, Alshamari A, Halaseh RA. Phenobarbital and Phototherapy Combination Enhances Decline of Total Serum Bilirubin and May Decrease the Need for Blood Exchange Transfusion in Newborns with Isoimmune Hemolytic Disease. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:67-72.
147. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. [Updated 2021 Sep 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>.
148. Kanou M, Usui T, Ueyama H, Sato H, Ohkubo I, Mizutani T, .Stimulation of transcriptional expression of human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 by dexamethasone. *Mol Biol Rep*. 2004;31 (3):151-8.
149. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC .*Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant*, 11th edn. Philadelphia,PA:Elsevier; 2019. p1788-1853.

150. Kappas A, Drummond GS, Manola T, Petmezaki S, Valaes T. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct Coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics*. 1988;81:485–97
151. Kazem SM, Basiri B, Gohari Z, Bazmamoun, H. Etiologies of Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Neonates Admitted to Neonatal Wards. *IJN*.2015;6(4):37-42.
152. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(5):F317-F322.
153. Khan K, Haseeb Iftikhar D, Awais M. Role of Probiotics in Management of Neonatal Jaundice. *WJPMR*. 2018;4(5):79-82.
154. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child*. 1988 ;142(10):1065-9.
155. Korejo HB, Bhurgri GR, Bhand S, Qureshi MA, Dahri GM, Chohan RK. Risk factors for kernicterus in neonatal jaundice. *GJMS*. 2010;8(1):12-5.
156. Kramer L. Advancement of dermal iceterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child*. 1969;118:454-458.
157. Kuboi T, Kusaka T, Okada H, Arioka M, Nii K, Takahashi M, et al. Green light-emitting diode phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Randomized controlled trial. *Pediatr Int*. 2019;61:465–470.
158. Kumar A, Parvez M, Ansari N, Kumar S, Kanodia P. An Estimation of Hospital Based Incidence of Neonatal Hyperbilirubinemia in Term Newborns and Associated Risk Factors in a North Indian Setting. *JMSCR*. 2015;3(7):6645-6651.
159. Lakatos L, Balla B, Pataki I. New Concept of Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction: Neonatal Brain Insults of Metal (Copper) Dyshomeostasis. *EC Paediatrics*.2016;3:281-288.
160. Lakatos L, Balla G, Pataki I. Copper-induced oxidative/nitrosative stress and excitotoxicity in the neonatal period: neuroprotection with D-Penicillamine. *Pediatr Dimensions*. 2017;2:2.
161. Lakatos L, Balla G, Pataki I, Vekerdy-Nagy Z, Oroszlán G. D-Penicillamine in the neonatal period. *Int J Pediatr Res*. 2018,4:047.
162. Lee BK, Le Ray I, Sun JY, Wikman A, Reilly M, Johansson S. Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles. *Acta Paediatr*. 2016;105(12):1444-1450.Legler TJ. RhIg for the prevention Rh immunization and IVIg for the treatment of affected neonates. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102950.
163. Lee KH, Yeung KK, Yeung CY. Neonatal jaundice in Chinese newborns. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970;77:561-4.
164. Lee YS, Loke KY, Ng SC, Joseph R. Maternal thyrotoxicosis causing central hypothyroidism in infants. *JPCH*. 2002;38(2):206-8.
165. Lei M, Liu T, Li Y, Liu Y, Meng L, Jin C. Effects of massage on newborn infants with jaundice: A meta-analysis. *Int J Nurs Sci*. 2018;5(1):89–97.
166. Lester R, Hammaker L, Schmid R. A new therapeutic approach to unconjugated hyperbilirubinemia. *The Lancet*. 1962;280(7268):1257.
167. Li YJ, Yadav U, Zhu XF, Liu JH, Liu H, Yi XQ. Treatment of Jaundice in Newborn Recent Progress.*IJSIT*. 2021;10(6);398-406.

168. Lieberman L, Lopriore E, Baker JM, Bercovitz RS, Christensen RD, Crighton G, et al. International guidelines regarding the role of IVIG in the management of Rh- and ABO-mediated haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol*. 2022;198(1):183-195.
169. Lin CH, Yang HC, Cheng CS, Yen CE. Effects of infant massage on jaundiced neonates undergoing phototherapy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41(1).
170. Lin Q, Zhu D, Chen C, Feng Y, Shen F, Wu Z. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr*. 2022;11(6):1001-1009.
171. Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, Salminen S, Hänninen O. Lactobacillus strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr*. 1994; 124: 18-23.
172. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ, et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985;75:770-4
173. Liu W, Liu H, Wang T, Tang X. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice. *Pak J Med Sci*. 2015;31(5).
174. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, Jansson JK, Gordon JI, Knight R. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome research*. 2013;23(10):1704-14.
175. Lunsing RJ, Pardoën WF, Hadders-Algra M. Neurodevelopment after moderate hyperbilirubinemia at term. *Pediatric research*. 2013;73(5):655-60.
176. Ma XW, Fan WQ. Earlier Nutrient Fortification of Breastmilk Fed LBW Infants Improves Jaundice Related Outcomes. *Nutrients*. 2020;12(7):2116.
177. Magai DN, Mwaniki M, Abubakar A, et al. Neonatal jaundice and developmental impairment among infants in Kilifi, Kenya. *Child Care Health Dev*. 2020;46(3):336-344.
178. Mahyar A, Mehrpisheh S, Khajeh B, Ayazi P, Oveisi S, Mahyar S, Esmaeili S. The Effect of Purgative Manna and Clofibrate on Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Acta Medica Iranica*. 2019;57(6):368-73.
179. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: A new approach to an old problem. *Pediatrics*. 1988;81:505-11.
180. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of  $\geq 35$  weeks' gestation. *Pediatrics*. 2006;117(4):1169-73.
181. Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatrics in Review*. 2006;27(12):443.
182. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193-8.
183. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):129-35.
184. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, Smyth M. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):e340-5.

185. Makhoul G, Mardini J, Ojaimi MA, AbiFares G, Hanna P, Alameddine A, et al. Effect of Probiotic “L.Reuteri” Association on the Reduction of Serum Bilirubin in Neonatal Jaundice. *ESJ*. 2018;14(12):384.
186. Manganaro R, Marseglia L, Mami C, Saitta G, Gargano R, Gemelli M. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia. *Early human development*. 2008;84(7):487-90.
187. Mantri R, Bavdekar SB, Save SU. Congenital Hypothyroidism: An Unusual Combination of Biochemical Abnormalities. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:2678578.
188. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*. 2000;106(5):E59.
189. Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, Mori A, Sato H, Tukey RH, Takeuchi Y. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr*. 2014;165(1):36-41.e1.
190. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in microbiology*. 2013;21(4):167-73.
191. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, Yuri K, Nakanishi M, Yokota Y, Kazahari K, Oguchi H. The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatric research*. 1997;42(2):214-8.
192. McDonald B, McCoy KD. Maternal microbiota in pregnancy and early life. *Science*. 2019;365:984-985.
193. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2014;9(2):303-97.
194. McGillivray A, Polverino J, Badawi N, Evans N. Prospective Surveillance of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in Australia. *J Pediatr*. 2016;168:82-87.e3.
195. McKiernan PJ. The infant with prolonged jaundice: investigation and management. *Current Paediatrics*. 2001;11(2):83-9.
196. McNicholl F. A History Of Haematology. From Herodotus To Hiv (Oxford Medical Histories). *Ulster Med J*. 2017;86(1):50.
197. Mehmet M, Erdal I, Yakup A, Şebnem K. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG as a probiotic on neonatal hyperbilirubinemia .*The Turkish Journal of Pediatrics*. 2018;60:482-487.
198. Mesić I, Milas V, Međimurec M, Rimar Ž. Unconjugated Pathological Jaundice in Newborns. *Collegium antropologicum*. 2014;38(1):173-178.
199. Mishra S, Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Transcutaneous bilirubin levels in healthy term and late preterm Indian neonates. *Indian J Pediatr* 2010;77(1):45-50.
200. Mitra, S & Rennie, J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *BJHM*. 2017;78(12):699-704.
201. Moerschel SK, Cianciaruso LB, Tracy LR. A practical approach to neonatal jaundice. *Am Fam Physician*. 2008;77(9):1255-62.



202. Moghimi MA, Malekzadeh J, Moghimi M. An assessment of the relationship between maternal iron supplementation and hyperbilirubinemia in neonates: a nested case-control study. *Int J Adv Bio Technol Res*. 2017;8(4):1573-78.
203. Mohd Hatta H, Azmi MI, Nik Adib NA, Zakria NM, Dahalan L. The Characteristics Of Prolonged Neonatal Jaundice Investigated At Primary Health Clinics In Kota Bharu, Kelantan. *GJPHM*. 2022;4(1):558–569.
204. Mosayebi Z, Nariman S, Hosseini L, Movahedian AH. Evaluation Of laboratory disorders in admitted neonates in NICU who were born to preeclamptic mothers. *J Compr Ped*. 2013;4(4):194–99.
205. Moyer V, Freese DK, Whittington PF. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:1115–128.
206. Moyer-Mileur LJ, Haley S, Slater H, Beachy J, Smith SL. Massage improves growth quality by decreasing body fat deposition in male preterm infants. *J Pediatr*. 2013;162:490–5.
207. Mutlu M, Çayır Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr*. 2014;10(2):164-7.
208. Mutlu M, Irmak E, Aslan Y, Kader Ş. Effects of lactobacillus rhamnosus GG as a probiotic on neonatal hyperbilirubinemia. *The Turkish Journal of Pediatrics* . 2018;60(5):482.
209. Mutlu M, Aslan Y, Kader Ş, Acar FA. Preventive effects of probiotic supplementation on neonatal hyperbilirubinemia caused by isoimmunization. *AJP*. 2020;37(11):1173-6.
210. Naiman JL. On Dr. Louis K. Diamond's 1932 article and subsequent contributions to erythroblastosis fetalis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(8):550-3
211. Najib KS, Saki F, Hemmati F, Inaloo S. Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of Iran (fars province). *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(3):260.
212. Nassar GN, Wehbe C. Erythroblastosis Fetalis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 2, 2022.
213. Newman T, Liljestrand P, Jeremy R, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med*. 2006;354:1889– 900.
214. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, et al. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child*. 1990;144:364-8.
215. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;162:272-285.
216. Nielsen HE, Haase P, Blaabjerg J, Stryhn H, Hilden J. Risk factors and sib correlation in physiological neonatal jaundice. *Acta Paediatrica*. 1987;76(3):504-10.
217. Niemi AK. Review of Randomized Controlled Trials of Massage in Preterm Infants. *Children*. 2017;4(4):21.
218. Nobles CL, Green SI, Maresso AW. A product of heme catabolism modulates bacterial function and survival. *PLoS Pathog*. 2013;9(7):e1003507.
219. Norman M, Åberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekéus C. Predicting nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2015;136(6):1087-94.

220. Olusanya BO, Slusher TM. Infants at risk of significant hyperbilirubinemia in poorly-resourced countries: evidence from a scoping review. *World J Pediatr.* 2015;11(4):293-9.
221. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TW. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2018;2(8): 610-620.
222. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full term neonate. *Pediatrics.* 1984;73:520-25.
223. Ostrow JD, Pascolo L, Shapiro SM, Tiribelli C. New concepts in bilirubin encephalopathy. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(11):988–97.
224. Park RM, Bena JF, Stayner LT, Smith RJ, Gibb HJ, Lees PSJ. Hexavalent Chromium and Lung Cancer in the Chromate Industry: A Quantitative Risk Assessment. *Risk Analysis.* 2004;24(5):1099–108.
225. Pashapour N, Nikibahksh AA, GOL MS. Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urology Journal.* 2007;4(2):91-94.
226. Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, Spitalnik SL. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235807.
227. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):1-9.
228. Poland RL. Breast-milk jaundice. *J Pediatr.* 1981;99(1):86-88.
229. Porter TF, Silver RM, Jackson GM, Branch DW, Scott JR. Intravenous immune globulin in the management of severe Rh D hemolytic disease. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(3):193-7.
230. Pound CM, Moreau K, Rohde K, Barrowman N, Aglipay M, Farion KJ, Plint AC. Lactation support and breastfeeding duration in jaundiced infants: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119624.
231. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F461-6.
232. Qatteea I, Farghaly MAA, Elgendy M, Mohamed MA, Aly H. Neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity in hospitalized neonates: analysis of the US Database. *Pediatr Res.* 2022;91(7):1662-1668.
233. Quigley EM. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(6):593-603.
234. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, Ofovwe GE, Amuabunos EA, Olusanya BO, Slusher TM. A modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resource-limited setting. *BMC pediatrics.* 2015;15(1):1-7.
235. Rafieian-Kopaei M. Cotoneaster: A Safe and Easy Way to Reduce Neonatal Jaundice. *J Clin of Diagn Res.* 2016;10(4), SC01.
236. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(1):54-63.

237. Ree IM, Smits-Wintjens VE, van der Bom JG, van Klink JM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert review of hematology*. 2017;10(7):607-16.
238. Ruth CA, Roos NP, Hildes-Ripstein E, Brownell MD. Early term infants, length of birth stay and neonatal readmission for jaundice. *Paediatrics & child health*. 2014;19(7):353-4.
239. Santosa I, Shoji H, Itoh S, Shimizu T. Roles of Probiotics in Reduction of Neonatal Jaundice in Term Newborns. *Juntendo Medical Journal*. 2022;68(2):140-6
240. Sarici SU, Gunes O, Koklu E, Serdar MA. Transcutaneous bilirubin levels during the first month of life in term and late-preterm newborns. *J Trop Pediatr*. 2017;63(1):4-9.
241. Sato H, Aono S, Koiwai O. *Nihon Rinsho*. 1993;51(2):501-506.
242. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, et al. Incidence and risk factors for neonatal jaundice among newborns in Southern Nepal. *Trop Med Int Health*. 2013;18:1317-28.
243. Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *AJP*. 2015;32(02):137-42.
244. Setia S, Villaveces A, Dhillon P, et al. Neonatal jaundice in Asian, white, and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:276-9.
245. Seyyedrasooli A, Valizadeh L, Hosseini MB, Asgari Jafarabadi M, Mohammadzad M. Effect of vimala massage on physiological jaundice in infants: a randomized controlled trial. *J Caring Sci*. 2014;3(3):165-173
246. Shadkam MN, Jalalizadeh F, Nasiriani K. Effects of probiotic *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Iran J Neonatol*. 2015;6:15–20.
247. Shapiro A, Anderson J, Mtenthaonga P, Kumwenda W, Bond M, Schwarz R, Carns J, Johnston R, Dube Q, Chiume M, Richards-Kortum R. Evaluation of a Point-of-Care Test for Bilirubin in Malawi. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2021053928.
248. Sinaasappel M, Jansen PLM. The differential diagnosis of Crigler—Najjar disease, types 1 and 2, by bile pigment analysis. *Gastroenterology*. 1991;100(3):783–9.
249. Slusher TM, Olusanya BO. Neonatal jaundice in low and middle income countries, chapter 13 In: Stevenson DK, Maisels J, Watchko J, editors. *Care of the Jaundiced Neonate*. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. pp. 263-73.
250. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, Richardson SB, Keating EM, Siddappa AM, Olusanya BO. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr*. 2017;1(1):e000105.
251. Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E. Neonatal jaundice and human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Supl 1:85-7.
252. Stevenson DK. The Use of Metalloporphyrins for the Chemoprevention of Neonatal Jaundice. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1989;143(3):353-356.
253. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clinical Chemistry*. 1994 ;40(10):1934-1939.
254. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):164–168.

255. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(5 Suppl):S10-S21.
256. Suganthi V, Das AG. Role of *Saccharomyces boulardii* in reduction of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016 Nov;10(11):SC12.
257. Tan KL, Jacob E, Karim SMM. Cholestyramine and phototherapy for neonatal jaundice. *The Journal of Pediatrics*. 1984;104(2):284–6.
258. Tandon M, Dutta S, Dogra MR, Gupta A. Oral D-penicillamine for the prevention of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Acta Paediatrica*. 2010;99(9):1324–8.
259. Taneja S, Pande V, Kumar H, Agarkhedkar S. Correlation of various maternal factors with exaggerated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 2017;12:218-22.
260. Tataranno ML, Perrone S, Longini M, Buonocore G. New Antioxidant Drugs for Neonatal Brain Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:1–13.
261. Tavakolizadeh R, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Mojtahedi SY. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran. *Eur J Transl Myol*. 2018;28(3):7618.
262. Tawfeek MA, Ellahony DM, Abdulhadi IA. Study of some factors associated with prolonged neonatal jaundice. *Menoufia Medical Journal*. 2020;33(1):167.
263. Teran CG, Grandy G, Walker-Pizarro N. The role of probiotics in preventing neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Clinical Neonatology*. 2021 Jul 1;10(3):178.
264. Thomas JT, Muller P, Wilkinson C. Antenatal phenobarbital for reducing neonatal jaundice after red cell isoimmunization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2):CD005541.
265. Thomas M, Greaves RF, Tingay DG, et al. Current and emerging technologies for the timely screening and diagnosis of neonatal jaundice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(5):332-352.
266. Tiker F, Gürakan B, Tarcan A. Serum bilirubin levels in 1-month-old, healthy, term infants from southern Turkey. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22(3):225-8.
267. Torkaman M, Mottaghizadeh F, Khosravi MH, Najafian B, Amirsalari S, Afsharpaiman S. The effect of probiotics on reducing hospitalization duration in infants with hyperbilirubinemia. *Iran J Pediatr*. 2017;27(1):5.
268. Turrone F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, Kerr C, Hourihane J, Murray D, Fuligni F, Gueimonde M. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS one*. 2012;7(5):e36957.
269. Tuzun F, Kumral A, Duman N and Ozkan H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 328-332.
270. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68.

271. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Jepsen M, Ebbesen F. Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels  $\geq 25$  mg/dL: a danish population-based study. *Pediatrics*. 2012; 130: 61– 6.
272. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Mathiasen R, Kasper F, Ebbesen F. Follow-up of extreme neonatal hyperbilirubinaemia in 5- to 10-year-old children: a Danish population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:378–84.
273. Varvarigou A, Fouzas S, Skylogianni E, Mantagou L, Bougioukou D, Mantagos S. Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2009;124(4):1052-9.
274. Vitek L, Kotal P, Jirsa M, Malina J, Černá M, Chmelař D, et al. Intestinal Colonization Leading to Fecal Urobilinoid Excretion May Play a Role in the Pathogenesis of Neonatal Jaundice. *JPGN*. 2000;30(3):294–8.
275. Vossoughi S, Spitalnik SL. Conquering erythroblastosis fetalis: 50 years of RhIG. *Transfusion*. 2019;59(7):2195-2196.
276. Wagle S, Aslam M. Hemolytic Disease of Newborn. 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/974349-overview>.
277. Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, Allegro D, Lyon M. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr*. 2009;98(12):1909-1915.
278. Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1946; 103(2680):583–4.
279. Wang J. Poor weight gaining is a Risk Factor for Severe Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Am J Pedi and Healcare*. 2019;1(1):01-02.
280. Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I and Donovan SM. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:825-833.
281. Wang M, Monaco MH and Donovan SM. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:380-387.
282. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatric Clinics*. 2009;56.3:671-687.
283. Watchko JF. Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia and Kernicterus. In: *Avery's diseases of the newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.pp1492-1517.
284. Weng YH, Cheng SW, Yang CY, Chiu YW. Risk assessment of prolonged jaundice in infants at one month of age: A prospective cohort study. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-6.
285. Wennberg RP. The blood–brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol*. 2000;20:97–109.
286. Wong RJ, Stevenson DK, Ahlfors CE, Vreman HJ. Neonatal Jaundice: Bilirubin Physiology and Clinical Chemistry. *NeoReviews* . 2007;8(2):e58–67.
287. Wong V, Chen WX, Wong KY. Short- and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*. 2006;21:309– 15.
288. Wood B, Culley P, Roginski C, Powell J, Waterhouse J. Factors affecting neonatal jaundice. *Arch Dis Child*. 1979;54(2):111-115.

289. Wood BS, Culley PE, Waterhouse JA, Powell DJ. Factors influencing neonatal jaundice. *Arch Dis Child*. 1962;37:371-7.
290. Yang WC, Zhao LL, Li YC, et al. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:145.
291. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, & Heath AC. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227.
292. Yu ZB, Han SP, Chen C. Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *WJP*. 2014;10(3):211-8.
293. Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, Genetic, Dietary, and Xenobiotic Influences on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Molecular Pharmacology*. 2017;91(5):545-53.
294. Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Ahmadi Jazi A, Gholinia H. Effect of Probiotics on Serum Bilirubin Level in Term Neonates with Jaundice; A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Pediatrics*. 2017;5(10):5953-8.
295. Zahed Pasha Y, Mahdipour S, Ahmadpour-Kacho M, Bijani A, Taheri M. Preventive effect of clofibrate on neonatal hyperbilirubinemia. *CJP*. 2015; 1 (1) :5-8
296. Zahra A, Abdolghader A, Rahim A. Effect of Bilineaster Drop on Neonatal Hyperbilirubinemia. *EBC*. 2017;6(4).
297. Zaitso M, Yoshihara T, Nakai H, Kubota S. Optimal Thermal Control with Sufficient Nutrition May Reduce the Incidence of Neonatal Jaundice by Preventing Body-Weight Loss Among Non-Low Birth Weight Infants Not Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology*. 2018;114(4):348-354.
298. Zeng J, Wang S, Li Y, Li H, Luo Q, Huang Y, et al. Yinzhihuang oral liquid in the treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis. *Pharmaceutical Biology*. 2016;55(1):554-9.
299. Zhou S, Wang Z, He F, Qiu H, Wang Y, Wang H, et al. Association of serum bilirubin in newborns affected by jaundice with gut microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem*. 2019; 63: 54-61.
300. Zipursky A, Bhutani VK, Odame I. Rhesus disease: a global prevention strategy. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018; 2(7):536-42.
301. Zuo Z, Hai D, Wang Y, Wang C, Song L. Probiotics Protection Against Neonatal Hyperbilirubinemia. *Chinese Journal of Medical Guide*. 2015; 11:1143-45.
302. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *The Journal of Pediatrics*. 1979;95(5 Pt 1):769-774
303. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260
304. Международна статистическа класификация на болестите и проблемите свързани със здравето Десета ревизия Том 1 (Част 2). СЗО Женева 2003
305. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, Hock QS, Jirapinyo P, Lonnerdal B, Pencharz P, Pzyrembel H. Global standard for the composition of infant

formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group.  
*Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005 Nov 1;41(5):584-99.  
306. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

## **ХІІ.ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ**

От Татяна Димитрова Итова – докторант в Медицински Университет гр.Плевен.

Декларирам,

че представеният за разглеждане дисертационен труд на тема: „Жълтеница при доносени новородени деца–честота, етиология, профилактика, проследяване“ с научни ръководители Доц. д-р Николай Българанов, д.м. и Доц. д-р Виктория Атанасова, д.м. е подготвен и написан лично от мен като използваните източници са коректно представени и цитирани.

Плевен

Докторант: .....

*(Т.Итова)*