

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 е 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	8
I. Въведение	9
II. Цел и задачи	11
III. Материал и методи	12
IV. Резултати	21
Задача 1. Да се установи честотата и етиологичната структура на Патологична неонатална жълтеница и Пролонгирана неонатална жълтеница при доносни новородени.	21
Задача 2. Да се проучи влиянието на определени демографски и перинатални фактори върху изявата Патологична неонатална жълтеница и Пролонгирана неонатална жълтеница при доносни новородени.	27
Задача 3. Да се проследи динамиката на общия БР при доносни новородени до достигане на референтни граници с цел изработване на номограма.	54
Задача 4. Да се проучи ефект от профилактично приложение пробиотици за превенция на неонатална жълтеница.	61
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.	66
V. Изводи	72
VI. Приноси на дисертационния труд	75
VII. Научни публикации и участия свързани с дисертационния труд	76

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

<i>Съкращение</i>	<i>Пълно наименование</i>
<i>РН</i>	раждане по нормален механизъм
<i>SC</i>	раждане по оперативен механизъм
<i>БР</i>	билирубин
<i>ГДП</i>	горни дихателни пътища
<i>ЖПС</i>	женска полова система
<i>ИПП</i>	инфекция на пикочните пътища
<i>НЖ</i>	неонатална жълтеница
<i>НР</i>	новородено
<i>ОБЕ</i>	остра билирубинова енцефалопатия
<i>ОБР</i>	общ билирубин
<i>ПаНЖ</i>	патологична неонатална жълтеница
<i>ПБ</i>	пробиотик
<i>ПрНЖ</i>	продългана неонатална жълтеница
<i>СФ</i>	стандартна формула
<i>ФНЖ</i>	физиологична неонатална жълтеница
<i>ФТ</i>	фототерапия
<i>ХБ</i>	хипербилирубинемия
<i>ХБН</i>	хемолитична болест на новороденото

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 значението 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 определиха избора на темата на настоящия дисертационен труд.

II. 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:
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).

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 1.1 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.

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 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: **КоР = 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.

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. 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, ≥ 7 – тежка и много тежка такава.

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

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.

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 ВА 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.1.

1.3. Инструментали методи

- Транскутанна билирубинометрия – БР е измерван в $\mu\text{mol/L}$ 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 танскутанни 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.

Табл. 1. Референтни стойности на проследяваните параметри за Клинична лаборатория към УМБАЛ „Медика Русе“ ООД

	Показател	Референтни стойности	Мерни единици
1	ПКК (за новородено): Левкоцити (WBC) Еритроцити (RBC) Хемоглобин (HGB) Хематокрит (HCT) Тромбоцити (PLT) ПКК (за 6-месечна възраст) Левкоцити (WBC) Еритроцити (RBC) Хемоглобин (HGB) Хематокрит (HCT) Тромбоцити (PLT)	9.0-34.0 4.5-7.0 140-250 0.45-0.65 140-440 4.5-13.5 3.8-5.3 110-150 0.33-0.41 140-440	10⁹/L 10¹²/L g/L l/l 10⁹/L 10⁹/L 10¹²/L g/L l/l 10⁹/L
2	Билирубин: Общ билирубин Директен 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 Новородени 0-7.6 28-ми ден 0.1-3.4	μmol/L
3	Серумно желязо	9-28	μmol/L
4	Уринен анализ – тест лента Специфично тегло pH Белтък Глюкоза Билирубин Уробилиноген Кетотела Кръв Седимент от урина	1.010-1.030 5-7 Отрицателен Отрицателен Отрицателен Неувеличен Отрицателен Отрицателен До 5 WBC и 5 RBC / п	

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. 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 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 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. 2).

Табл. 2. 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
Преди ФТ	1	с*	84	115.1±23.7	0.435	<0.001
		тк*	84	118.7±22.5		
	2	с	48	157.1±37.0	0.954	<0.001
		тк	48	163.3±40.8		
	3	с	34	177.9±27.4	0.859	<0.001
		тк	34	180.0±25.5		
	4	с	8	201.8±21.4	0.790	0.020
		тк	8	189.0±23.3		
		общо	176			
След ФТ	2	с	18	167.7±20.9	0.787	<0.001
		тк	18	164.8±25.2		
	3	с	29	189.8±40.7	0.832	<0.001
		тк	29	196.8±34.3		
	4	с	27	191.9±33.8	0.702	<0.001
		тк	27	181.3±19.9		
	5	с	12	192.2±30.9	0.820	0.001
		тк	12	179.3±23.9		
		общо	86			
Общо проби			262			
*с – серумно ниво на общ билирубин; *тк – транскутанно ниво на общ билирубин						

- 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.

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 ентерално хранене и спонтанна дефекация на НР. Приложението и дозирането 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 щам към формулата за хранене на новородени.
- ✓ Да съдържа един пробиотичен щам 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 6×10^9 GFU;

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

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

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

Група E – 31 НР, хранени с формула за НР, фабрично обогатена с *Lactobacillus reuteri* през първите 30 дни, съдържаща около 115×10^6 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 1×10^9 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, персентили;
- 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 (η) коефициент, анализ на номинални променливи с χ^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.

IV. РЕЗУЛТАТИ

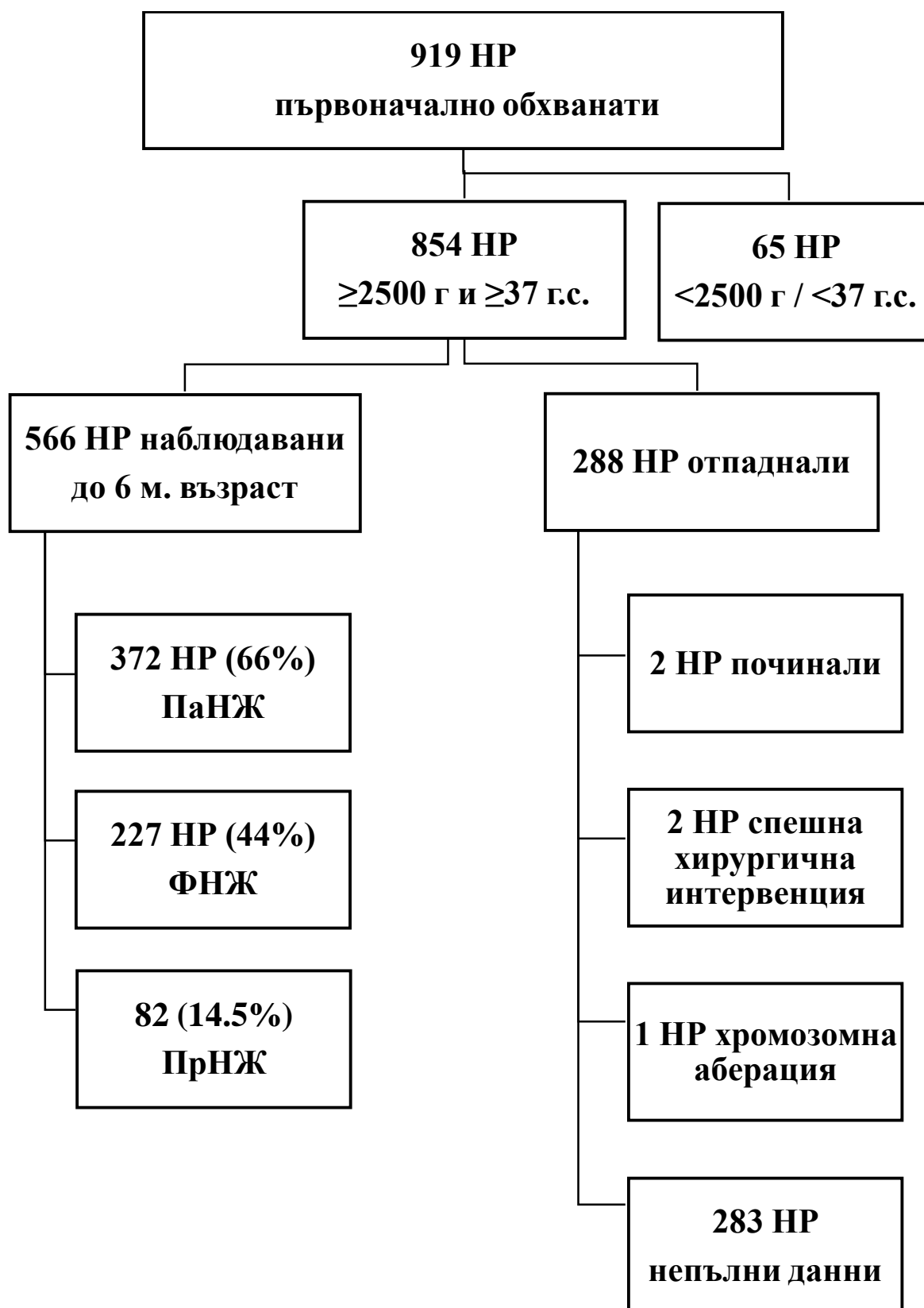
Задача 1. Да се установи честотата и етиологичната структура на ПаНЖ и ПрНЖ при доносени новородени

Обхванати първоначално са 919 НР, от тях с тегло под 2500 грама и/или възраст под 37 г.с. са 65 НР. Процес на подбор на пациентите е отразен на Фиг. 1.1. На Таблица 1.1. 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 непълнен обем информация. Останалите 566 НР са включени в настоящето проучване.

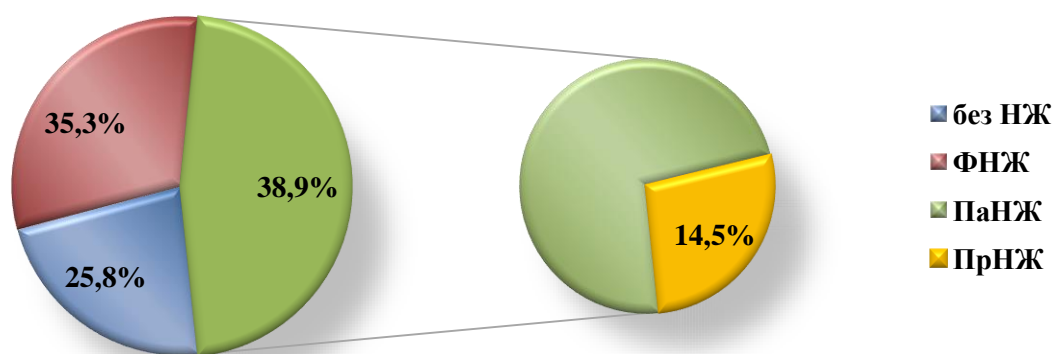
Рандомизирани в настоящето проучване са 566 новородени деца, от които 274 са момичета и 292 са момчета. От 1 до 14-ти ден при 146 НР (25.8%) от наблюдаваните не се изяви НЖ, а при 200 (35.3%) се прояви такава с характеристика на физиологична (ФНЖ). Патологична НЖ (ПаНЖ) през първите две постнатани седмици 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.).

Табл. 1.1. Критерии за подбор на участници в проучването

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



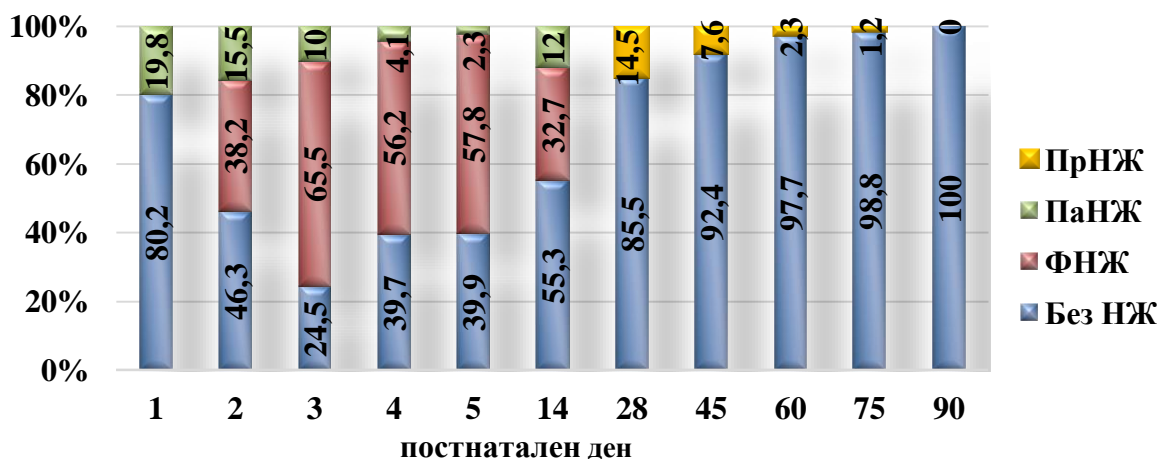
Фиг. 1.1. Представяне процеса на селекция на пациентите



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)

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 дялът 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. 1.2. е представена етиологичната структура на ПаНЖ за ранния неонатален период. Водещ дял заема НЖ от хемолиза вследствие кръвно-груповата 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. 1.2. Етиологична структура на НЖ при 220 новородени с Патологична неонатална жълтеница

№	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 хемолиза	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

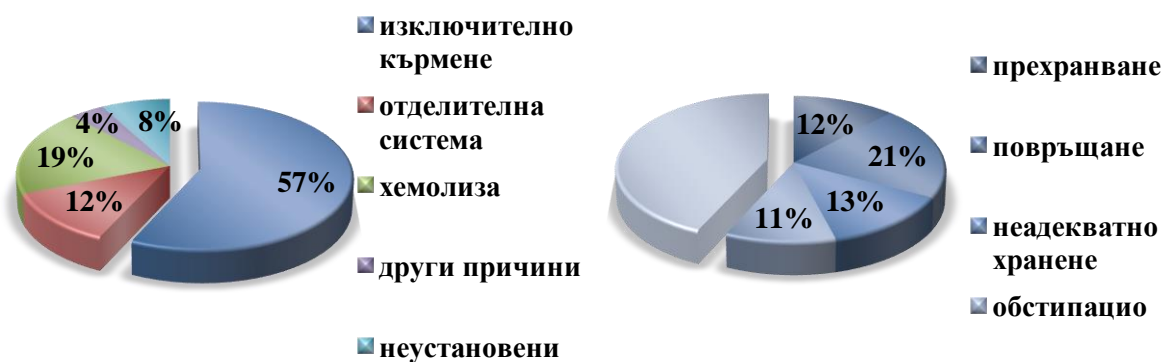
Освен кръвно-групова изоимунизация други хемолитични причини за ПаНЖ се регистрираха при още 41 НР (37.2%), като разпределението им е следното: Полицитемия / Интраутеринна хипотрофия – 23 НР (10.5%), Кръвонасядане / Кефалхематом – 11 НР (5.0%), и други форми на хемолиза – 7 НР (3.2%). Общо всички хемолитични 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 заема жълтеницаа при изключително кърмене, 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 обстипацио). 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 доказа Таласемия минор.

Заключение

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 ± 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).

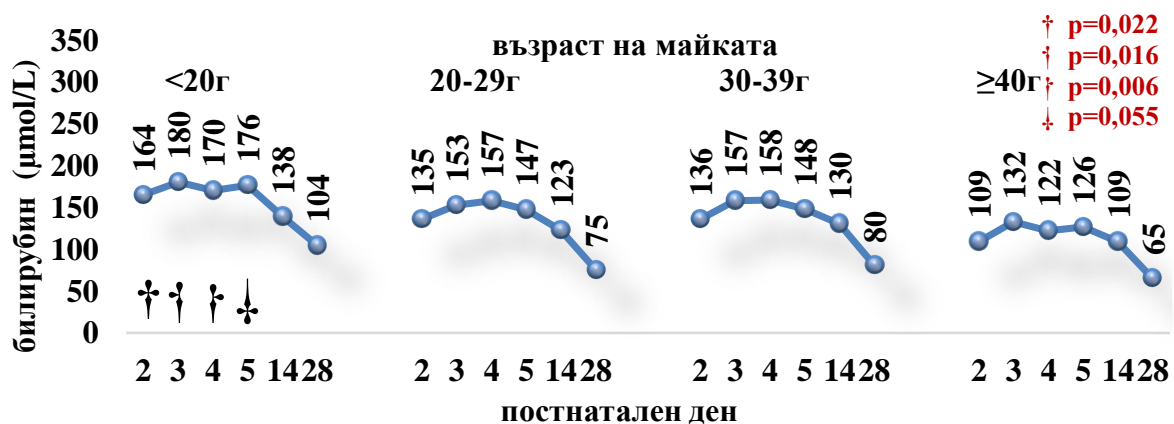
***ПаНЖ:** Сравнение на средните стойности на ОБ на НР според възрастта на майката при раждане по постнатални дни са представени на Фиг. 2.1. Най-високи средни нива на ОБ се отчитат при НР на майки на възраст под 20г, а най-ниски нива – при децата на родилки ≥ 40 г. Регистрирана е сигнификантна разлика 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 ≤ 20 г. Коефициентът на определеност (R^2) за тези постнатални дни е съответно 2.6%; 2.2%; 3.4%; 3.5%.

***ПрНЖ:** Средната възраст на майките на групата деца с ПрНЖ е 29.0 ± 5.5 г., а на тези, чиито деца са имали ФНЖ, е 28.9 ± 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 ≥ 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 ($r(362)=-0.112$, $p=0.033$).

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
Възраст 28.8±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%
	≥40 г.	16 (3)	39	Ден 5 – 0.055		3.5%
Семейно положение	омъжена	332 (59)	41	NS		
	неомъжена	230 (40)	36			
	друго	4 (1)	25			
Образование	основно	13 (2)	54	0.036	0.096	
	средно	356 (63)	35			
	висше	197 (35)	45			
Место-живеене	обл. град	377 (67)	38	NS		
	град	90 (16)	39			
	село	99 (17)	41			
Бременности (поредност)	1	393 (69)	39	NS		
	>1	173 (31)	39			
Раждане (поредност)	1	407 (72)	39			
	>1	159 (28)	39			
Анамнеза за НЖ	общ брой с НЖ	146 102	70	0.025	0.227	



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

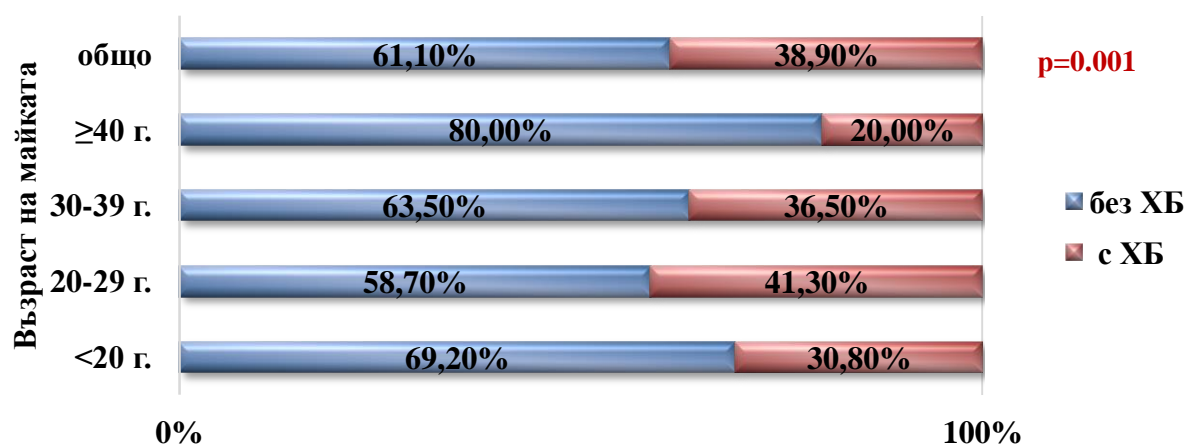
Табл. 2.2 Сравнителна характеристика на групите ФНЖ и ПрНЖ (ФНЖ – физиологична неонатална жълтеница, ПрНЖ – пролонгирана неонатална жълтеница, РН-раждане по вагинален път, SC – оперативно родоразрешение)

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	72	70	
	≥4000	6	9	
Механизъм на раждане	РН	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	
Местоживеене	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%	

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 образователен ценз на майката.

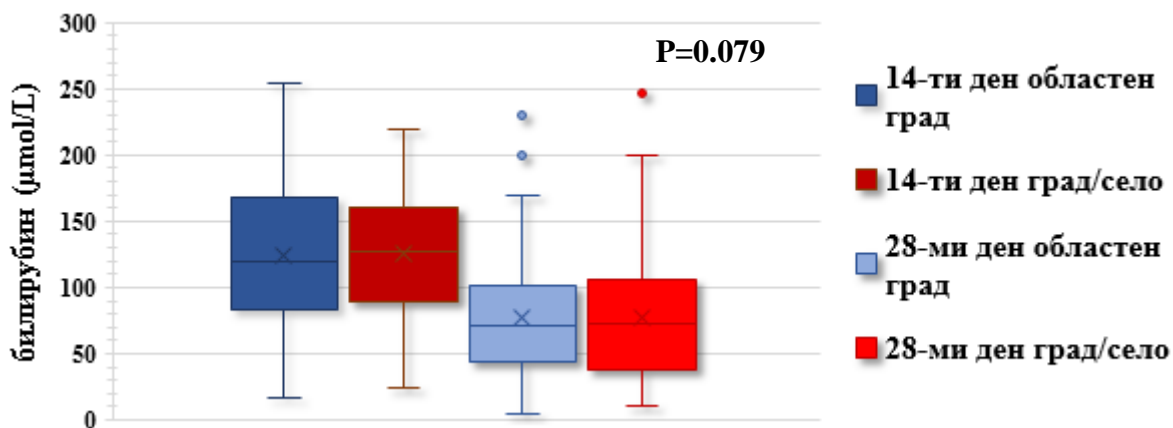
2.1.1.4. Местоживеене

***ПаНЖ**: Според местоживеене контингентът в наблюдаваната популация се разпределя така: живеещи в областен град – 66.6%, в по-малък град – 15.9%, в село –

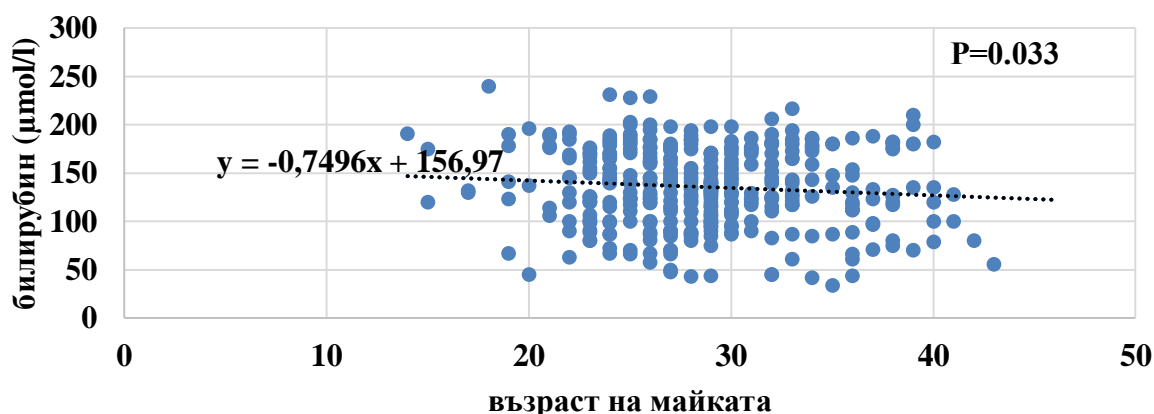
17.5%. Децата с ПаНЖ в трите групи са съответно 38.2%, 38.9%, 41.4%. Не се доказва сигнификантна разлика в средни стойности на БР в зависимост от местоживеенето (Табл. 2.1), както и няма корелация между нивата на БР при НР през ранния неонатален период и местоживеенето.

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



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

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÷-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

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.

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 ($156.1 \pm 39.7 \mu\text{mol/L}$) и трети ($174.2 \pm 47.6 \mu\text{mol/L}$) 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. 2.4. Заболявания на майката по време на бременността (R^2 -коефициент на определеност).

Майчина патология	<i>n</i> (% от всички НР)	% НР с ХБ при съответно майчино заболяване	<i>p</i> * (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	

* $p \leq 0.05$

2.1.3.2. 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. Прееклампсия

***ПаНЖ:** Майките, които са с установена Хипертония или Прееклампсия през бременността, са 48 (8.5% от групата). При 16 деца (33.3% от групата с прееклампсия) 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 Прееклампсия / 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 Прееклампсия / 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).

Табл. 2.5. Средни нива на БР на НР ($\mu\text{mol/L}$) 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-еклампсия	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

* $p=0.029$; † $p=0.025$; ‡ $p=0.020$;

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 на майката и развила се ПрНЖ.

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

Ден		Обезитас	Преждевр. раждане	Щитовидна жлеза	Пре-еклампсия	Тромбофилия	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

* $p \leq 0.05$

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

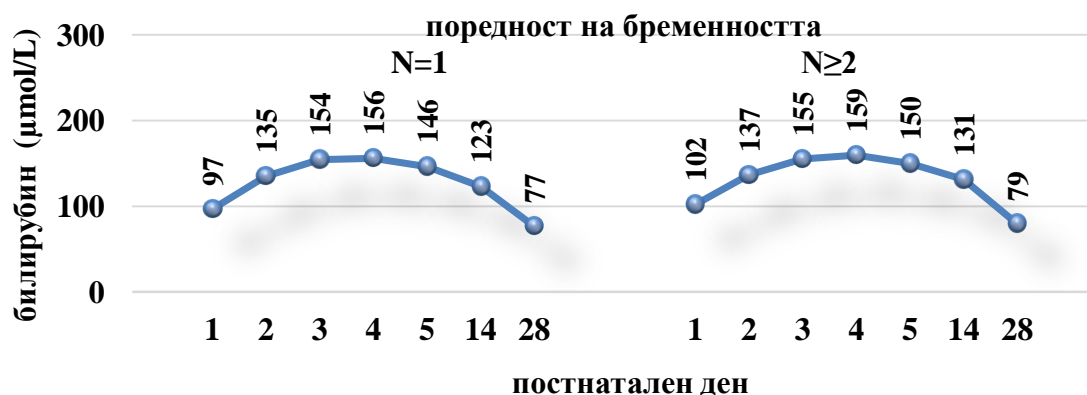
2.1.3.8. Диабет на бременната

В наблюдаваната група има само две деца, родени от майки с диабет, които са изявили 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.

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 коригиран коефициент на определеност R^2 съответно 1.3% и 1.1% (Фиг. 2.7А и Фиг. 2.7Б).

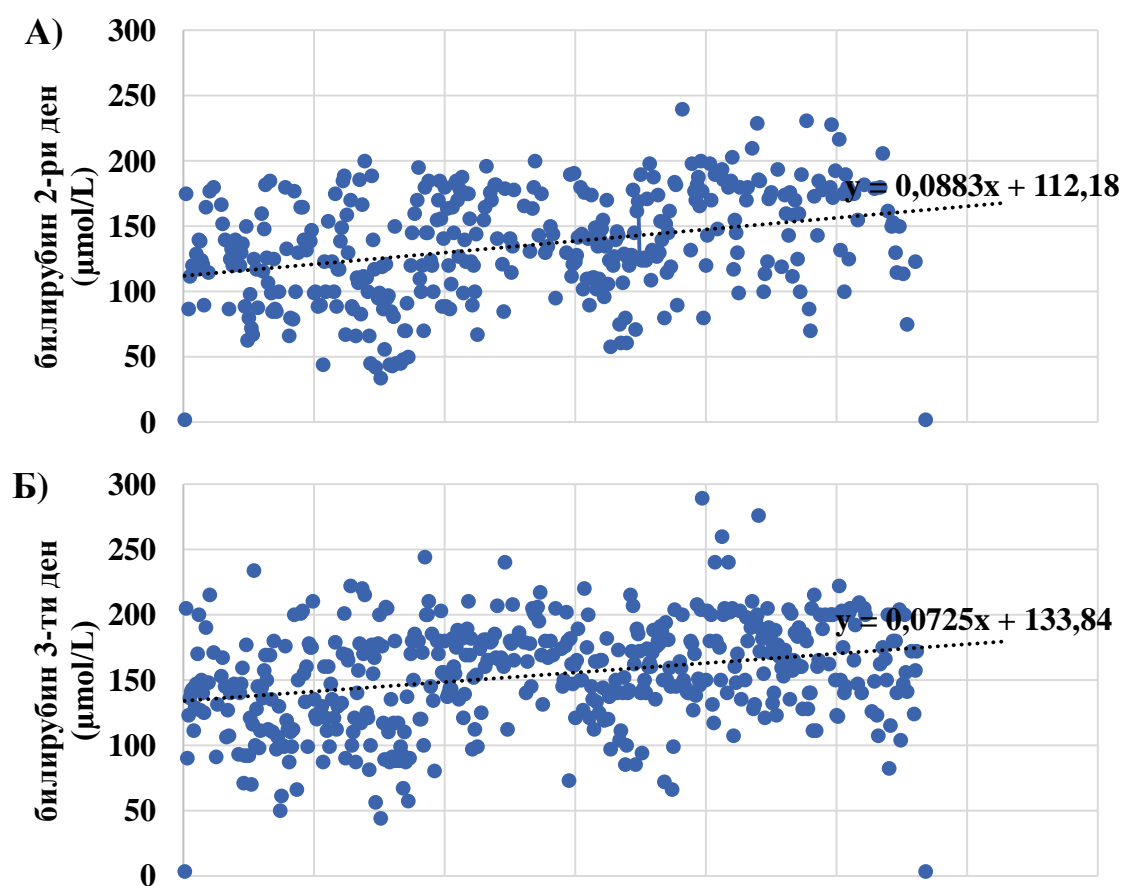


Фиг. 2.6. Стойности на БР при НР ($\mu\text{mol/L}$) според поредността на раждане на майката

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 корегирания 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 - $R^2=1.3\%$.

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

Заболявания	F	p	R ²
Общо за всички регистрирани заболявания през бременността	5.046	0.025	3.5%
Заплашващо преждевр. раждане & ЖПС	5.96	0.003	2.1%
ЖПС & Отделителна система	3.024	0.050	1.3%
Прежд.раждане& Анемия & Преекламсия	2.844	0.037	1.8%
Прежд. раждане & Щитовида жлеза & ЖПС & Преекламсия&Анемия	2.417	0.019	3.5%



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 „пreekламсия“ 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, прееклампсия и анемия на бременността чрез използване на множествена линейна регресия показва, че сигнификантно определя нивото на БР на НР към трети постнатален ден – $F=2.417$, $p=0.019$. Корелиран коефициент на детерминация е $R^2=3.5\%$ (Табл. 2.7).

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).

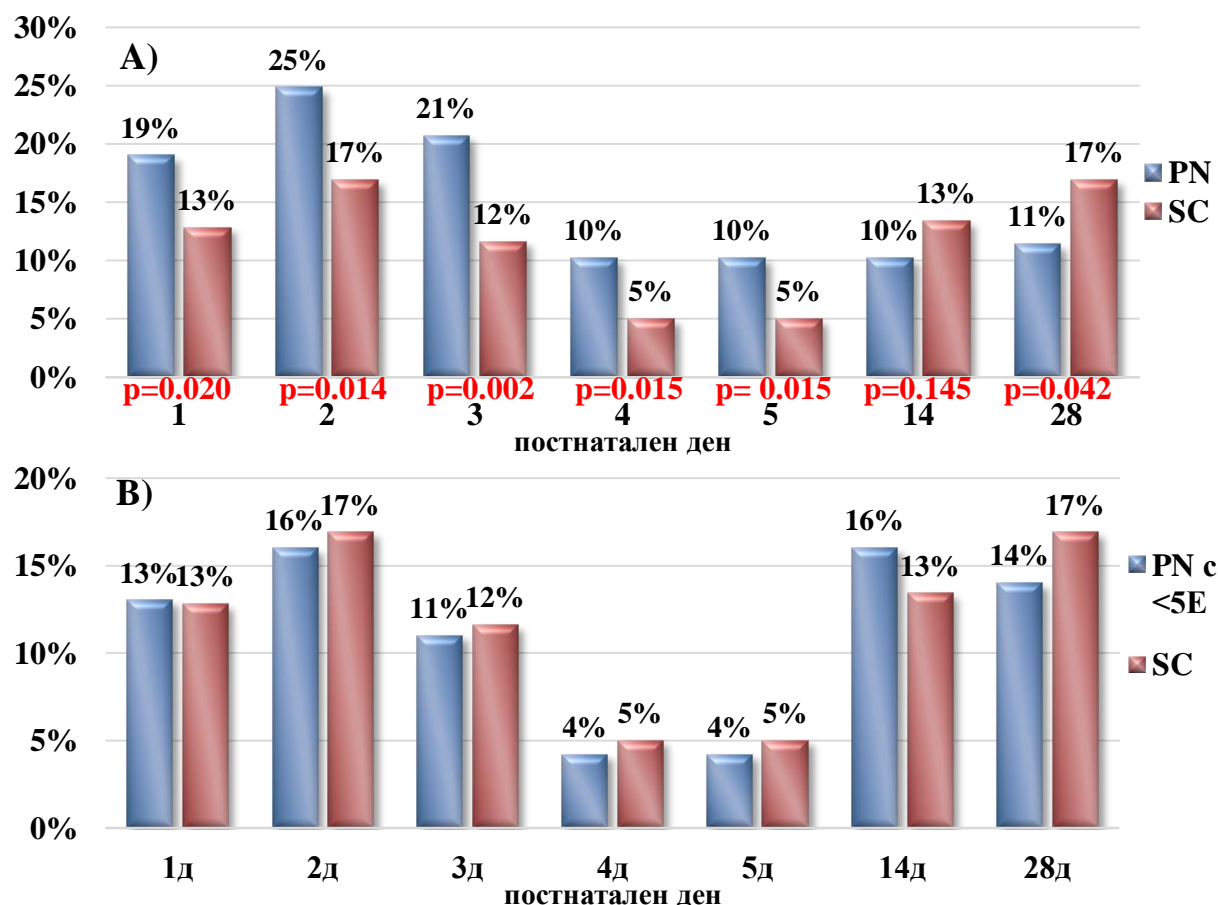
Нивата на билирубинемия при НР чрез PN на втори постнатален ден са $141.5\pm 39.6 \mu\text{mol/L}$, на трети ден – $158.6\pm 37.3 \mu\text{mol/L}$, а при оперативно родените съответно $131.1\pm 40.6 \mu\text{mol/L}$ и $151.3\pm 39.7 \mu\text{mol/L}$ ($p=0.015$; $p=0.044$).

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

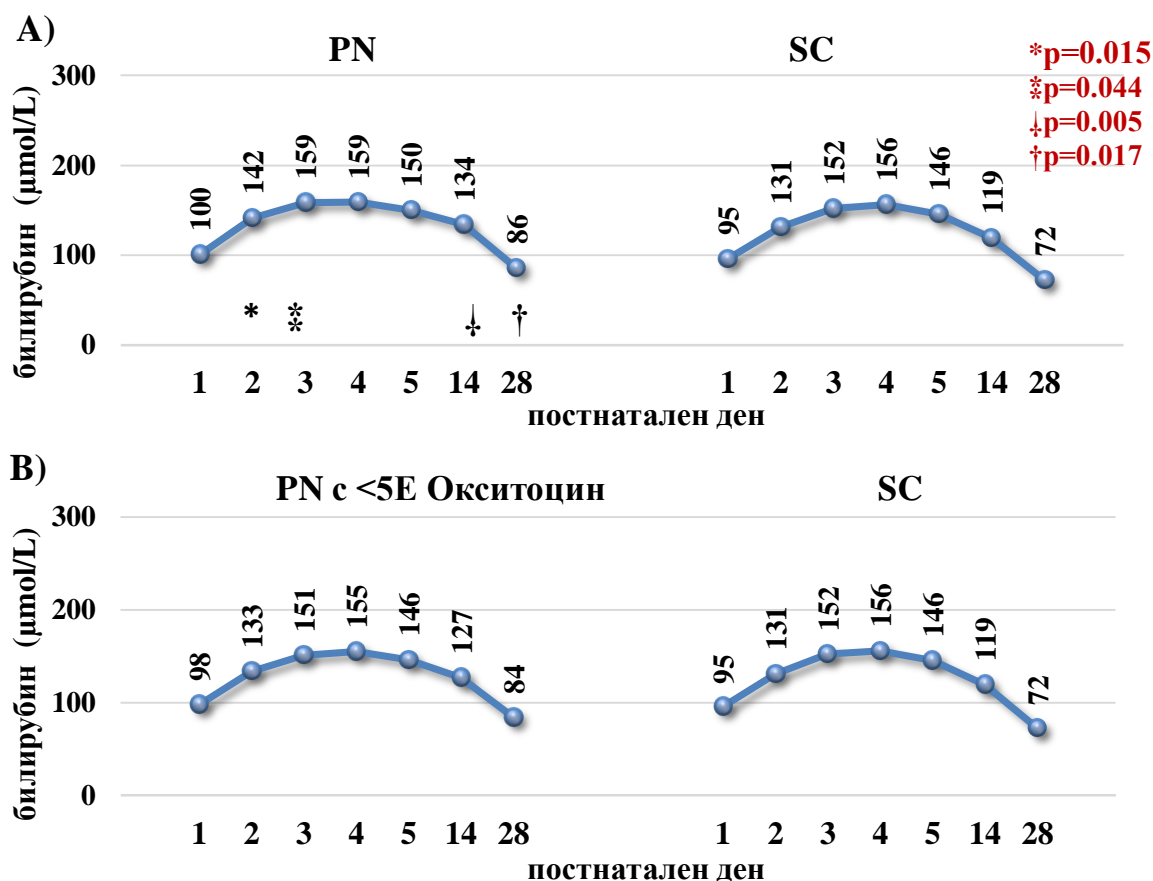
между механизма на раждане по вагинален път с приложението на по-големи дози от 5Е Окситоцин и нивата на БР през ранния неонатален период ($p=0.001$; $r=0.246$).

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).

***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.А). 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.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.

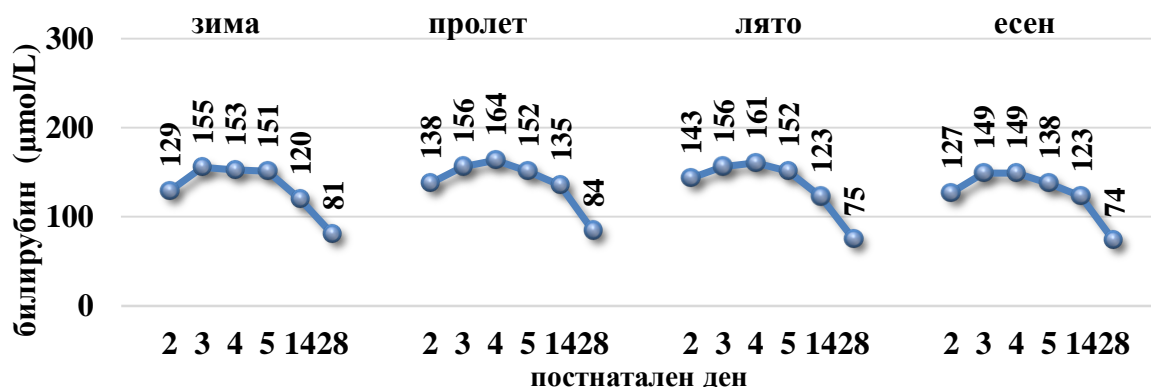


Фиг. 2.9. Нива на общ билирубин ($\mu\text{mol/L}$) в зависимост от механизма на раждане по постнатални дни: А) Сравняване средни нива на билирубин между родени чрез PN и SC; Б) Сравняване средни нива на билирубин между родени чрез PN с приложени по-малко от 5Е Окситоцин или без Окситоцин и родени чрез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

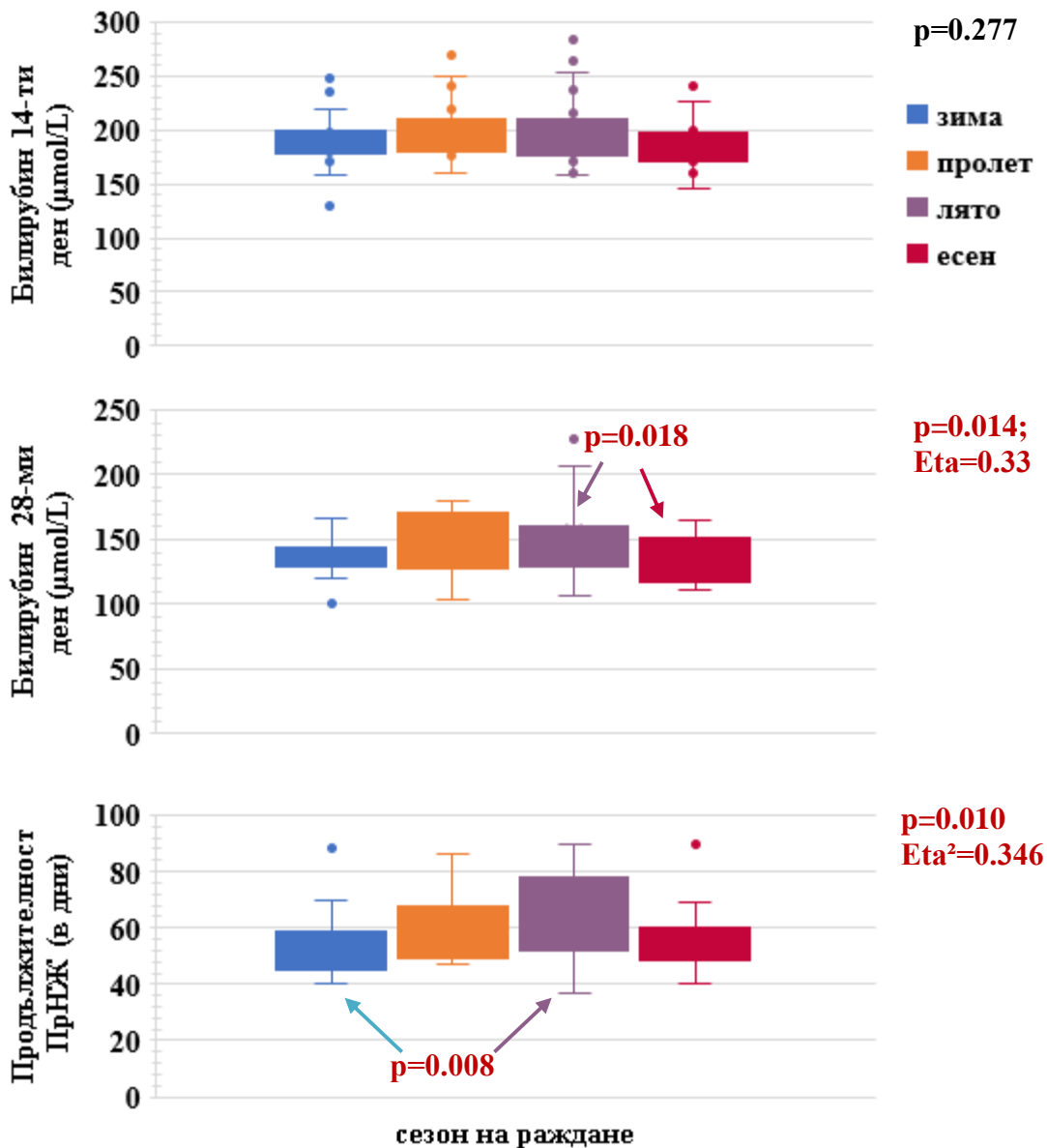
Коефициент на определеност (R^2) на сезона на раждане е 4.0% на първи ден, 2.9% на втори, 0.6% на трети, 3.1% на четвърти и 4.0% на 5-ти ден. Към 14-ти ден е 1.3%, а в края на неонаталния период – само 0.9%.

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 / $p=0.009$	

***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 $\eta^2=0.336$, 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 ± 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 ± 15.2 дни) и има статистически значима разлика с родените през зимата (53.8 ± 11.1 дни, $p=0.018$) и есента (55.0 ± 10.5 дни, $p=0.008$) (Фиг. 2.11).



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.

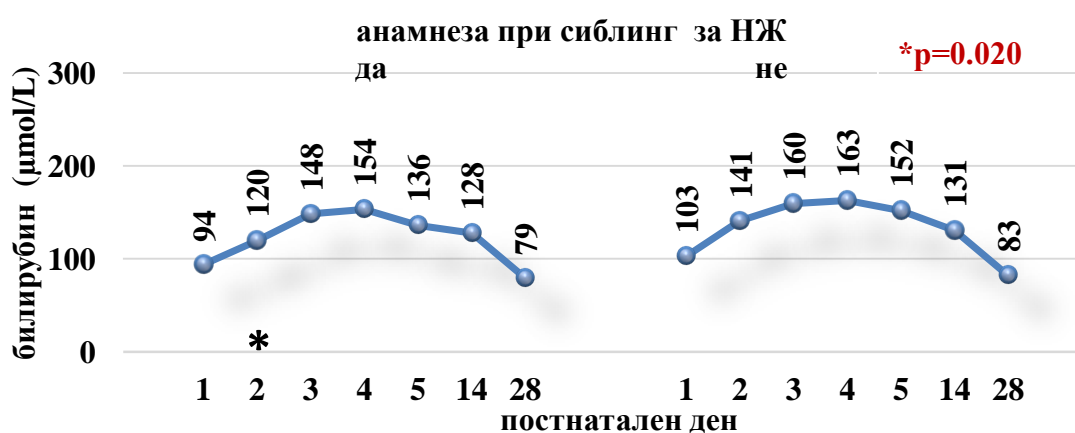
2.3. Неонатални фактори

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 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 ± 36.9 $\mu\text{mol/L}$ в групата без и 140.8 ± 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 ($R^2= 8.9\%$; $p=0.032$) 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. 2.10).

Табл. 2.10. Поредност на бременност и раждане 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		

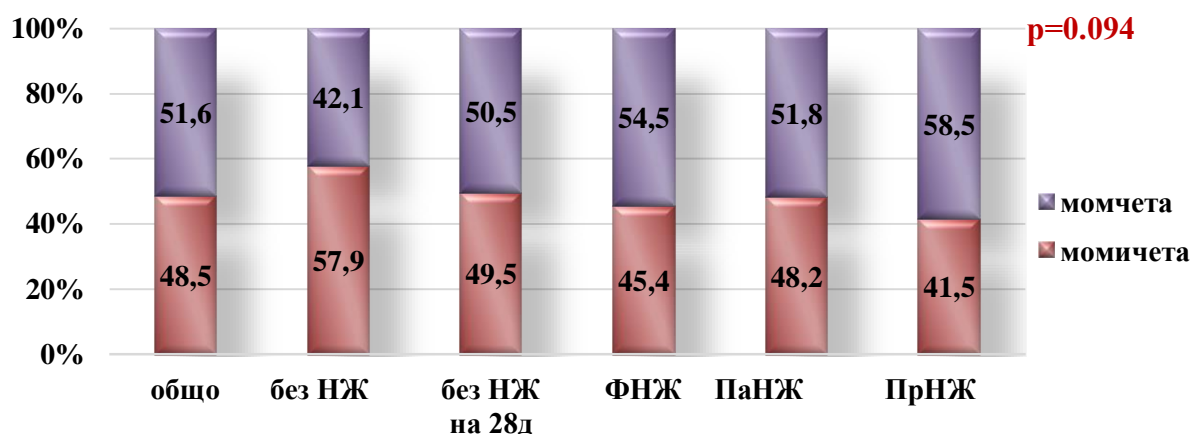
* $p \leq 0.05$

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

2.3.2. Пол

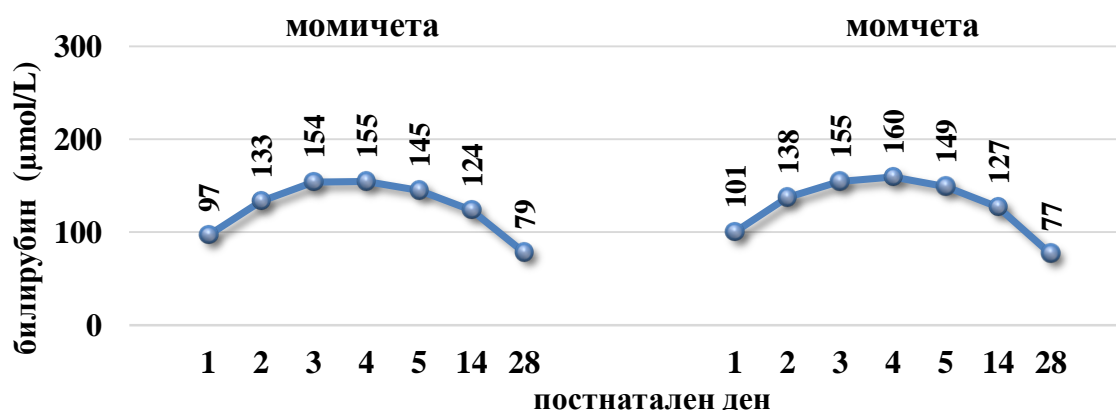
***ПаНЖ:** Половото разпределение в наблюдаваната група НР е 48.4% : 51.6% в полза на момчетата. На Фиг 2.13. е представено разпределение по пол според вида и продължителността на изява на НЖ. През ранния неонатален период повече са момчетата без НЖ – 57.9%, докато към 28-ми ден разлика между полове 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 : момчетата между групите без изявена НЖ (42.1% : 57.9%) и ПрНЖ (58.5% : 41.5%), тя не значима ($p=0.078$).



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

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.



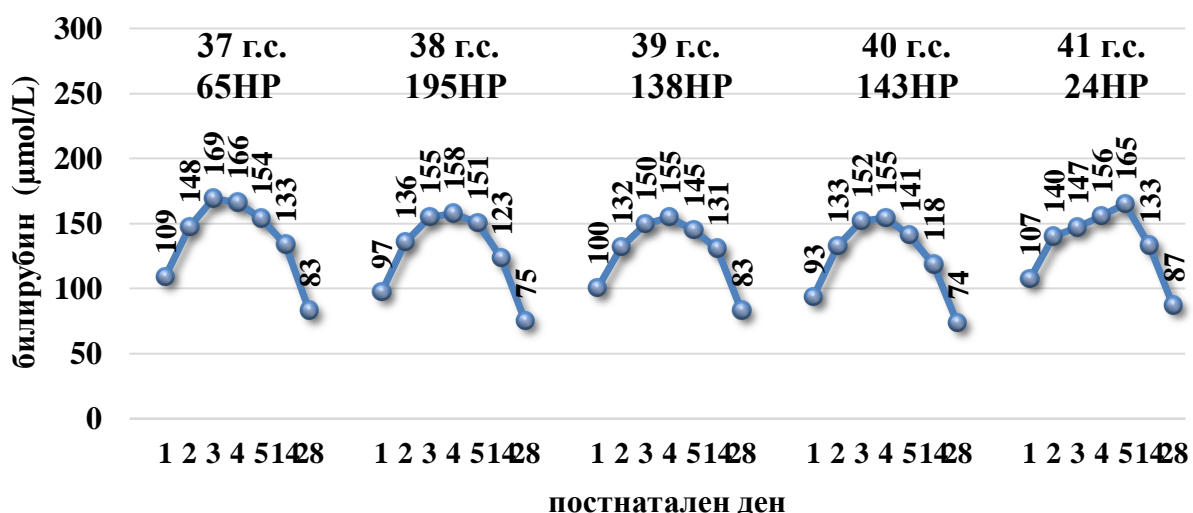
Фиг.2.14. Средни стойности на билирубина при момчета и момичета (μmol/L) през неонаталния период.

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 сигнификанта 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. ($p=0.056$; $p=0.044$) (Фиг. 2.15).

***ПрНЖ:** Не се намира разлика в нивата на БР според г.в. при раждане към края на неонаталния период (Фиг. 2.15; Табл. 2.11).



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

Табл.2.11. Сравняване нивата на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) според г.в. при раждане по постнатални дни (T-test).

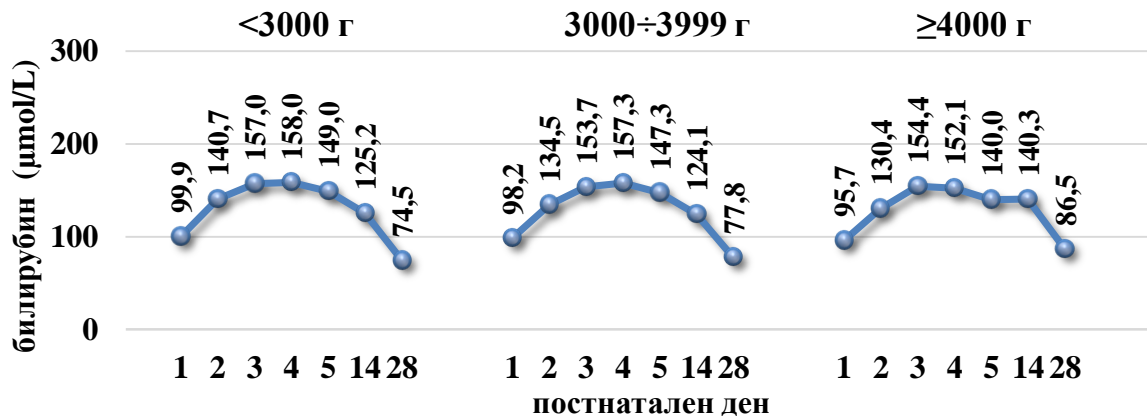
Ден	Групи по г.с.	T-тест	$p \leq 0.05$	95% CI
1	37-40	2.230	0.030	1.578÷30.075
2	37-38	1.990	0.050	0.022÷23.839
	37-39	2.415	0.017	2.871÷29.175
3	37-40	2.280	0.025	1.925÷27.625
	37-38	2.386	0.018	2.434÷25.537
	37-39	3.060	0.003	6.861÷31.824
	37-40	2.623	0.010	4.161÷29.478
4	37-41	2.119	0.037	1.326÷42.838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

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 ($r=-0.108$, $p=0.010$).

***ПрНЖ:** 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).

2.3.4. Тегло при раждане

НР се разделиха на три групи според теглото при раждане: под 3000 грама (21.6% от децата), от 3000 до 3999 г (73.5% от децата) и над 4000 г (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.).



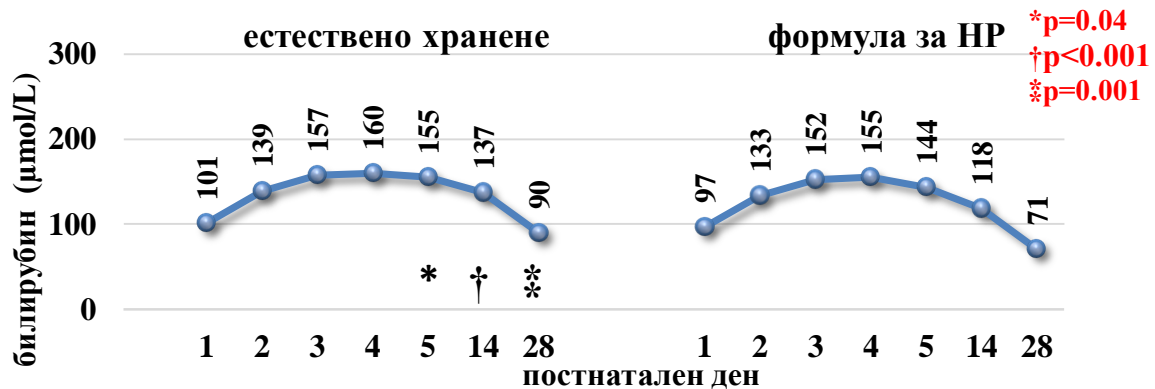
Фиг. 2.116. Средни нива на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) според теглото при раждане по постнатални дни

2.3.5. Начин на хранене

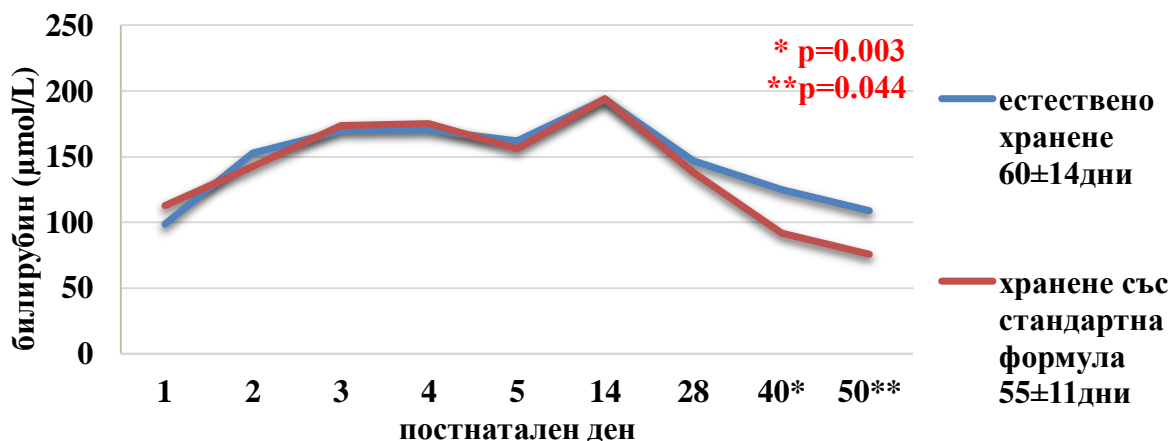
НР се разделиха на две групи в зависимост от начина им на хранене – естествено хранени (234 – 41.3%) и хранени със стандартна формула за новородени (332 – 58.7%). Естествено хранените са с измерени по-високи средни нива на общия БР за целия период на наблюдение, като сигнификантна разлика се наблюдава 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

подължителността на изява на НЖ ($p=0.064$) според начина на хранене. За естествено хранените НР тя е 60 ± 14 дни, а за хранени със стандартна формула – 55 ± 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

***ПаНЖ:** На Табл.2.9. 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. ≥ 4 и ≤ 7), на първи, втори и трети ден имат сигнификантно повисоки средни нива на БР ($p=0.001$; $p=0.011$; $p=0.039$). Родените в тежка асфиския (Апгар на 1-ва мин. ≤ 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.

Табл. 2.9. Средни стойности на общ билирубин по дни според оценка по Апгар на 1-ва и 5-та минута

Минута на оценката	Пост-натален 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	

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

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 первиас 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.

Табл. 2.19. Множествена линейна регресия за връзката между неонаталните и интрапарталните фактори с нивата на общия билирубин по възраст в постнатални дни

	Фактори*	p^{**}					R^{2*}					
		Постнатален ден										
1			0.010	0.042	0.009	0.019			1.8%	0.9%	1.9%	1.9%
2	2		0.005	0.003	0.026				2.9%	2.4%	2.1%	
3	2, 3		0.009	0.010	0.040				3.2%	2.4%	2.4%	
4	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.

** $p \leq 0.05$

* R^2 – коефициент на определеност

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

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 доносени новородени. При изключително кърмените новородени се среща по-често

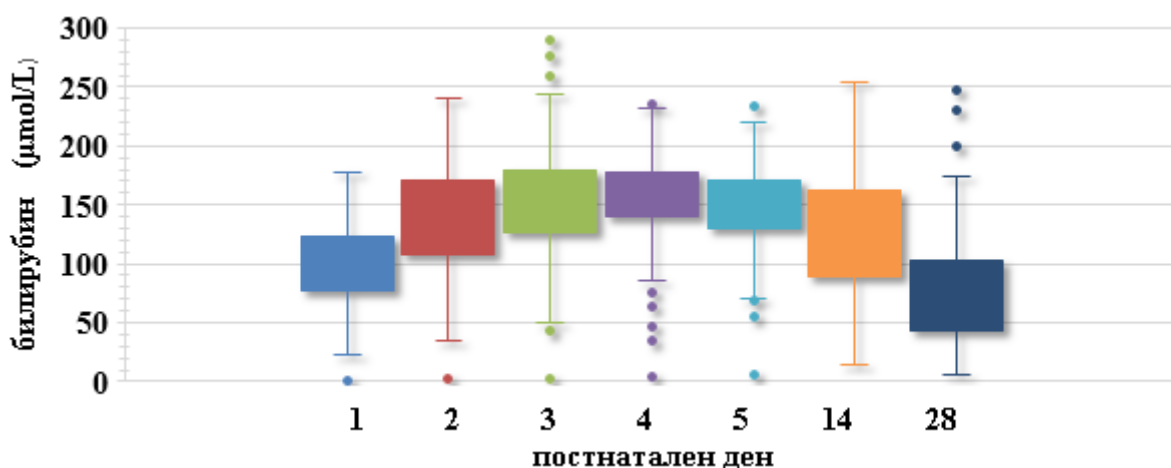
ПрНЖ. НЖ е специфично състояние за неонаталния период с многофакторна етиология. Съчетанието на различни фактори – вагинално раждане, по-млада г.в., пониско тегло, асфиксия, по-млада възраст на майката, патология на бременността (заплашващо преждевременно раждане, инфекции на половата или отделителната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

Табл. 2.20. Отношение на различните фактори върху изявата на ПаНЖ и ПрНЖ (↑ - нараства БР, ↓ - намалява БР)

Фактори ≠	ПаНЖ	ПрНЖ
<i>Възраст на майката <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>	↑	↑

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

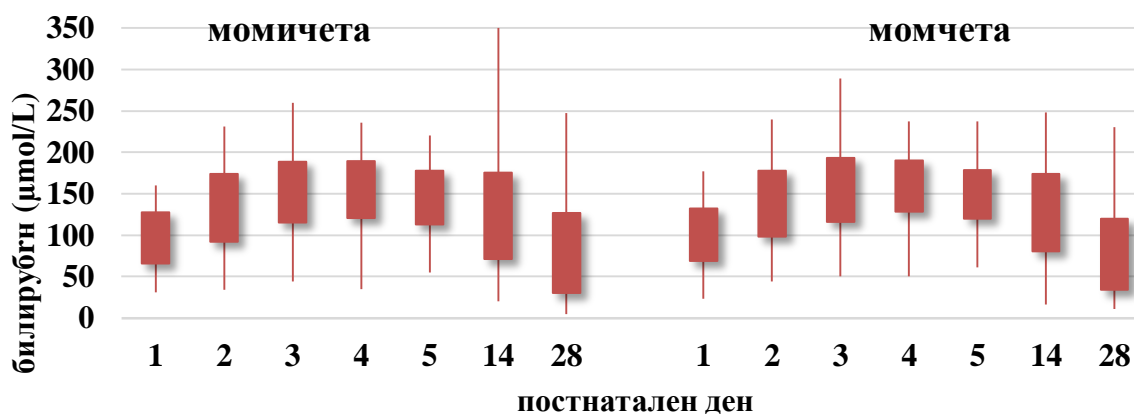
Проследяване динамиката на БР в обхванатата група НР се осъществи чрез общо 2636 измервания с помощта на транскутанна билирубинометрия, от които 1685 са в рамките на болничния престой, а останалите 951 в амбулаторни прегледи. Средно на дете са извършени по 4.7 измервания. Стойностите на БР са отразени 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 доносни новородени от първи до 30-ти постнатален ден (μmol/L).

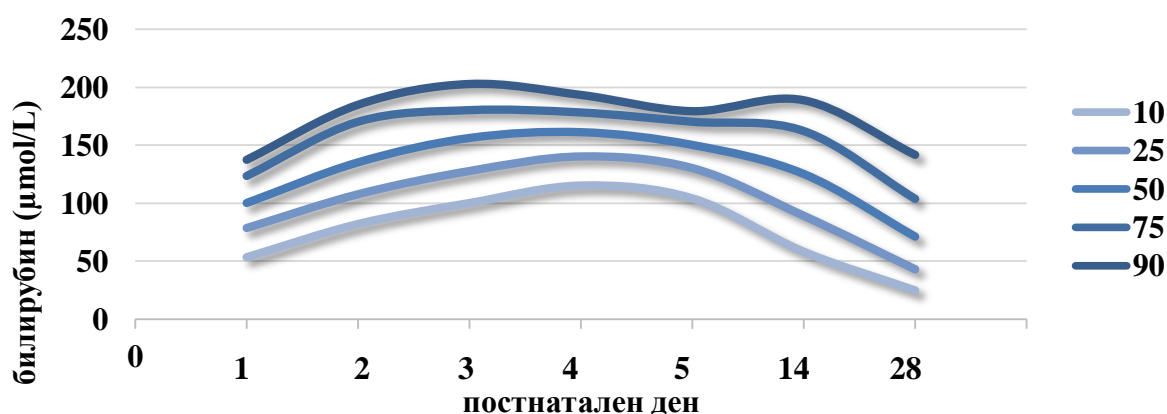
Към 28-ми ден средното ниво на БР е $77.6 \pm 45.6 \mu\text{mol/L}$, при осъществена билирубинометрия на 51.1% от групата наблюдавани, от които 82 деца (28% от измерените и 14.5% от цялата група) са с ХБ и средна стойност на БР $137.3 \pm 30.9 \mu\text{mol/L}$. Новородените, на които не е отразено транскутанно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

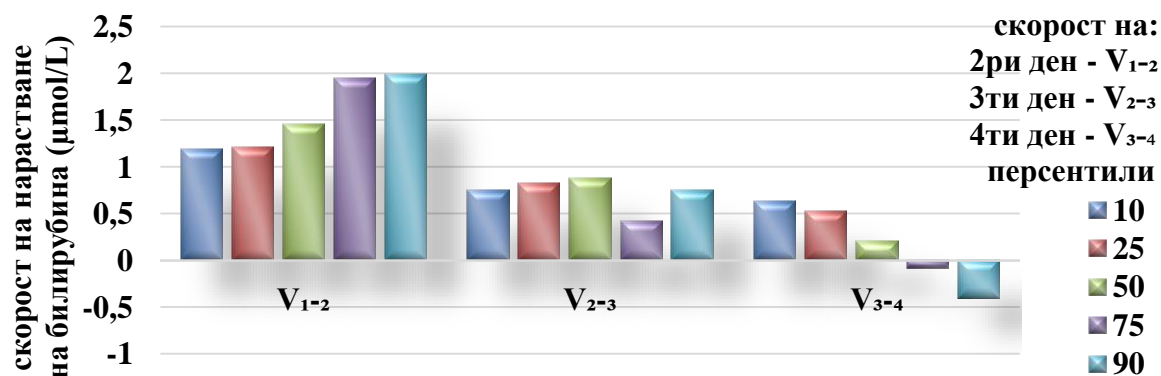
Актуалните стойности на БР по персентиля и броят измервания по дни са отразени в Табл. 3.1. Нивата на билирубина на 90-ти перестил по дни от първи до пети, на 14-ти и 28-ми са съответно: $137.3 \mu\text{mol/L}$, $185.0 \mu\text{mol/L}$, $203.0 \mu\text{mol/L}$, $193.5 \mu\text{mol/L}$, $179.4 \mu\text{mol/L}$,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

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 персентиля 10, 25, 50, 75 и 90 (Фиг. 3.4). Стойностите на тези скорости до 90-ти перцентил 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.

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



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

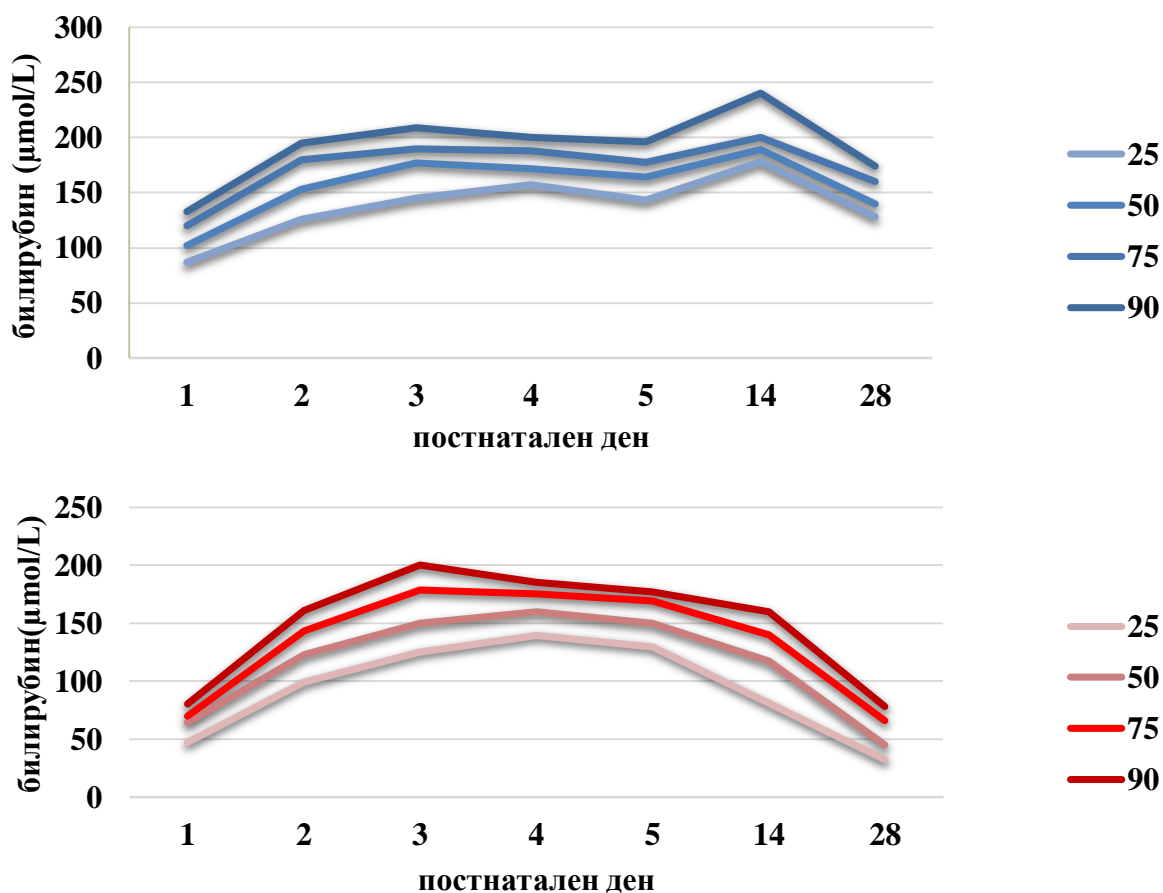
При съпоставяне обаче на средните нива на общия БР, групирани спрямо скоростите V_{1-2} и V_{2-3} и разделени в две групи – над $4.3 \mu\text{mol/L/h}$ и под тази стойност за съответните дни, се доказва сигнификантна разлика ($p < 0.001$). Новородените, които на трети ден имат регистрирана скорост на 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

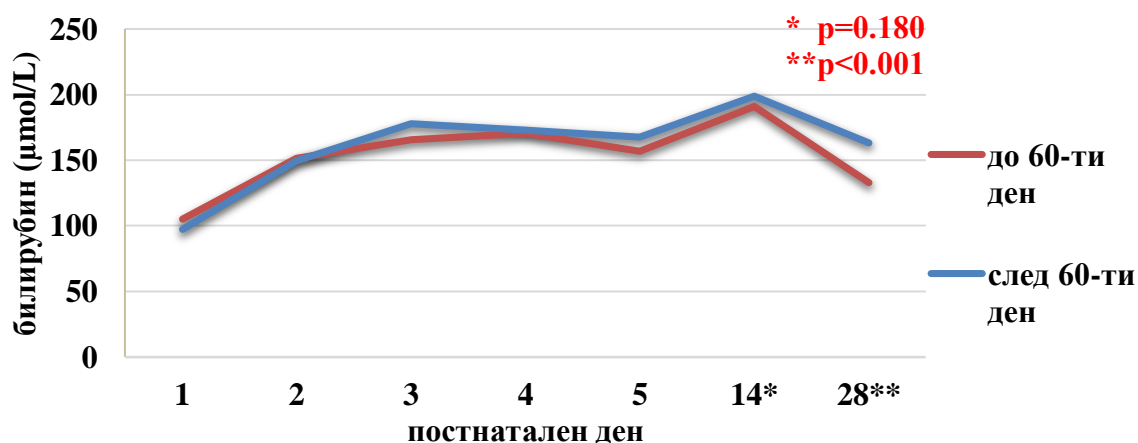
Ден	Средни стойности на билирубина ($\mu\text{mol/L}$) на 2-ри и 3-ти постнатален ден и скорост на нарастване на билирубина – V_{1-2} и V_{2-3} ($\mu\text{mol/L/h}$)				p
	$V < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		
	Билирубин	V	Билирубин	V	
2	129.7±40.4	$V_{1-2}=1.1\pm1.9$	187.9±22.8	$V_{1-2}=5.3\pm0.7$	<0.001
3	138.0±35.0	$V_{2-3}=0.2\pm2.0$	182.5±28.0	$V_{2-3}=5.1\pm0.7$	<0.001
	Сравнени средни стойности на билирубина ($\mu\text{mol/L}$) на 14-ти и 28-ми ден спрямо скоростта на нарастване на билирубина V_{1-2} ($\mu\text{mol/L/h}$)				
	$V_{1-2} < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V_{1-2} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
14	117.5±55.4		127.7±52.0		NS
28	57.0±37.5		83.9±46.0		0.06
	Сравнени средни стойности на билирубина ($\mu\text{mol/L}$) на 14-ти и 28-ми ден спрямо скоростта на нарастване на билирубина V_{2-3} ($\mu\text{mol/L/h}$)				
	$V_{2-3} < 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		$V_{2-3} \geq 4.3 \mu\text{mol/L/h}$		p
14	123.0±49.8		149.3±38.0		0.005
28	75.2±46.4		98.5±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 ± 24 ; 2-ри ден – 151 ± 37 ; 3-ти ден – 170 ± 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 – $90\pm34 \mu\text{mol/L}$. 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 – $49.35\pm20.81 \mu\text{mol/L}$.



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).

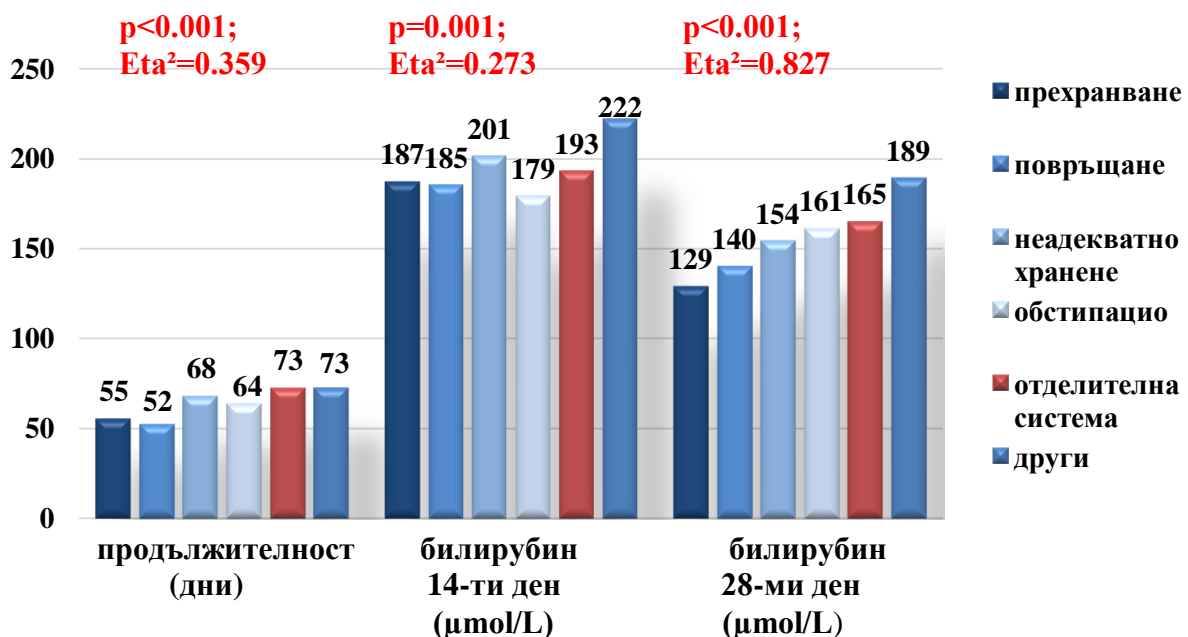


Фиг. 3.6. Средни нива на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) в Група ПрНЖ според продължителността на НЖ – до 60-ти и след 60-ти постнатален ден.

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).

Наблюдава се сигнификантна разлика в средните нива на общия БР в зависимост от етиологията на ПрНЖ на 14-ти ($p = 0.001$; $Eta^2 = 0.273$), на 28-ми ден ($p < 0.001$; $Eta^2 = 0.827$) и в продължителността на ПрНЖ ($p < 0.001$; $Eta^2 = 0.359$). 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.

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 доносни 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 ефектът 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 Г 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.

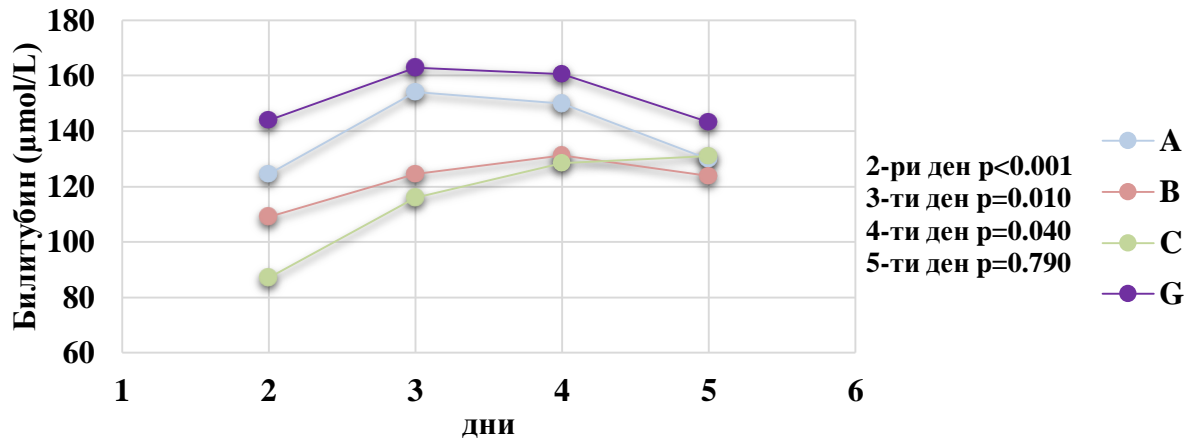
Табл. 4.1. Разпределение на наблюдаваните новородени по групи според режима на хранене, приема и вида на пробиотика.

<i>Групи</i>	<i>Диета & 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>	СФ & L. rhamnosus	24	5	6 x 10⁹ CFU / 6 к	3266.7±408.0	38.8±1.3
<i>B</i>	СФ & L. reuteri	16	5	100 x 10⁶ CFU / 5 к	3348.1±366.1	38.9±1.2
<i>C</i>	СФ & B. animalis	18	5	1 x 10⁹ CFU / 6 к	3506.1±503.5	38.8±0.9
<i>D</i>	СФ & L. rhamnosus	16	30	6 x 10⁹ CFU / 6 к	3476.9±320.5	38.8±1.2
<i>E</i>	СФ, обогатена с L. reuteri	31	30	115 x 10⁶ CFU / 100 ml	3450.0±492.1	39.0±0.9
<i>F</i>	СФ & B. animalis	17	30	1 x 10⁹ CFU / 6 к	3173.0±373.8	38.3±1.0
<i>G</i>	СФ без добавка на ПБ	193	30		3285.3±387.3	38.7±1.1
Общ брой		315			3316.3±385.5	38.8±1.1

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

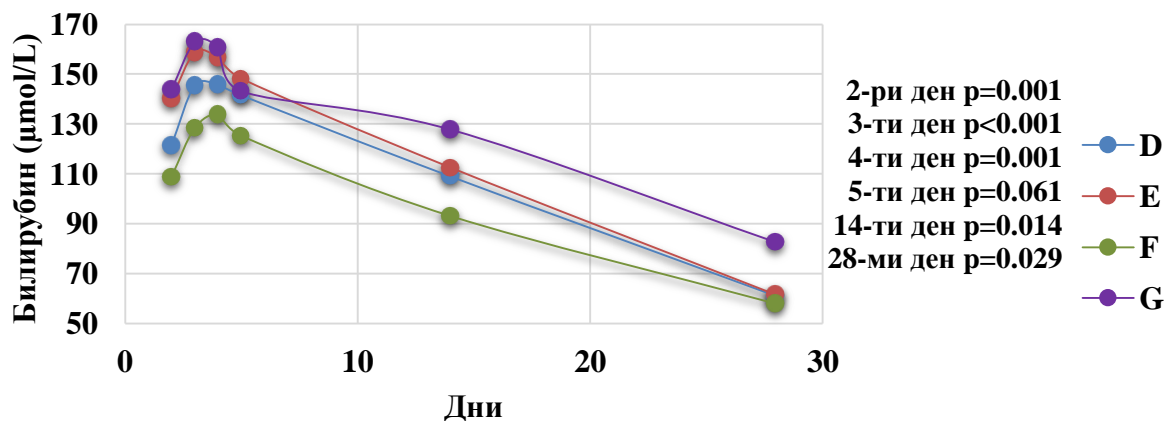
Сравнихме средните нива на БР между групите с пет дневна суплементация на ПБ с контролната група. Разликата в билирубинемията е значима за Ден 2-ри до Ден 4-

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: $143.8 \pm 35.8 \mu\text{mol/L}$; $162.8 \pm 34.0 \mu\text{mol/L}$; $160.6 \pm 29.0 \mu\text{mol/L}$; $143.3 \pm 30.0 \mu\text{mol/L}$.



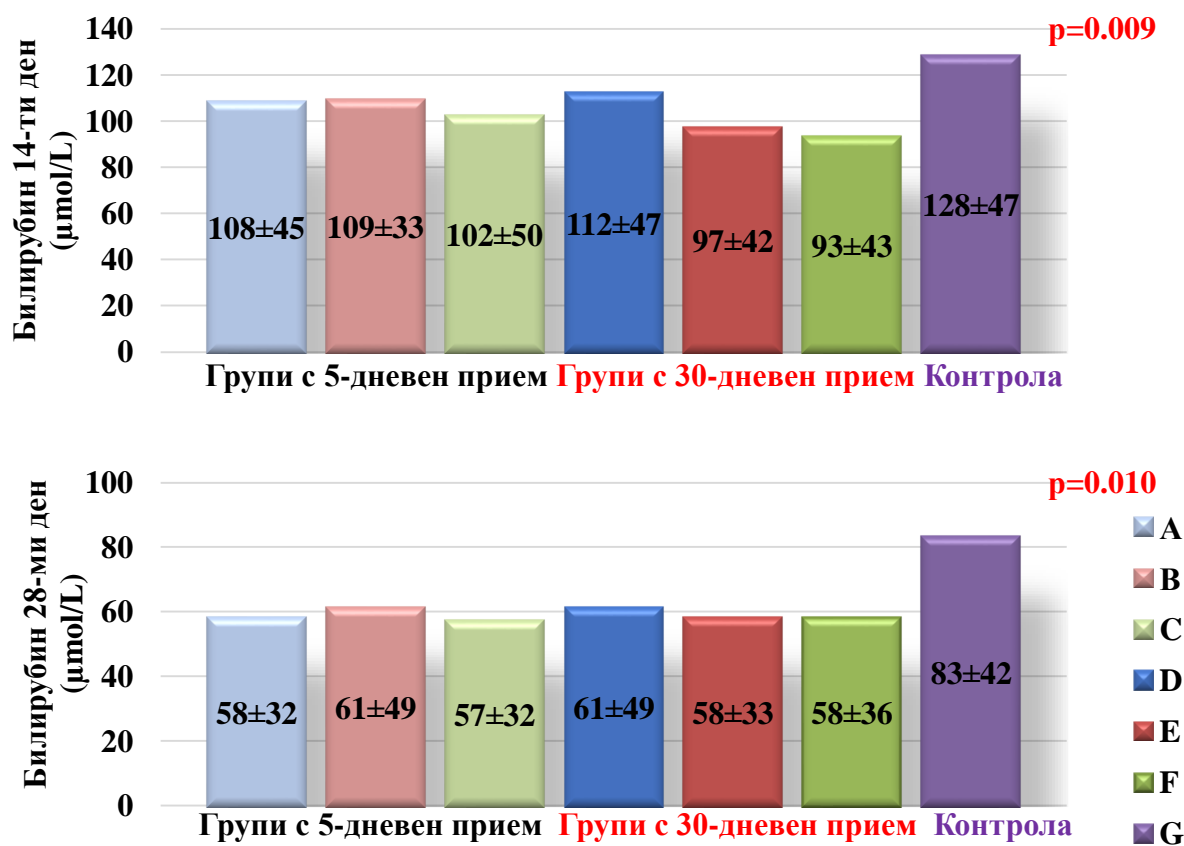
Фиг. 4.1. Сравняване на средните нива на общия билирубин ($\mu\text{mol/L}$) от втори до 5-ти ден между групите с 5-дневен прием на пробиотик (А, В, С) и контролната група G.

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-ниски такива – в Група F (Фиг. 4.2).



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

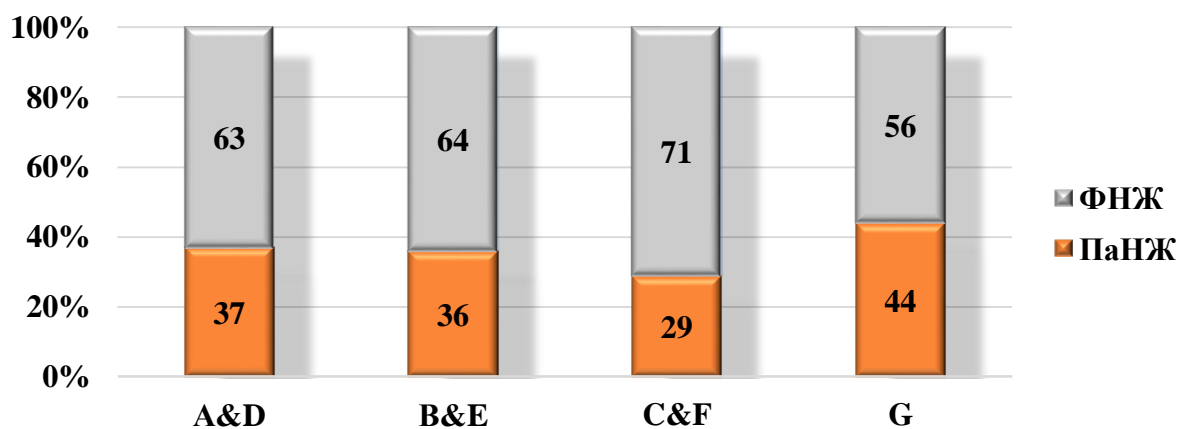
При сравняване на средните стойности на БР към 14-ти и 28-ми ден на групи със суплементация на ПБ за целия неонатален период (D, E, F) и на тези с прием на ПБ само през първите 5 дни (A, B, C) открихме статистически значима разлика. Най-високите нива на БР са отчетени в контролната група G на Ден 14 ($127.9 \pm 46.9 \mu\text{mol/L}$) 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)



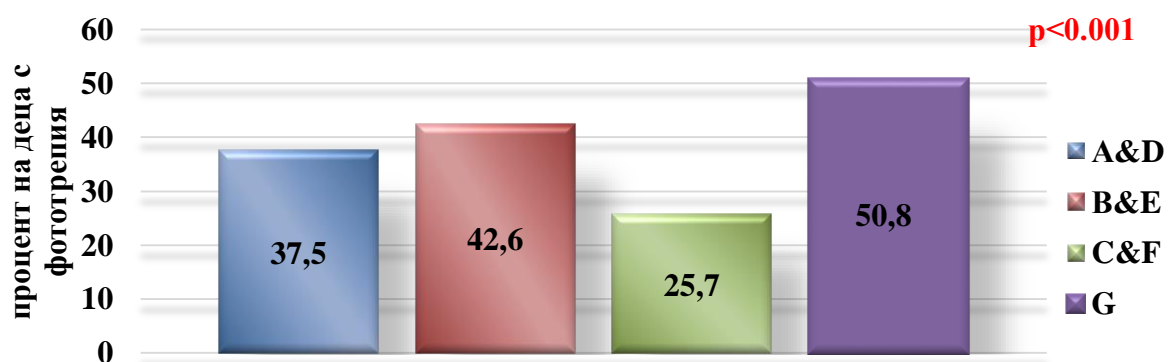
Фиг. 4.3. Средни нива на билирубина ($\mu\text{mol/L}$) към 14-ти и 28-ми ден по групи от A до G.

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 дялът 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).

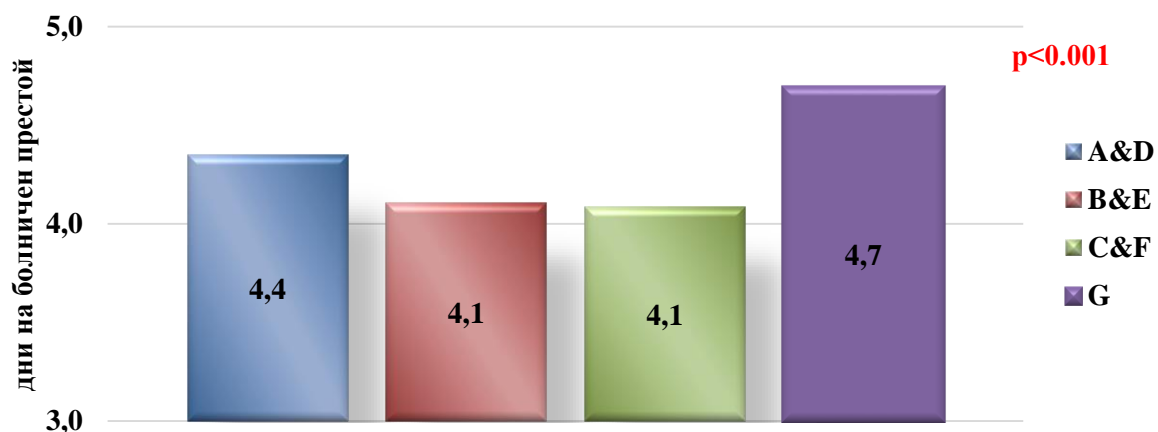


Фиг. 4.4. Дял на новородени (в %) с патологична неонатална жълтеница по групи според вид на суплементирания пробиотик за първите 5 постнатални дни (ПаНЖ – патологична неонатална жълтеница, ФНЖ – физиологична неонатална жълтеница или без жълтеница).



Фиг. 4.5. Дял на новородени с проведена фототерapia (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 пробиотик

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*.

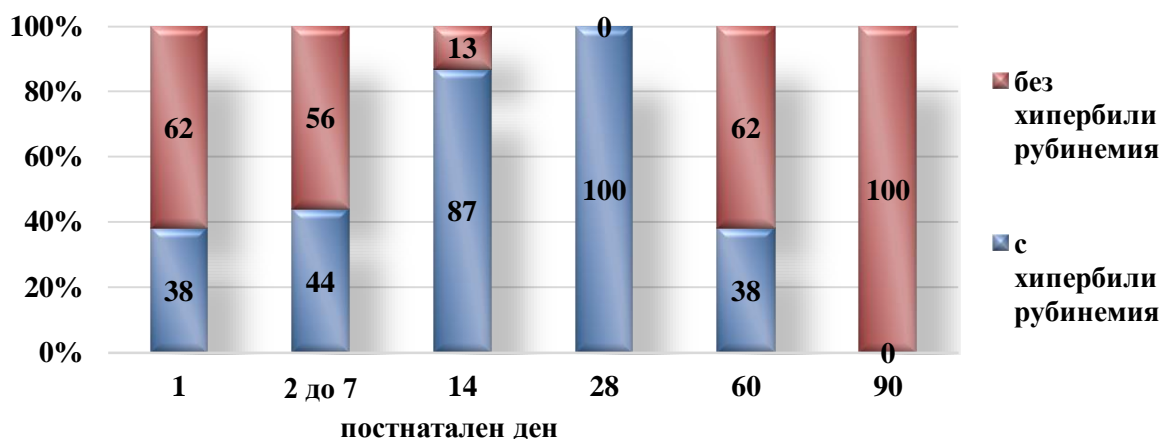
Продължителността на пробиотичния курс значително повлиява еволюцията на НЖ при доносени НР. Най-добър ефект се постига при прием на ПБ през целия неонатален период или до пълна инволюция на иктера.

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

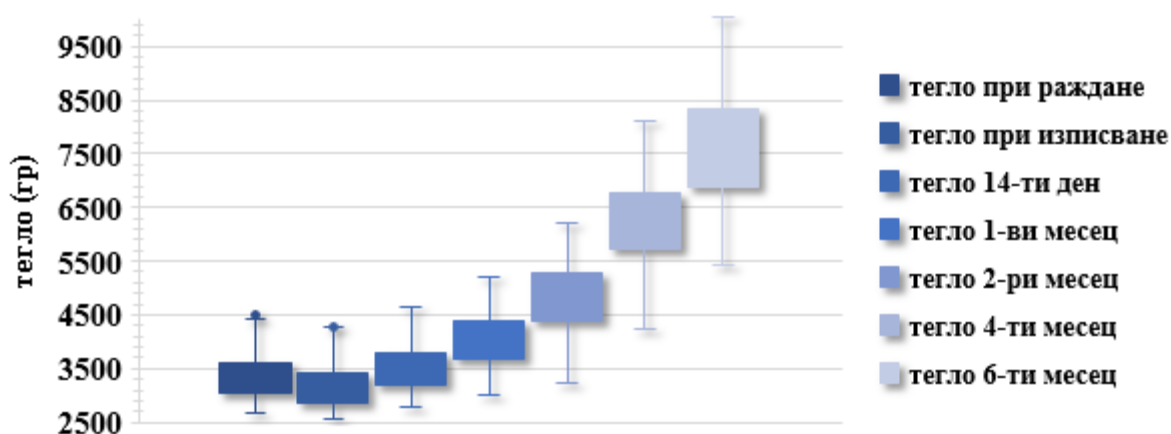
Обхванати са 92 доносени новородени деца с ПрНЖ, родени от Януари, 2017 г. до Октомври, 2020 г., преминали през Отделение за новородени на УМБАЛ Медика Русе, които са били с индиректна ХБ и е провеждана само ФТ като метод на лечение на НЖ (82 от групата са родени в УМБАЛ Медика, а 10 са приети за лечение пост партум по повод ПрНЖ). Разпределението по пол показва, че 55 (60%) са момчета, 37 (40%) са момичета. Средната гестационна възраст е 38.5 ± 1.0 г.с., като ≤ 38 г.с. са 49 (53%) и ≥ 39 г.с. са 43 (47%). Средното тегло е 3374.4 ± 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 Аргар (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 ± 980.5 г. Наблюдаваната Група ПрНЖ са наддавали средно със 709 ± 140.8 г/месечно. Средното тегло на 6-месечна възраст и тегловеният 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.



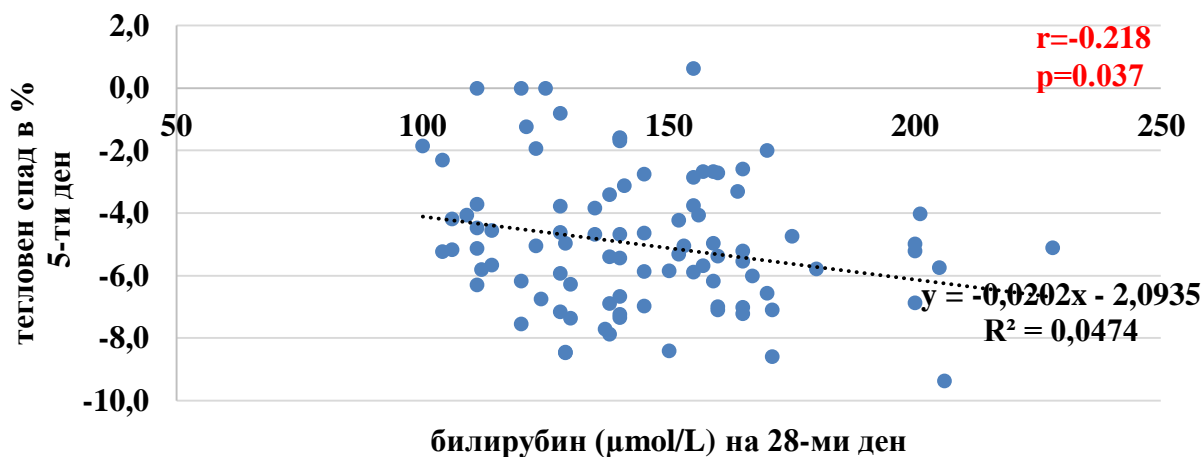
Фиг. 5.1. Дял на НР с хипербилирубинемия (в %) от първи ден до края на трети постнатален месец в Група ПрНЖ.



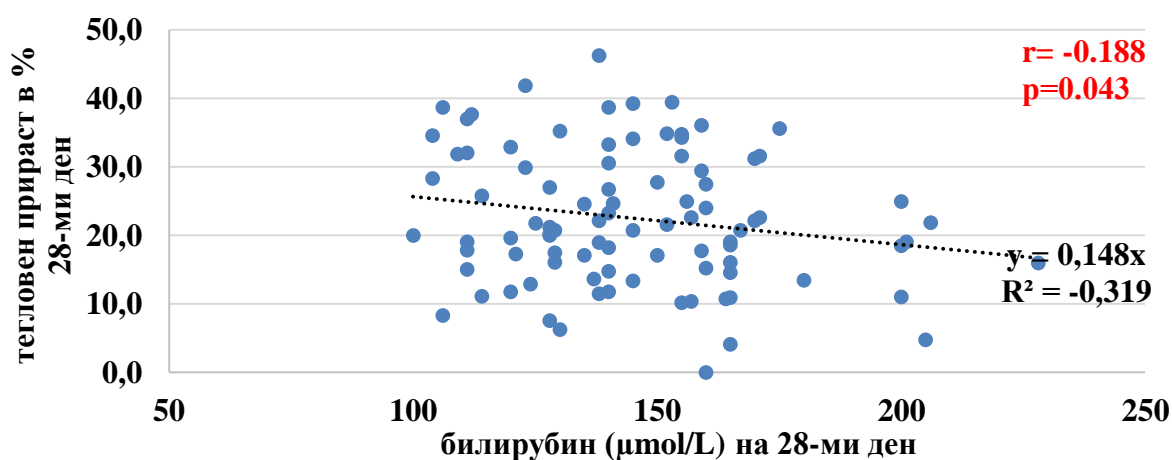
Фиг. 5.2. Тегловни промени при Група ПрНЖ от първи ден до 6-месечна възраст

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

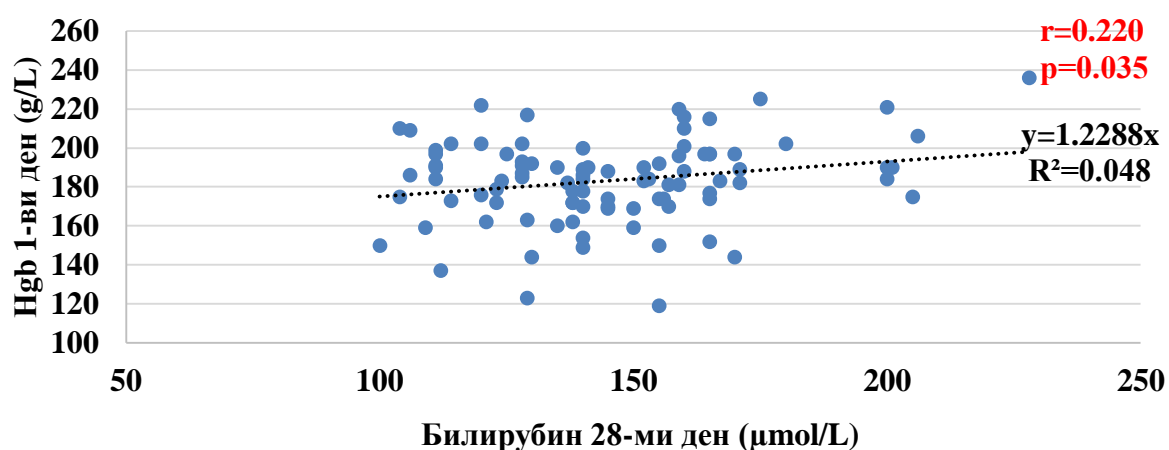
Установеното средното ниво на Hgb в Група ПрНЖ на първи ден е 183.3 ± 21.6 g/L. От тях с анемия са 13%, а с полицитемия – 34%. Средната стойност на Hgb на 6-месечна възраст е 107.8 ± 12.1 g/L, установена анемия имат 58% от групата НР. Половината от анемичните деца на 6-месечна възраст са и с регистриран желязен дефицит (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%. Линеината 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.

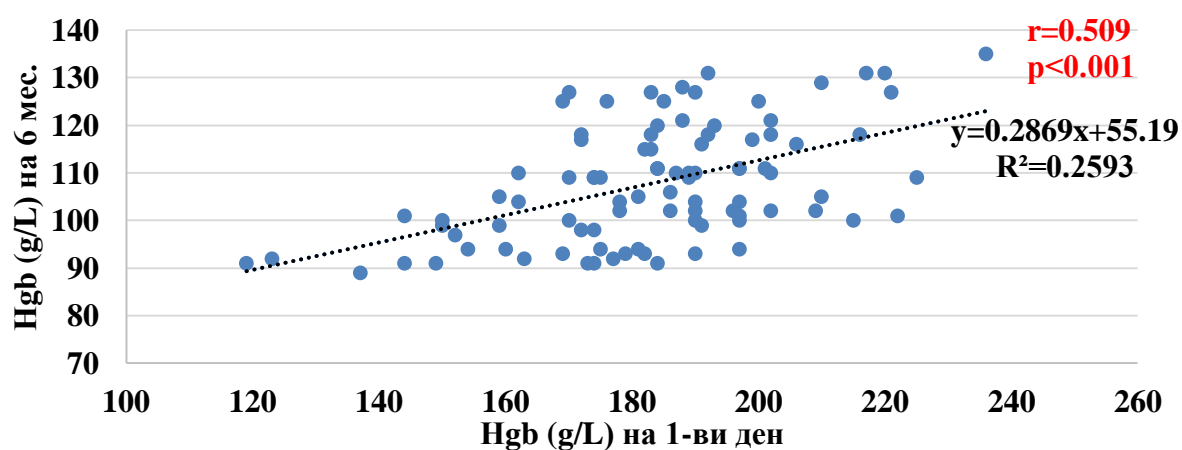
Табл. 5.1. Лабораторни показатели в Група ПрНЖ

Показател	Брой НР (%)	Средна стойност	Коефициент на корелация	
			p^*	r
Нвб 1-ви ден (g/L)	92	183.3±21.6	p=0.035	БР 28-ми ден
Нвб 6 мес. (g/L)	92	107.8±12.1	p<0.001	Нгб 1-ви ден
Серумно желязо	34 (37%)	7.8±2.0		
БР 14-ти ден (μmol/L)	92	194.0±27.4	p=0.001	БР 28-ми ден
БР 28-ми ден (μmol/L)	92	145.1±26.3	p<0.001	Продължителност на ПрНЖ

* $p<0.05$



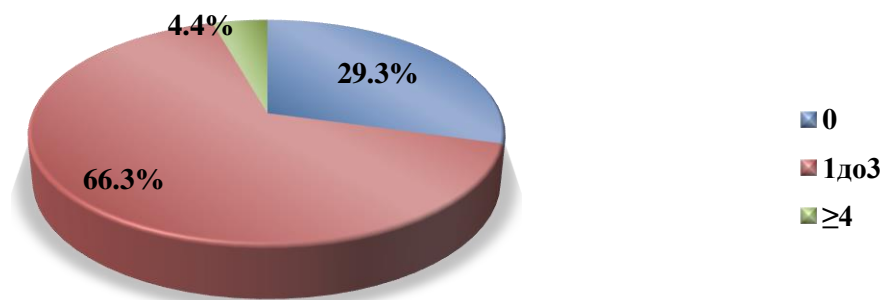
Фиг. 5.5. Връзка между стойността на Нгб (g/L) на първи ден и нивата на билирубин (μmol/L) на 28-ми ден в Група ПрНЖ



Фиг. 5.6. Връзка между нивата на Нгб (g/L) на първи ден и нивата на Нгб (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 ± 5.3 g/L, а при децата, чиито майки не са имали анемия, Hgb е 112.8 ± 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 ± 1.2 . Преобладават децата с коефициент от 1 до 3 (66.3%), стойност 0 имат 29.3%, две са с коефициент 4 (2.2%), две – с 5 (2.2%). (Фиг. 5.7)

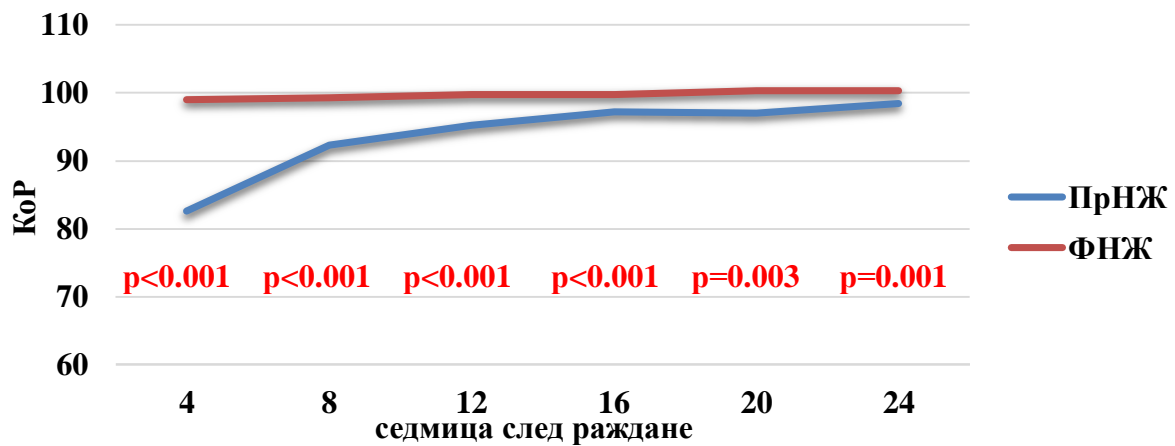


Фиг. 5.7. Коефициент BIND-M (modified bilirubin induced neurologic dysfunction score), изчислен към 14-ти (14.5 ± 4.9) постнатален ден в Група ПрНЖ

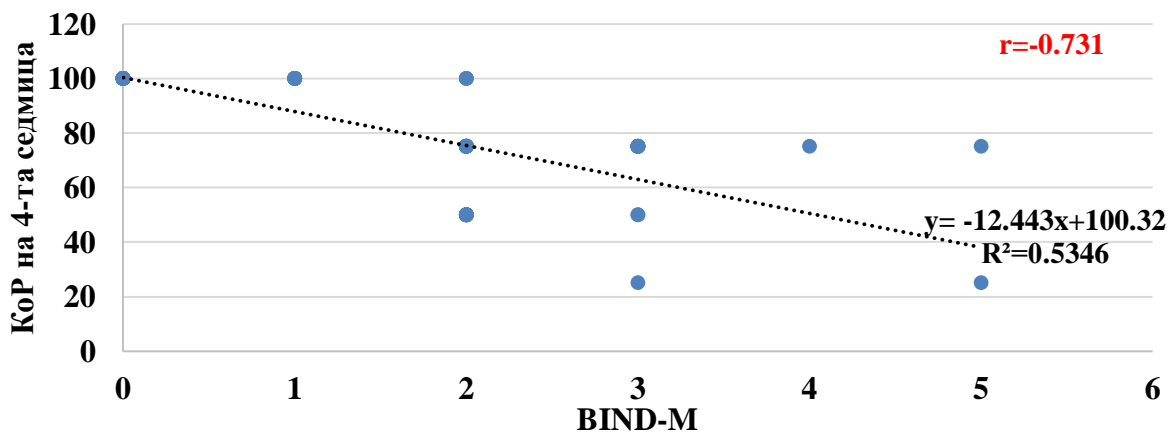
Проследихме и сравнихме чрез изчисляване на КоР невро-психическото развитие от раждането до 24-та постнатална седмица на всеки 4 седмици на децата в Група ПрНЖ и Група ФНЖ. НР с ПрНЖ показват значимо по-ниски стойности на КоР за целия период на наблюдение (Фиг. 5.8).

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%. Линеината 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

Заклучение

Използването на BIND-M и КоР 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 желязен дефицит.

V. 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., пониско 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.

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.

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

С научно-теоретичен характер:

- 1) За първи път в България се извършва роучване 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

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ, 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 MEASUREMENT OF BILIRUBIN IN TERM NEONATES
16th International Workshop on Neonatology • Virtual Edition & of the 16th International Congress on 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

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 2023

Докторант:

(Т.Итова)