

# Novorodenecká žltáčka

MUDr. Klaudia Demová, PhD., MUDr. Mária Füssiová, MUDr. Monika Kováčsová

Neonatologická klinika, FNŠP Nové Zámky

Novorodenecká hyperbilirubinémia je najčastejším chorobným stavom vyskytujúcim sa na novorodeneckých oddeleniach, ktorá v niektorých prípadoch vyžaduje lekársku intervenciu. Novorodenecká žltáčka sa prezentuje takmer u 80 – 100 % nezrelých novorodencov a u 50 – 60 % zrelých novorodencov. Je častou príčinou predĺženej hospitalizácie na novorodeneckých oddeleniach. Väčšina žltáčiek je benígna, avšak pre potenciálnu toxicitu bilirubínu pri jej neskorom záchyte je nevyhnutná identifikácia rizikových novorodencov a ich monitorovanie. Poznanie rizikových faktorov, dôsledná prevencia a monitorovanie rizikových novorodencov a včasná terapia môžu prispieť k zníženiu akútnej a dlhodobej morbidity, ako aj k zníženiu počtu rehospitalizácií.

**Kľúčové slová:** hyperbilirubinémia, kernikterus, fototerapia, bilirubín

## Neonatal hyperbilirubinemia

Neonatal hyperbilirubinemia is the most common disease occurring in the neonatal department, which in some cases require medical intervention. Neonatal jaundice is presented in almost 80-100% of premature infants and 50-60% in mature newborns. It is a common cause of discharge delay from neonatal departments. Most of the jaundice are benign, but the potential toxicity of bilirubin in late detection, need monitoring and identification of risk newborns. Knowledge of risk factors, prevention and rigorous monitoring of risk newborns and early therapy can help to reduce acute and long-term morbidity, as well as to reduce the number of rehospitalization.

**Key words:** hyperbilirubinemia, kernicterus, phototherapy, bilirubin

Pediatr. prax, 2017, 18(2): 51–58

## Úvod

Takmer všetci novorodenci majú hodnotu sérového alebo plazmatického bilirubínu > 1 mg/dl (17,1 μmol/l) na rozdiel od dospelých, u ktorých sa za normálnu hodnotu považuje koncentrácia bilirubínu < 1 mg/dl (17,1 μmol/l) (1). Avšak hodnoty hyperbilirubinémie, vyžadujúcej liečbu, sa určujú podľa veku v hodinách a rizikových faktorov pre rozvoj závažnej hyperbilirubinémie. Novorodenecká hyperbilirubinémia je definovaná ako hodnota sérového alebo plazmatického bilirubínu (TSB) > 95 percentil Bhutaniho nomogramu podľa veku dieťaťa. Ťažká novorodenecká hyperbilirubinémia je definovaná ako TSB > 25 mg/dl (428 μmol/l). Táto hodnota je spojená so zvýšeným rizikom vzniku bilirubínom indukovanej neurologickej dysfunkcie (BIND), ktorá sa rozvíja po prechode bilirubínu cez hematoencefalickú bariéru a jeho väzbe na mozgové tkanivo (2).

## Incidenca

Novorodenecká žltáčka postihuje až 60 – 85 % zrelých novorodencov (3, 4) a je najčastejšou príčinou opakovanej hospitalizácie v novorodeneckom veku (5). Približne 85 % všetkých zrelých novorodencov má koncentráciu bilirubínu (TSB) > 12,9 mg/dl (220,6 μmol/l) a 3 % zrelých novorodencov dosahuje > 15 mg/dl (256,5 μmol/l) (1). Hyperbilirubinémia je bez ohľadu na vek definovaná ako zvýšenie koncentrácie bilirubínu v krvi nad > 1,5 mg/dl (25 μmol/l) (6). Závažná

**Tabuľka 1.** Klinické príznaky akútnej bilirubínovej encefalopatie

FÁZA	1. (1. a 2. deň)	2. (3. – 7. deň)	3. (> 7 dní)
STUPEŇ	mierny	stredný	ťažký
SPRÁVANIE	spavosť, letargia slabé pitie	stredný stupor a/alebo iritabilita, veľmi slabé pitie, kŕče, horúčka, vracanie	hlboký stupor – kóma a/alebo extrémna iritabilita, apnoe, kŕče, horúčka, smrť
SVALOVÝ TONUS	mierna perz. hypotónia	stredná hyper/hypotónia, opistotonus	ťažká hyper/hypotónia, výrazný opistotonus bicyklovanie
PLAČ	jemne vysokoladený	vysokoladený ostrý, prenikavý	neutíšiteľný/veľmi slabý, plače len pri stimulácii
PROGNÓZA	reverzibilná	ireverzibilná	ireverzibilná

hyperbilirubinémia (TSB > 20 mg/dl = 342,1 μmol/l) sa vyskytuje u menej ako 2 % zrelých novorodencov a môže viesť ku kernikteru (t. j. chronickej bilirubínovej encefalopatii) a permanentnému psychomotorickému postihnutiu (5). Z tohto dôvodu je dôležité sledovanie bilirubinémie a systematické vyhodnocovanie u všetkých novorodencov. Žltáčka nie je bolestivé ochorenie, ale môže spôsobiť závažné komplikácie, najmä ak zvýšená koncentrácia bilirubínu nie je liečená včas. Žltáčka je klinický marker určený na identifikáciu tých novorodencov, ktorí môžu byť vystavení riziku rozvoja závažnej hyperbilirubinémie. Hoci je novorodenecká žltáčka bežné ochorenie, akútna bilirubínová encefalopatia a kernikterus (t. j. chronická bilirubínová encefalopatia) sú zriedkavé.

**Akútna bilirubínová encefalopatia** sa vyvíja u 1 z 10 000 novorodencov (5). Jej prejavy

sú uvedené v tabuľke 1. Údaje o progresii akútnej bilirubínovej encefalopatie do kernikteru sú obmedzené. Gamaleldin a kol. vo svojej štúdií zistil, že u 95 % detí s akútnou bilirubínovou encefalopatiou došlo k úplnému vymiznutiu symptómov, u 5 % boli preukázané známky kernikteru v čase prepustenia (7). **Kernikterus** sa vyvíja u 1 zo 100 000 novorodencov. V akútnej fáze sa kernikterus u novorodenca prejavuje zmenami svalovej sily – niekedy ochabnutosťou, inokedy naopak stuhnutosťou, kŕčmi. Niekedy sa objaví zvýšená teplota, epileptické záchvaty a častí postihnutých novorodencov zomiera. Chronický kernikterus je doživotné poškodenie mozgu následkom pôsobenia bilirubínu. Jeho prejavom je mentálna retardácia, poruchy zmyslov (častá je hluchota, poruchy zraku), poruchy hybnosti pripomínajúce niektoré formy detskej mozgovej obrny, sklon k epileptickým záchvatom.

## Metabolizmus bilirubínu u novorodenca

Bilirubín je produktom katabolizmu hemu. Približne 80 až 90 % bilirubínu je produkovaného počas rozpadu červených krviniek z hemoglobínu alebo pri neúčinnnej erytropoéze. Zvyšných 10 až 20 % je derivovaných z iných hem-obsahujúcich proteínov, ako sú cytochrómy a katalázy. Produkcia bilirubínu u zrelých novorodencov je 3 až 4 mg/kg/deň (1). Bilirubín je tvorený v dvoch krokoch. Enzým hem-oxygenáza (HO), ktorý sa nachádza v slezine a v pečeni, ako aj vo všetkých jadrových bunkách, katalyzuje odbúravanie hému, čo vedie k tvorbe ekvimolárneho množstva oxidu uhoľnatého (CO) a biliverdínu. Biliverdín je ďalej prevedený enzýmom biliverdín-reduktáza na bilirubín. Cirkulujúci bilirubín viazaný na albumín, je transportovaný do pečene, kde disociuje z albumínu a následne sa vychytáva v hepatocytoch, ktoré ho spracujú na vylučovanie. V hepatocytoch dochádza ku konjugácii bilirubínu s kyselinou glukurónovou, čím sa mení bilirubín rozpustný v tukoch na bilirubín rozpustný vo vode a teda vylúčiteľný žlčou a močom. Bilirubín sa konjuguje pomocou glukuronyltransferázy. Zdrojom kyseliny glukurónovej je kyselina uridindifosfoglukurónová. Konjugáciou vznikajú monoglukuronidy a diglukuronidy. Tie sú aktívnym prenosom proti koncentračnému spádu vylučované do žlčových kanálikov a ďalej do čreva. Veľká časť konjugovaného bilirubínu je inkorporovaná do zmiešaných micel s cholesterolom, fosfolipidmi a žlčovými kyselinami a s nimi vylučovaná žlčou. V čreve dochádza činnosťou črevných baktérií k redukcii konjugovaného bilirubínu na niekoľko medziproduktov. Konečným metabolitom je bezfarebný sterkobilinogén, ktorý na vzduchu oxiduje na sterkobilín a svojou oranžovou farbou prispieva k sfarbeniu stolice. Pri zmene črevnej flóry môže vznikáť biliverdín a stolica má potom zelený nádych. Pri narodení je GIT novorodenca sterilný, deti majú oveľa menej baktérií v čreve, takže len veľmi málo konjugovaného bilirubínu je redukovaného na urobilín. V črevnej sliznici novorodenca je beta-glukuronidáza, ktorá dekonjuguje konjugovaný bilirubín. Nekonjugovaný bilirubín sa môže vstrebávať cez črevnú stenu a byť recyklovaný do krvného obehu. Tento proces je známy ako „enterohepatálna cirkulácia bilirubínu“. U zrelých novorodencov je produkcia bilirubínu 2 – 3-krát vyššia ako u dospelých. Vo fetálnom období je bilirubín transportovaný transplacentárne, pečeň je málo aktívna. Po pôrode dochádza k rýchlemu nárastu koncentracie bilirubínu. Príčinou je kratšia životnosť erytrocytov, väčší objem krvi, minimálna pasáž gastrointestinálnym traktom (GIT), zvýšená reabsorpcia nekonjugovaného bilirubínu z čreva a zvýšená aktivita beta-glukuronidázy v čreve. Konjugovaný systém pečene je nezrelý a znížená je aj eliminačná schopnosť pečene (najmä znížená koncentrácia uridín difosfátglukuronyltransferázy) (8).

**Tabuľka 2.** Rizikové faktory hyperbilirubinémie a bilirubínovej encefalopatie (17)

Rizikové faktory pre závažnú hyperbilirubinémiu	Neurotoxické rizikové faktory
TSB alebo TcB pred prepustením vo vysokorizikovej zóne (> 95 %)	Hemolytická choroba
Nezrelosť	G6PD deficit
Exkluzívne dojčenie (neadekvátne dojčenie, veľký hmotnostný úbytok)	Asfyxia
Žltička v prvých 24 h	Sepsa
Izoimúnna alebo hemolytická choroba	Acidóza
Žltička u predchádzajúceho súrodenca	Albumín < 3 mg/dl
Kefalhematóm, hematóm	
Ázijská rasa	

**Tabuľka 3.** Príčiny novorodeneckej hyperbilirubinémie (12)

Mechanizmus	Príčina
<b>Zvýšený enterohepatálny obeh</b>	Žltička z materského mlieka Žltička dojčených Liekmi indukovaný paralytický ileus (Mg sulfát alebo morfín) Hladovanie alebo iná príčina zníženej peristaltiky (Hirschsprungova choroba) Črevná atrezia alebo stenóza vrátane pankreas anuláre Mekóniový ileus alebo syndróm mekóniovej zátky Pylorostenóza Prehltnutá krv
<b>Zvýšená produkcia</b>	Rozpad extravaskulárnej krvi (napr. hematómy; petechie; pľúcne, cerebrálne alebo okultné krvácanie) Polycytémia v dôsledku maternofetálnej alebo fetofetálnej transfúzie alebo oneskoreného podviazania pupočníka
Zvýšená produkcia v dôsledku hemolytickej anémie	Lieky (napr. acetaminophen, alkohol, antimalariká, aspirín, bupivakain, kortikosteroidy, diazepam, nitrofurantoin, oxytocin, penicilín, sulfonamidy, ...) Inkompatibilita (napr. Rh, ABO) Enzymový deficit erytrocytov (napr. G6PD alebo pyruvát kinázy) Sférocytóza Talasémia (α, β-γ)
Zvýšená produkcia v dôsledku biliárnej obštrukcie	Deficit α1-antitrypsínu Biliárna atrezia Cysta choledochu Cystická fibróza Dubin-Johnsonov alebo Rotorov syndróm Parenterálna výživa Tumor alebo vonkajšia obštrukcia
Zvýšená produkcia v dôsledku metabolicko-endokrinných príčin	Crigler-Najjarov syndróm Lieky a hormóny Gilbertov syndróm Hypermetioninémia Hypopituitarizmus a anencefália Hypothyreoidizmus Lucey-Driscollov syndróm Diabetes matky Nezrelosť Tyrozinóza
<b>Zmiešané: zvýšená produkcia a znížená sekrécia</b>	Asfyxia Intrauterinná infekcia Diabetes matky Syndróm respiračnej tiesne Sepsa Závažná fetálna erytroblastóza Syfilis TORCH infekcie

trácie bilirubínu. Príčinou je kratšia životnosť erytrocytov, väčší objem krvi, minimálna pasáž gastrointestinálnym traktom (GIT), zvýšená reabsorpcia nekonjugovaného bilirubínu z čreva a zvýšená aktivita beta-glukuronidázy v čreve. Konjugovaný systém pečene je nezrelý a znížená je aj eliminačná schopnosť pečene (najmä znížená koncentrácia uridín difosfátglukuronyltransferázy) (8).

## Fyziologická hyperbilirubinémia

Sérové hodnoty bilirubínu v priebehu prvého týždňa života stúpajú na > 2 mg/dl (34,2 μmol/l). Fyziologická hyperbilirubinémia je prechodné zvýšenie koncentrácie nekonjugovaného bilirubínu so začiatkom po 24 hodinách života. Maximum (t. j. subikterus II. stupňa) dosahuje u donosených novorodencov na 3. – 5. deň, u nedonosených na 5. – 7. deň života. K ústupu

dochádza u donosených vo veku  $\leq 10$  dní, u nedonosených vo veku  $\leq 14$  dní (9). K úplnému vymiznutiu dôjde u donosených novorodencov po 14. dni, u nedonosených po 21. dni života. Dôležité je vylúčenie patologických príčin/komplikácií. Fyziologická hyperbilirubinémia ustupuje bez intervencie.

### Rizikové faktory

Predikcia závažnej hyperbilirubinémie je založená na meraní koncentrácie sérového (TSB) alebo transkutánneho (TCB) bilirubínu a detekcii ďalších rizikových faktorov hyperbilirubinémie a bilirubínovej encefalopatie. Americká pediatriká akadémia (AAP) v roku 2004 publikovala 2 kategórie rizikových faktorov, ale rozdiel medzi týmito dvoma kategóriami nebol jasný všetkým užívateľom (10). Maisels a kol. v roku 2009 publikoval laboratorne a klinické faktory, ktoré pomáhajú posúdiť riziko následnej ťažkej hyperbilirubinémie. Uvedené sú v tabuľke 2.

### Príčiny hyperbilirubinémie

Hyperbilirubinémia môže byť spôsobená jedným alebo viacerými z nasledujúcich procesov uvedených v tabuľke 3 (12).

### Klinické známky

Hyperbilirubinémia spôsobí zažltnutie sklér, kože a slizníc. Tieto zmeny môžu byť ťažko rozpoznateľné u detí s tmavou farbou pleti alebo v prípade, že dieťa nie je schopné otvoriť viečka. K orientačnému **vizuálnemu odhadu miery žltacky** slúžia dermálne zóny podľa Kramera (13, 14).

- I. stupeň – hlava a krk 100  $\mu\text{mol/l}$  (68 – 136  $\mu\text{mol/l}$ )
- II. stupeň – hrudník 150  $\mu\text{mol/l}$  (85 – 204  $\mu\text{mol/l}$ )
- III. stupeň – brucho a stehná 200  $\mu\text{mol/l}$  (136 – 280  $\mu\text{mol/l}$ )
- IV. stupeň – predlaktia a predkolenia 250  $\mu\text{mol/l}$  (187 – 311  $\mu\text{mol/l}$ )
- V. stupeň – chodidlá a dlane > 250  $\mu\text{mol/l}$

Hodnoty bilirubínu nad 1,5 mg/dl (26  $\mu\text{mol/l}$ ) sú považované za abnormálne. Žltacka sa klinicky stáva viditeľnou pri hodnotách nad 5 mg/dl (86  $\mu\text{mol/l}$ ) a progreduje kefalokaudálnym smerom. Ožltnutie po úroveň prsných bradaviek relatívne koreluje s laboratornými hodnotami – max. 12 mg/dl (200  $\mu\text{mol/l}$ ) (15). Klinická žltacka pod hranicou prsných bradaviek má senzitivitu 97 %, ale špecifita je len 19 %. Klinické hodnotenie je nespoľahlivé, ak má novorodenec fototerapiu alebo má tmavú farbu pleti (16).

### Diagnostika a monitorovanie

Významnou súčasťou diagnostiky je **odlišenie fyziologickej a patologickej žltacky**. Na predvídanie patologickej hyperbilirubinémie možno použiť rizikové faktory, klinické monitorovanie a skrining transkutánneho (TCB)/sérového bilirubínu (TSB). Na potvrdenie patologickej hyperbilirubinémie ako pomôcka slúžia diagramy AAP pre fototerapiu a exangvinačnú transfúziu. AAP odporúča **univerzálny skrining TSB alebo TCB** alebo v prípade detekcie rizikových faktorov **cielený skrining** (17). Univerzálny skrining TSB/TCB dokáže presne identifikovať deti, ktorých TSB úroveň bude pravdepodobne vyššia ako 95. percentil pre ich vek (18, 19). Niektoré štúdie zistili, že použitie rizikových faktorov je také presné, ako univerzálny skrining na predikciu hyperbilirubinémie (14, 15). Kombinácia univerzálného skriningu a vyhodnocovanie rizikových faktorov sa javí ako najúčinnjší spôsob identifikácie detí ohrozených hyperbilirubinémiou. Vizualná kontrola žltacky nie je presná metóda na stanovenie koncentrácie bilirubínu. Týmto spôsobom možno prehliadnúť ťažkú hyperbilirubinémiu (20). Všetci novorodenci, ktorí sa zdajú byť žltí, by mali byť hodnotení podľa skóre rizika alebo meraním TSB/TCB. Koncentráciu bilirubínu treba posudzovať v súlade s vekom novorodenca v hodinách. Ďalšie testovanie je indikované podľa rizikových faktorov u novorodenca. Koncentrácia bilirubínu môže byť meraná biochemickými metódami (sérový/kapilárny bilirubín) alebo transkutánnym bilirubinometrom. Početné štúdie preukázali, že **transkutánná bilirubinometria** má lineárnu koreláciu s TSB pri nižších úrovniach, ale nie pri vyšších hodnotách (17, 21, 22). Hodnoty TCB > 12 – 13 mg/dl (205 až 222  $\mu\text{mol/l}$ ) treba interpretovať s opatrnosťou a musia byť potvrdené vyšetrením TSB (23). TCB redukuje počet odberov (o 23 – 30 %), počet pacientov s fototerapiou, závažné hyperbilirubinémie (o 55 %), počet rehospitalizácií, riziko infekcie, minimalizuje bolesť a znižuje náklady. Avšak nikdy nenahradí sérový bilirubín (hlavne pri iktere, ktorý sa objaví počas prvých 24 h, alebo ak hodnota TCB je > 14,5 mg/dl (250  $\mu\text{mol/l}$ ) (24). Výsledky dvoch štúdií poukázali na niekoľko obáv, ktoré sa týkajú vykonávania skriningu TCB u predčasne narodených detí kvôli širokému kolísaniu korelácie medzi meraniami TCB a TSB. To platí najmä pre deti narodené pred 30. týždňom gestácie. Na základe dostupných klinických štúdií sa rutinné meranie TCB u nezrelých novorodencov neodporúča (25, 26). Zlatým štandardom na stanovenie bilirubínu je vyšetrenie **celkového a konjugovaného bilirubínu** v sére na základe Van den Berghovej

reakcie. Koncentrácie bilirubínu sú merané na potvrdenie diagnózy žltacky a určenie jej závažnosti. **Mikrometodika** (kapilárny bilirubín) je založená na spektrofotometrii a stanovuje bilirubín z mikrovzorky kapilárnej krvi. To je užitočné u novorodencov, kde je bilirubín prevažne nekonjugovaný. Hodnoty kapilárneho a venózneho Bi sú porovnateľné. Pri hodnotách kapilárneho bilirubínu > 200  $\mu\text{mol/l}$  je vhodné vyšetriť venózny bilirubín na overenie hodnoty (20). **Odber venózneho TSB** sa odporúča, ak hodnoty TCB dosiahnu > 95. percentil TCB nomogramu (27), > 75 percentil grafu predikcie (28), > 200  $\mu\text{mol/l}$  (12 mg/dl) pri prepúšťaní alebo ak po pridaní 50  $\mu\text{mol/l}$  k TCB hodnota bilirubínu dosiahne fototerapeutické pásmo (1, 29). Výsledky týchto sérových hodnôt by mali byť podľa veku dieťaťa nanášané do nomogramov, ktoré boli vydané AAP (10). Nomogramy, ktoré zohľadňujú vek, riziko (nízke riziko:  $\geq 38$  g. t. a zdravé dieťa; stredné riziko:  $\geq 38$  g. t. + rizikové faktory alebo 35 – 37 6/7 g. t. a zdravé; vysoké riziko: 35 – 37 6/7 g. t. + rizikové faktory) a koncentrácia sérového bilirubínu môžu poskytnúť návod na to, kedy začať fototerapiu (graf 1) event. indikovať výmennú transfúziu (graf 2). U detí s gestáciou < 35 týždňov nie sú k dispozícii podobné pokyny ako pri vyšších gestáciách, a to napriek pozorovaniam, ktoré naznačujú, že predčasne narodené deti s gestáciou < 35 týždňov sú náchylnejšie na bilirubínom indukovanú neurologickú dysfunkciu už pri nižších úrovniach bilirubínu. Existujú len obmedzené údaje na odporúčania fototerapie a výmennej transfúzie založené na dôkazoch, Maisels a kol. v roku 2012 preto publikoval odporúčania založené na konsenze. Odporúčané úrovne liečby sú prezentované v tabuľke 4 (27).

Dynamika sérových hodnôt bilirubínu by nemala presiahnuť prvý deň života 3,4  $\mu\text{mol/l/h}$  (0,2 mg/dl/h), druhý deň života: 2,5  $\mu\text{mol/l/h}$  (0,15 mg/dl/h) a tretí deň života: 1  $\mu\text{mol/l/h}$  (0,06 mg/dl/h). Hodnota konjugovaného bilirubínu by mala byť < 34  $\mu\text{mol/l}$  (< 15 – 20 % celkového bilirubínu). Ak dieťa vyžaduje fototerapiu alebo koncentrácia bilirubínu rýchlo stúpa, sú indikované ďalšie vyšetrenia (20, 30). Koncentrácie bilirubínu a priamy aglutinačný test (PAT) z pupočníkovej krvi nepredikujú patologickú hyperbilirubinémiu. Koncentrácia sérového bilirubínu vyššia ako 30 – 40  $\mu\text{mol/l}$  v pupočníkovej krvi štatisticky koreluje s maximálnou koncentráciou TSB > 300  $\mu\text{mol/l}$ , ale pozitívna prediktívna hodnota je iba 4,8 % u zrelých novorodencov a zvyšuje sa na 10,9 % u nezrelých novorodencov, špecifita je veľmi slabá (31). Ak je koncentrácia

bilirubínu vysoká, sú potrebné ďalšie krvné testy (tabuľka 5). Patrí medzi ne vyšetrenie krvného obrazu (hematokrit, vyšetrenie vzorky krvi pod mikroskopom, počet retikulocytov), vyšetrenie konjugovaného bilirubínu krvnej skupiny a Rh faktora novorodenca a matky, priamy Coombsov test, vyšetrenie albumínu. Na základe anamnestických údajov a fyzikálneho vyšetrenia môžu byť indikované aj ďalšie vyšetrenia zahŕňajúce kultiváciu vzorky krvi, moču, mozgovomiechového moku, kontrolu infekcie a vyšetrenia na dôkaz enzýmového deficitu erytrocytov.

## Liečba

Cieľom liečby nekonjugovanej hyperbilirubinémie je udržať koncentrácie bilirubínu (Bi) v pásme, v ktorom je riziko vzniku bilirubinovej neurotoxicity nízke (32). **Kauzálna liečba** hyperbilirubinémie je založená na manažmente vyvolávajúceho ochorenia a je možná až po získaní správnej diagnózy základného ochorenia po dôkladnej diferenciálnej diagnostikovej analýze pacienta na podklade anamnézy, klinických príznakov, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení.

**Symptomatická liečba** zahŕňa optimalizáciu enterálnej výživy, fototerapiu, výmennú transfúziu a farmakologickú intervenciu. Hlavnou metódou symptomatickej liečby hyperbilirubinémie je fototerapia. Je preferovaná pre jej neinvazivitu a bezpečnosť. U detí s miernou hyperbilirubinémiou znižuje jej progresiu do ťažkej hyperbilirubinémie. Expozičiou žltej kože svetlu dochádza k fotoizomerizácii, štruktúrálnej izomerizácii a fotooxidácii molekúl bilirubínu na menej toxické, vo vode rozpustné produkty, ktoré sú vylučované žľazou a močom. **Optimálna enterálna výživa** je podmienená efektívnym perorálnym príjmom výživy/dojčením. Na jej posúdenie je dôležitá kontrola príjmu stravy, sledovanie spokojnosti dieťaťa, adekvátnosti výdaja moču (6–8 x/24 h), prítomnosti ružovo-oranžových škvŕn na plienke, stolice, vracania, posúdenie hydratácie a hmotnosti (úbytok nie > ako 10 % tretí deň života). Vhodným riešením na dosiahnutie adekvátneho enterálneho príjmu je časté prikladanie k prsníku (á 2–3 h), správny úchop, poloha pri dojčení. Odporúča sa nepoužívať cumel do stabilizácie dojčenia a v prípade potreby dokrmovanie materským mliekom alebo formulou (nie glukózou či čajom), vítaná je aj pomoc laktačného konzultanta. Podávanie glukózy má za následok znížený príjem kalórií, zníženie produkcie mlieka, zvýšenie enterohepatálneho obehu a následné meškanie poklesu koncentrácie bilirubínu (33, 34, 35). Infúzna terapia je prípustná pri dehydra-

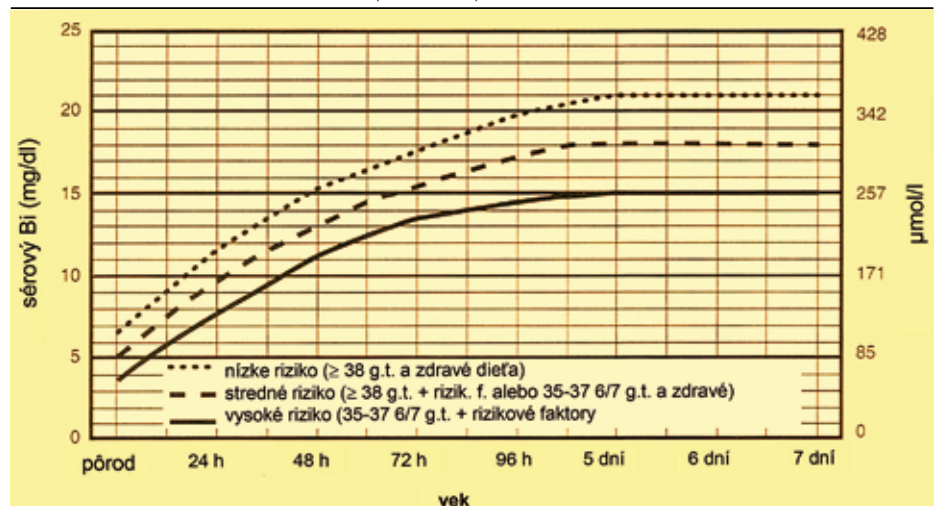
**Tabuľka 4.** Indikácie na fototerapiu alebo exangvinačnú transfúziu u novorodencov < 35 týždňom gestácie (23)

	Fototerapia	Exangvinačná transfúzia
Gestačný vek (týždeň)	TSB $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	TSB $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)
< 28 0/7	85 – 102 (5 – 6)	188 – 239 (11 – 14)
28 0/7 – 29 6/7	102 – 136 (6 – 8)	205 – 239 (12 – 14)
30 0/7 – 31 6/7	136 – 171 (8 – 10)	222 – 237 (13 – 14)
32 0/7 – 33 6/7	171 – 205 (10 – 12)	256 – 308 (15 – 18)
34 0/7 – 34 6/7	205 – 239 (12 – 14)	290 – 325 (17 – 19)

**Tabuľka 5.** Laboratórne vyhodnocovanie žltacky u novorodencov s gestáciou  $\geq 35\text{t}$ . (10)

Indikácia	Vyšetrenie
Žltacka prvých 24 h	Meranie TCB a/alebo TSB
Excesívna žltacka pre daný vek dieťaťa	Meranie TCB a/alebo TSB
Novorodenec s fototerapiou alebo TSB rýchlo stúpa (napr. prekročenie percentilového grafu a príčina nevyvetliteľná anamnézou alebo fyzikálnym vyšetrením)	Krvná skupina a Coombsov test Kompletný krvný obraz a náter, vyšetrenie priameho a nepriameho bilirubínu Vyšetrenie retikulocytov, G6PD a ETCO, ak je dostupné Opakovať TSB v 4 – 24 h, v závislosti od veku dieťaťa a TSB hodnôt
Hodnota TSB sa blíži úrovni exsangvinačnej transfúzie alebo nereaguje na fototerapiu	Vyšetrenie retikulocytov, G6PD a ETCO, ak je dostupné
Zvýšený priamy (konjugovaný) bilirubín	Vyšetrenie moču (chemicky + sediment + kultivácie) Vyšetrenie sepsy indikované pri prítomnosti anamnestických údajov alebo klinických prejavov
Žltacka prítomná vo veku 3 a viac týždňov alebo chorý novorodenec	Celkový a priamy bilirubín Ak priamy bilirubín zvýšený, vyhodnotiť príčiny cholestázy Skontrolovať možnosť poruchy štítnej žľazy a galaktosémie a vyhodnocovať diéta na príznaky hypotyreózy

**Graf 1.** Indikácie na intenzívnu fototerapiu (voľne podľa AAP 2004)



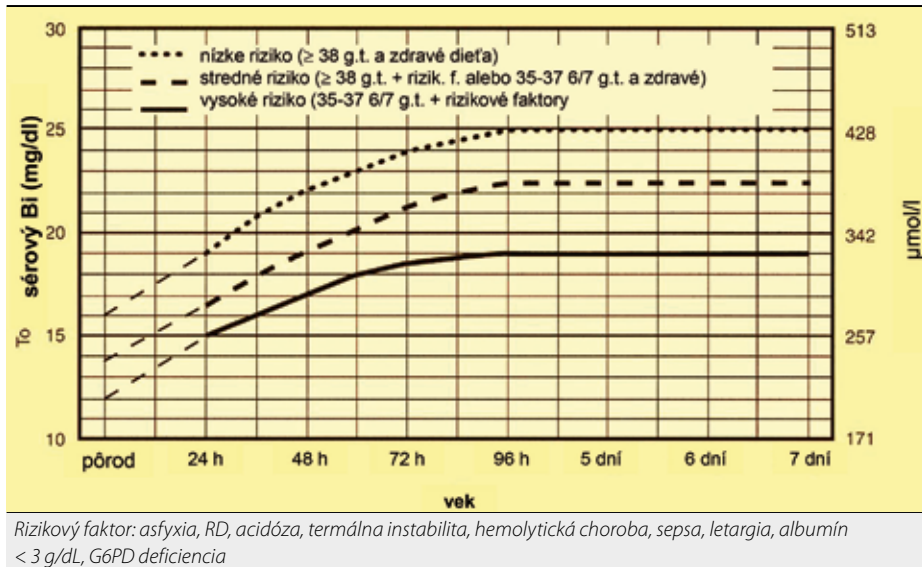
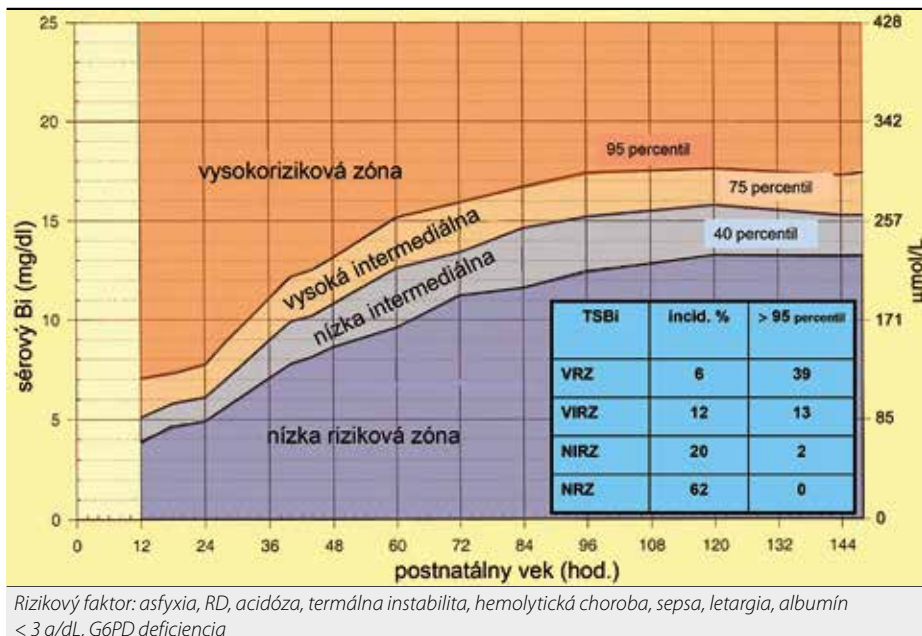
Rizikový faktor: asfyxia, RD, acidóza, termálna instabilita, hemolytická choroba, sepsa, letargia, albumín < 3 g/dL, G6PD deficiencia

tácii a v prípade rizika výmennej transfúzie (VT). **Aplikácia slnečného svetla (helioterapie) sa neodporúča!** Problematické je zaistenie bezpečnej aplikácie tak, aby sa predišlo prehriatiu alebo podchladeniu, dehydratácii, vystaveniu UV žiareniu ako aj omeškaniu pri zhodnotení závažnosti hyperbilirubinémie a nutnosti liečby (33, 36). **Fototerapia** znižuje koncentrácie bilirubínu. Pracuje na princípe svetelnej degradácie bilirubínu v koži na netoxické produkty,

ktoré sú vylučované z organizmu nezávisle od funkcie pečene. Svetelné žiarenie určitej vlnovej dĺžky pôsobí na nekonjugovaný bilirubín tak, že ho mení na vo vode rozpustnú formu, ktorá sa môže z organizmu vylúčiť močom.

## Indikácie a realizácia fototerapie

Fototerapia je základnou intervenciou, ktorá sa používa v prevencii a liečbe závažnej hyperbilirubinémie u asymptomatických novo-

**Graf 2.** Indikácie na exsanguinančnú transfúziu (voľne podľa AAP 2004)**Graf 3.** Predikcia závažnej neonatálnej hyperbilirubinémie podľa hladiny bilirubínu (voľne podľa Bhutani 1999, AAP 2004)

rodencov. V roku 2004 AAP vydala usmernenia na realizáciu fototerapie u novorodencov narodených  $\geq 35$ . týždni tehotenstva (graf 3). Tieto usmernenia boli prijaté vo viacerých krajinách vrátane Slovenskej republiky. Koncentrácia celkového bilirubínu v sére, pri ktorej sa odporúča intervencia, závisí od gestačného týždňa, veku a prítomnosti rizikových faktorov (asfyxia, acidóza, termálna instabilita, hemolytická choroba, sepsa, letargia, albumín < 3 g/dL, G6PD deficiencia). Fototerapia je kontraindikovaná pri porfýrii, aplikácii fotosenzitizujúcich liekov. Konjugovaná hyperbilirubinémia je rizikom pre vznik syndrómu „bronze baby“, avšak nie je kontraindikáciou fototerapie. V prípade sepsy je okrem fototerapie potrebná predovšetkým kauzálna liečba. **Účinnosť fototerapie** závi-

sí od povahy a charakteru zdroja svetla a jeho vlnovej dĺžky (najefektívnejšia 450 – 460 nm: modré 425 – 475 nm, biele 550 – 600 nm, modro-zelené 400 – 550 nm), od intenzity žiarenia (konvenčná fotoTh: 6 – 12  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , intenzívna fotoTh:  $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , potreba kontroly spektrálneho žiarenia lampy pomocou spektrometra), od vzdialenosti zdroja svetla a dieťaťa (< 50 cm a > 20 cm, para a kondenzácia vody v inkubátore znižujú absorpciu svetla), od povrchu tela, na ktorý svetlo pôsobí a od príčiny a závažnosti hyperbilirubinémie (8, 37). Pri Rh izoimunizácii, prítomnosti extravazátov a extrémnej nezrelosti (ELBW) je účinná **profylaktická fototerapia**. **Konvenčná fototerapia** je indikovaná, ak hodnoty TSB sú o 35 – 50  $\mu\text{mol}/\text{l}$  nižšie ako indikačné kritériá podľa AAP 2004. Konvenčná

fototerapia využíva intenzitu žiarenia 6 – 12  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , jej prínosom by malo byť zníženie TSB o 6 – 20 %/deň. Konvenčná fototerapia môže byť intermitentná, v jej priebehu sú prípustné pauzy na kŕmenie a pestovanie dieťaťa. **Intenzívna fototerapia** je indikovaná v prípade, ak po 6 hodinách aplikácie konvenčnej fototerapie nedochádza k poklesu koncentrácie TSB a ak hodnoty TSB podľa grafu AAP 2004 dosahujú pásmo pre fototerapiu podľa AAP 2004, alebo ak Bi ešte stúpa o > 8,5  $\mu\text{mol}/\text{l}/\text{h}$ . Pri intenzívnej fototerapii by mali byť koncentrácie TSB kontrolované o 6 h od jej začiatku. V priebehu intenzívnej fototerapie sa očakáva pokles bilirubínu o 17 – 35  $\mu\text{mol}/\text{l}$  za 4 – 6 h (38). Intenzita žiarenia je  $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , jej prínosom by malo byť zníženie TSB o 30 – 50 %/deň. Intenzívna fototerapia v prípade rizika výmennej transfúzie musí byť kontinuálna a jej účinok môže byť potencionovaný viacpočetnou kombinovanou fototerapiou (8, 39, 40). Fototerapia môže byť aplikovaná rôznymi spôsobmi. Základné rozdiely sú vo vlnovej dĺžke a type svetla. Medzi komerčne dostupné fototerapeutické systémy patria tie, ktoré poskytujú svetlo cez žiarivky (fluorescenčné trubice – emitujúce biele, modré, zelené, špeciálne modré svetlo), halogénové kremenné lampy, svetlo emitujúce diódy a fiber-optické deky alebo podložky. Výhodou bilibedu či biliblanketu je umožnenie fototerapie bez potreby inkubátora a bez krytia očí. Odbúrava sa tým separácia od matky. Vhodné je jeho použitie pri miernej a stredne závažnej hyperbilirubinémii, neodporúča sa však ich použitie pri závažnej hyperbilirubinémii a izoimunizácii (41).

**Technika fototerapie.** V priebehu fototerapie by mala byť oblasť pokrytá plienkou minimalizovaná. Oči musia byť chránené nepriehľadným krytím tak, aby nedošlo k prekrytiu nosa. Pri fluorescenčných trubiciach by dieťa malo byť umiestnené v otvorenej postieľke, je vhodnejšia než inkubátor (horná časť inkubátora zabraňuje efektívnemu prenosu svetla). Obloženie strany postieľky hliníkovou fóliou alebo bielym materiálom zvyšuje účinnosť fototerapie na exponovanú povrchovú plochu tela (42).

**Ukončenie fototerapie.** Fototerapia môže byť ukončená, ak hodnota celkového bilirubínu v sére klesne pod 200 – 250  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , alebo pod 40. percentil – predikčného grafu (graf 1), alebo pri poklese bilirubínu na hodnotu, ktorá je o 17 – 35  $\mu\text{mol}/\text{l}$  nižšia, ako je hodnota pri ktorej bola fototerapia indikovaná. U rizikových skupín (hemolytická choroba, gestácia < 37 t., ukončenie fotoTh vo veku < ako 72 h života) sú potrebné ďalšie kontroly TCB/TSB aj po ukončení fototerapie

(19, 43). Koncentrácia Bi by sa mala skontrolovať 12 – 24 h po ukončení fototerapie (30, 36). Hrozí totiž riziko tzv. „rebound“ fenoménu, t. j. zvýšenia bilirubínu o 17 – 34  $\mu\text{mol/l}$  alebo i viac.

**Vedľajšie účinky fototerapie.** Vedľajšie účinky fototerapie sú zvyčajne prechodné. Patria k nim zvýšenie transepidermálnych strát vody (môže mať za následok dehydratáciu), nestabilita teploty (hypotermia/hypertermia), zníženie kardiálneho výdaja ľavej komory a redistribúcia prietoku krvi, zvýšenie črevnej motility (hnačka), kožné eflorescencie (purpurózna bulózna erupcia, popáleniny, „bronze baby“, rash), hypokalciémia, zníženie koncentrácie riboflavínu, trombocytopenia, interferencia s dojčením a narušená väzba medzi matkou a dieťaťom. Fototerapia môže byť vnímaná rodičmi ako závažná intervencia, dôležité je ich upokojiť. Pri fototerapii je potrebné krytie očí na ochranu vyvíjajúcej sa sietnice. Na podklade animálnych štúdií 24-hodinová expozícia svetlu preukázala degeneráciu sietnice. Fototerapia má tiež foto-oxidačné účinky na vnútrožilovo aplikované lipidy, proteíny a lieky (napr. amfotericín B) (1). Domáca fototerapia sa neodporúča.

### Výmenná transfúzia

Výmenná transfúzia sa používa na odstránenie bilirubínu z krvného obehu, ak zlyhá intenzívna fototerapia alebo u detí s príznakmi BIND. Výmenná transfúzia pomáha odstraňovať senzibilizované erytrocyty, hemolyzujúce protilátky a bilirubín, ako aj korigovať anémiu. Indikačným kritériom na výmennú transfúziu je hodnota pupečníkového hemoglobínu (Hb) < 110 g/l a pupečníkového Bi > 75  $\mu\text{mol/l}$ , alebo hodnota Hb < 110 g/l a anémia sa prehľbuje napriek intenzívnej fototerapii, alebo hodnoty Hb 110 – 130 g/l a hodnota Bi stúpa > 8  $\mu\text{mol/l/h}$  napriek intenzívnej fototerapii, alebo vzostup TSB > 17  $\mu\text{mol/l/h}$  napriek intenzívnej fototerapii, alebo zlyhanie fototerapie – dosiahnutie exangvináčného pásma podľa AAP (graf 2), alebo prítomnosť klinických známkov akútnej bilirubinovej encefalopatie, alebo nutnosť korekcie anémie a kardiálneho zlyhania u hydroptického novorodenca s hemolytickou chorobou (1). Ako prídavný faktor pri určovaní potreby výmennej transfúzie môže byť použitý pomer bilirubín/albumín, nemal by však byť použitý samostatne, ale v kombinácii s koncentráciou sérového bilirubínu. U novorodencov s gestáciou  $\geq$  38 týždňov tehotenstva, je potrebné zvážiť výmennú transfúziu, ak pomer TSB (mg/dl)/albumínu (g/l) je > 8,0 alebo TSB ( $\mu\text{mol/l}$ )/albumín ( $\mu\text{mol/l}$ ) je > 0,94. U zdravých novorodencov s gestáciou

**Tabuľka 6.** Rozdiely medzi žltáčkou dojčených a. ikerom z materského mlieka

	ICTERUS DOJČENÝCH („včasný typ“)	ICTERUS z MM („neskorý typ“)
<b>Etiológia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ↓ Materského mlieka (MM):</li> <li>■ ↓ peristaltika → ↑ enterohepatálna cirkulácia (EHC)</li> <li>■ hemokoncentrácia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ↑ <math>\beta</math>-glukuronidáza v MM → ↑ EHC</li> <li>■ Inhibičný efekt: progesterón, NEMK</li> </ul>
<b>Začiatok</b>	2. – 4. deň	4. – 7. deň
<b>Vrchol koncentrácie Bi</b>	3. – 6. deň	5. – 14. (10. – 15.) deň
<b>Max. Bi (mmol/l)</b>	> 205	> 205 (340 – 500)
<b>Ustupovanie</b>	po 3. t.	9 t. – 3 m.
<b>Incidencia u zdravých donosených detí</b>	12 – 13 %	2 – 4 % (u dojčených 10 – 30 %)
<b>Prezentácia</b>	prvý týždeň života	neskôr (2. týždeň)
<b>Krímenie</b>	slabé	dobré pije
<b>Hmotnosť</b>	neprimeraný hmotnostný úbytok alebo slabý hmotnostný prírastok	normálny hmotnostný prírastok
<b>Močenie</b>	menej časté	časté
<b>Stolica</b>	menej častá smolka alebo prechodná stolica	často, žltá
<b>Obavy</b>	potenciálne vážny problém	benígny stav
<b>Terapia</b>	fototerapia (ak je indikovaná)	algoritmus Th
<b>Riešenie</b>	zlepšenie príjmu mlieka a exkrécie bilirubínu stolicou	spontánne v priebehu prvých 12 týždňov života
<b>Dojčenie</b>	podpora laktácie pokračovať v dojčení	pokračovať v dojčení neprerušit dojčenie

35 – 37 6/7 týždňov alebo u detí s gestáciou  $\geq$  38 týždňov s hodnotou TSB vo vysokorizikovej zóne alebo hemolytická choroba alebo G6PD deficienciou zvažujeme výmennú transfúziu, keď pomer TSB (mg/dl) / albumín (g/l) je > 7,2 alebo TSB ( $\mu\text{mol/l}$ )/albumín ( $\mu\text{mol/l}$ ) je > 0,84. U detí s gestáciou 35 – 37 6/7 týždňov a hodnotou TSB vo vysokorizikovej zóne alebo pri prítomnosti hemolytickej choroby alebo G6PD deficiencie zvažujeme výmennú transfúziu, keď pomer TSB (mg/dl)/albumín (g/l) je > 6,8 alebo TSB ( $\mu\text{mol/l}$ )/albumín ( $\mu\text{mol/l}$ ) je > 0,80 (2). Zavedením prevencie hemolytickej choroby v dôsledku Rh izoimunizácie a systémovým používaním usmernenia Americkej pediatickej akadémie v roku 2004 sa potreba výmenných transfúzií znížila.

**Technika výmennej transfúzie.** Cirkulujúci objem krvi zrelého novorodenca je 85 ml/kg, nezrelého 100 ml/kg. Za optimálne množstvo nahradenej krvi sa považuje tzv. dvojnásobný objem. Dvojnásobný objem (85 ml/kg x 2 pre zreých novorodencov, 100 ml/kg x 2 pre novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou) by mal odstrániť približne 75 – 90 % cirkulujúcich červených krviniek plodu, 50 % bilirubínu, 75 – 90 % protilátok (2). V dôsledku tkanivovej reekvilibrácie s rebound fenoménom dochádza po ukončení exangvinácie k vzostupu hodnôt bilirubínu na približne 60 % pôvodnej preexan-

gvináčnej hodnoty. Krv určená na výmennú transfúziu nesmie byť staršia ako 3 dni, mala by byť ožiarená, CMV negatívna, nariadená plná krv (Htk 0,45 – 0,50), pripravená z erytrocytov a čerstvej plazmy v CDP (citrát-fosfát-dextróza) konzervačnom roztoku. Pri Rh inkompatibilite by mala byť pripravená 0 Rh negatívna krv kompatibilná s krvou matky a dieťaťa, pri ABO inkompatibilite sa podáva 0 Rh negatívna krv alebo Rh kompatibilná s matkou a dieťaťom (zvyčajne erytrocyty 0, v AB plazme), ak nie je izoimunizácia, podáva sa krv zhodná s krvnou skupinou a Rh dieťaťa (1). Počas výmennej transfúzie a aj po jej ukončení sa odporúča priebežne pokračovať vo fototerapii s opakovanými kontrolami sérových koncentrácií bilirubínu v priebehu 2 hodín a následnou korekciou, úpravou intervencie podľa pásma na grafe. Citrát v CDP konzervačnom roztoku viaže ionizované kalcium a magnézium, preto sa odporúča sledovať ich sérové hodnoty. Pri hypokalciémii alebo pri zmenách na EKG je indikované podanie kalcia. Pokles magnézia zvyčajne nie je spojený s klinickými prejavmi (1, 44).

### Vedľajšie účinky výmennej transfúzie.

Riziko komplikácií a nežiaducich účinkov výmennej transfúzie vyplýva z používania krvných produktov a zo samotného postupu. Táto procedúra je stále vysokoriziková. K nežiaducim účinkom patrí metabolická dysbalancia v zmysle hypokalciémie, hypomagneziémie, hyperkalié-

mie (zvýšenie koncentrácie draslíka v darcovskej krvi), hypoglykémia (vyššie koncentrácie glukózy v citrátovej krvi spôsobia hyperinzulinizmus) a porúch ABR (metabolická acidóza, neskôr alkalóza). Ku kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom sa radia perforácia ciev, embolizácia (vzduchová, trombus), trombóza, vazospazmus, infarkt, arytmia (bradykardia), objemové preťaženie, zástava srdca. K ďalším potenciálnym komplikáciám patrí krvácanie (trombocytopenia, pokles zrážacích faktorov), hemolýza s následnou hemoglobínúriou. Významné je infekčné riziko (bakterémia, hepatitída, CMV, ...), ako aj imunologické reakcie (reakcia štetu voči hostiteľovi), či hypotermia, hypertermia a nekrotizujúca enterokolitída (NEC) (1).

### Farmakoterapia

Z farmakologických látok sa v súčasnosti na liečbu nekonjugovanej hyperbilirubinémie používajú iba **intravenózne imunoglobulíny (IVIG)**. V prítomnosti Rh, ABO, alebo inkompatibility v inej krvnej skupine, ktorá spôsobuje významnú novorodeneckú hyperbilirubinériu, bolo viacerými štúdiami preukázané, že IVIG znižuje potrebu výmennej transfúzie. Niekoľko systematických prehľadov a metaanalýz preukázalo, že deti, ktoré dostali IVIG v porovnaní s kontrolnou skupinou, mali nižší výskyt výmenných transfúzií (45). Následne publikované štúdie však uvádzajú, že použitie IVIG nezmenilo počet výmenných transfúzií (46, 47). Odvrátenie výmennej transfúzie znižuje riziko ktorejkoľvek z jej možných vedľajších účinkov. IVIG sa odporúča ako doplnok ku kombinovanej intenzívnej fototerapii, ak Bi stúpa napriek intenzívnej fototerapii o viac ako 8,5  $\mu\text{mol/l}$  za hodinu alebo ak je hodnota Bi 34 – 51  $\mu\text{mol/l}$  pod úrovňou dolnej hranice pásma pre výmennú transfúziu (2). Podľa pokynov AAP sa odporúča dávka 0,5 – 1 g/kg za 2 – 4 h s možnosťou opakovania za 12 h (2). Niektorí podávajú **albumín** pri hypoalbuminémii a pred i po výmennej transfúzii na prechodné zvýšenie väzobnej kapacity séra pre bilirubín (10 g/l albumínu viaže 150  $\mu\text{mol/l}$ ). Infúzia albumínu 1 až 4 hodiny pred exangviáčnou transfúziou môže zvýšiť množstvo bilirubínu, ktoré sa odstráni (38). K novším farmakoterapeutickým prostriedkom patria **metaloporfyríny** (znižujú produkciu bilirubínu kompetitívnou inhibíciou hemoxygenázy) a protoporfyríny (blokátory hemoxygenázy), ktorých použitie je však ešte stále experimentálne. Guideline NHS z roku 2010 **neodporúča** v terapii nekonjugovanej hyperbilirubinémie podávanie albumínu, barbiturátov (zvyšujú konjugáciu a exkréciu bilirubínu, ale

pozitívny význam je minimálny pre pomalý nástup účinku), živočíšneho uhlia, cholestyramínu, clofibrátu, d-penicilamínu, glycerínu, metaloporfyrínov, riboflavínu či homeopatiík (48).

### Ikterus dojčených vs. ikterus z materského mlieka

**Žltacka dojčených** je termín používaný na označenie zvýšených hodnôt bilirubínu počas prvých siedmich dní života. Vyskytuje sa u takmer 13 % dojčených detí. V porovnaní s novorodencami na umelej výžive, dojčení novorodenci majú 3 až 6-krát vyššiu pravdepodobnosť výskytu žltacky. Je spôsobená nízkym príjmom materského mlieka v dôsledku neefektívneho dojčenia, následkom čoho dochádza k nadmernému hmotnostnému úbytku alebo slabému hmotnostnému prírastku, oddialeniu pasáže mekonia a tým k zvýšenej enterohepatálnej cirkulácii bilirubínu (2, 49).

**Ikterus z materského mlieka** je definovaný ako žltacka pretrvávajúca > 14 dní u zrelých a > 21 dní u nezrelých novorodencov (1). Etiológia žltacky z materského mlieka nie je jednoznačná. Je to forma nehemolytickej, nekonjugovanej hyperbilirubinémie, ktorá by mala byť diagnostikovaná predovšetkým vylúčením inej etiológie u dobre prosperujúceho dieťaťa. Niektoré faktory prítomné v materskom mlieku môžu prispieť k zvýšeniu enterohepatálnej cirkulácie bilirubínu ( $\beta$ -glukuronidáza môže zohrávať úlohu v uvoľnení bilirubínu z väzby na kyselinu glukurónovú, a zvyšuje tak reabsorbciu bilirubínu). Z ďalších faktorov sú to inhibičný efekt metabolitov progesterónu a inhibičný efekt neesterifikovaných mastných kyselín s dlhým reťazcom na glukuronyltransferázu. Príčinou však môže byť i oneskorené osídlenie GIT črevnou flórou. Tento typ žltacky môže vzniknúť u tretiny zdravých novorodencov. Typickým príznakom je jeho prezentácia po 2 – 3 týždňoch života, pričom klinický stav dieťaťa nie je alterovaný, dieťa dobre pije, má normálny hmotnostný prírastok, močenie je dostatočné, stolica je žltá sfarbená. Ikterus z materského mlieka zvyčajne spontánne ustúpi v priebehu prvých 12 týždňov života. Hodnoty bilirubinémie môžu dosiahnuť > 250  $\mu\text{mol/l}$ . Predošlé grafy pre fototerapiu nie sú validné pre deti v tomto veku. Terapeutický algoritmus zohľadňuje klinický obraz, rast a vývoj dieťaťa, laboratórny nález, intervenciu a výživu. Ak sú hodnoty bilirubínu < 200  $\mu\text{mol/l}$ , odporúča sa pokračovať v dojčení. Pri hodnotách bilirubínu 200 – 350  $\mu\text{mol/l}$ , negatívnom klinickom náleze, negatívnom laboratórnom náleze (KO dif, Tr, Rt, KS, PAT, hepatálne testy) dieťa nevyžaduje inter-

venciu, odporúča sa pokračovať v dojčení. Ak hodnoty bilirubínu dosiahnu > 350  $\mu\text{mol/l}$ , klinický obraz je negatívny a rovnako i laboratórne markery (KO dif, Tr, Rt, KS, PAT, hepatálne testy), je indikovaná fototerapia, prípadne i zväzovanie prechodného prerušenia dojčenia (tabuľka 5). Komplexná klinická a laboratórna diagnostika je nevyhnutná pri prolongovanom iktere a pri novovzniknutej žltacke, ktorá sa objaví po 7. dni života. Rozdiely medzi žltackou dojčených a ikterom z materského mlieka prezentuje tabuľka 6.

### Záver

U väčšiny novorodencov je nekonjugovaná hyperbilirubinémia normálny prechodný jav. Zvyčajne je benígna, avšak môže byť príznakom i veľmi závažného až život ohrozujúceho stavu. Vysoké koncentrácie nekonjugovaného bilirubínu a jeho neurotoxicita môžu spôsobiť závažné celoživotné neurologické následky až smrť novorodenca. Dôležitý je fakt, že tomuto ochoreniu sa dá predchádzať. Štruktúrovaný a praktický prístup na identifikáciu pacientov a starostlivosť o nich môže prispieť k jeho prevencii, ako i k zníženiu chorobnosti a úmrtnosti. Najdôležitejším preventívnym krokom je zabezpečenie adekvátnej enterálnej výživy a následné ostrážité sledovanie novorodeneckej žltacky, ktoré zahŕňa identifikáciu detí s rizikom pre ťažkú hyperbilirubinériu a zabezpečenie jej monitorovania aj po prepustení do domáceho prostredia. U všetkých novorodencov s ikterom by mali byť pravidelne monitorované hodnoty transkutáneho bilirubínu event. aj sérového bilirubínu. Ich výsledky by mali byť nanášané do nomogramov podľa veku dieťaťa, ktoré boli vydané AAP (American Academy of Pediatrics v roku 2004). Jednotlivé rizikové zóny a výsledné hodnoty TCB a TSB môžu viesť k načasovaniu ďalšieho sledovania. Ďalšie nomogramy, ktoré zohľadňujú vek, rizikové faktory a koncentráciu sérového bilirubínu môžu poskytnúť návod na to, kedy začať fototerapiu, event. indikovať výmennú transfúziu. Ak dieťa vyžaduje fototerapiu alebo koncentrácie bilirubínu rýchlo stúpajú, sú indikované ďalšie vyšetrenia. Riziko mortality a ireverzibilného poškodenia mozgu u zdravých novorodencov so žltackou je jednoznačným dôvodom na propagáciu edukácie zdravotníckych pracovníkov, lekárov prvého kontaktu a rodiny.

### Literatúra

1. Stark AM, Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia. In: *Cloherly and Stark's Manual of Neonatal Care*. 8<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2017:335–352.
2. Wong RJ, Bhutani VK. Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. *UpToDate*. 2016.

http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-etiology-of-unconjugated-hyperbilirubinemia-in-the-newborn

3. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, et al. Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Screening Group. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*. 2013;162(3):477–482.
4. Chou RH, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*. 2003; 112:1264–1273.
5. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006;175(6):587–590.
6. Straňák Z. Hyperbilirubinémie nekonjugovaná. In: Straňák Z, Janota J. *Neonatologie*. 2. přepracovaná a rozšířená vydání. Mladá fronta; 2015:177–184.
7. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2011;128(4):e925–e931.
8. Wang X, Chowdhury JR, et al. Bilirubin metabolism: Applied physiology Current. *Paediatrics*. 2006;16:70–74.
9. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *NEJM*. 2001; 344(8):581–290.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297–316.
11. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009;29(9):612–617.
12. Lantzy A. Neonatal Hyperbilirubinemia (Jaundice in Neonates). [http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/metabolic\\_electrolyte\\_and\\_toxic\\_disorders\\_in\\_neonates/neonatal\\_hyperbilirubinemia.html](http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/metabolic_electrolyte_and_toxic_disorders_in_neonates/neonatal_hyperbilirubinemia.html)
13. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in jaundiced newborn. *AJDC*. 1969;118: 454–458.
14. Keren R, Bhutani VK, Luan X, et al. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):415–421.
15. Keren R, Luan X, Friedman S, et al. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):e170–e179.
16. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near term infant. *Clin Perinatol*. 1998;25:555–574.
17. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009;29(9):612–617.
18. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114(1):e130–e153.
19. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2006;Apr;117(4):1169–1173.
20. Barrington KJ, Sankaran K. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee Abridged version: *Paediatr Child Health*. 2007;12(Suppl B):1B–12B.
21. Maťašová K. Spolahlivosť neinvazívneho merania koncentrácie bilirubínu. *Česko-slovenská pediatria*. 2005;60:11:599–605.
22. Stillova L, Matasova K, Zibolen M, et al. Transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. *Indian Pediatr*. 2009;46(5):405–408.
23. Maisels MJ. Noninvasive Measurements of Bilirubin. *Pediatrics*. 2012;129(4):779–781.
24. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*. 2006; Apr;117(4):1174–1183.
25. Maisels MJ, Coffey MP, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in newborns <35 weeks' gestation. *J Perinatol*. 2015;35:739.
26. Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, et al. Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry. *J Pediatr*. 2016;168–177.
27. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *Journal of Perinatology*. 2012;32:660–664.
28. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103(1):6–14.
29. Flannigan ChA. Practical guide managing paediatric problems on the postnatal wards. *CRC Press*. 2011, p.128.
30. Maisels MJ, McDonagh AD. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med*. 2008;358:920–928.
31. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godo A. Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr*. 2001;90:166–170.
32. Stevenson DK, Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia in preterm neonates. Clinics review articles. *Clinics in perinatology*. 2016;43(2):393p.
33. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #3: hospital guidelines for the use of supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate, revised 2009. *Breastfeed Med*. 2009 Sep;4(3):175–82. <http://www.bfmed.org/Media/Files/Protocols/Protocol%2022%20Jaundice.pdf>
34. Nicoll A, Ginsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr*. 1982;71(5):759–761.
35. Simmons S. Hyperbilirubinemia in Neonates: Prevention, Early Identification, and Treatment. *Advances in Neonatal Care*. 2011;11: S22–S27.
36. Hansen TW. Neonatal Jaundice. In *Evidence-based handbook of Neonatology*. World Scientific Publishing Co Pte Ltd. 2011: 339–373.
37. Stokowski LA. Fundamentals of Phototherapy for Neonatal Jaundice. *Advances in Neonatal Care*. 2011;11(5):S10–S21.
38. Bryon JL, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Pediatrics in review*. 2011;32:341–349.
39. Hansen TW, Rosenkrantz T. Neonatal Jaundice Treatment & Management. Medscape, jun 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/974786-treatment>
40. Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. Evidence-based child health: a cochrane review journal. *Evid.-Based Child Health*. 2013;8:1:204–249.
41. Bhutani V. and the committee on fetus and newborn. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2011;128(4):1046–1052.
42. Eggert P, Stick C, Schröder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr*. 1984;142(1):58–61.
43. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):31.
44. Rennie JM, Seghal A, et al. Range of UK practice regarding thresholds for phototherapy and exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94:F323–F327.
45. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F6.
46. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011;127(4):680.
47. Santos MC, SáC, Gomes SC Jr, et al. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion*. 2013;53(4):777–782.
48. Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. Care of the Jaundiced neonate. *McGrawHill Medical*. 2012, 285p.
49. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *Am Fam Physician*. 2002;15;65(4):599–607.

---

**MUDr. Klaudia Demová, PhD.**  
 Neonatologická klinika,  
 FNŠP Nové Zámky  
 Slovenská 11, 940 34 Nové Zámky  
 demodia@hotmail.com

---