

Врз основа на член 114-а од Законот за здравствената заштита ("Службен весник на Република Македонија", бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09 и 88/10), министерот за здравство донесе

Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталната жолтица

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталната жолтица.

Член 2

Начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на Третманот на неонаталната жолтица е даден во Прилог 1, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

За секој поединечен случај, по сопствена оценка, докторот може да отстапи од одредбите на ова упатство во секоја фаза од третманот на пациентот, со соодветно образложение за потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот.

Потребата за отстапување и оценката од став 1 на овој член од страна на докторот соодветно се документира во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“, а ќе се применува две години од денот на неговото влегување во сила.

МИНИСТЕР
д-р Бујар ОСМАНИ

Третман на неонаталната жолтица

ВОВЕД

Сите новородени развиваат зголемено ниво на серумски билирубин (СБр), од различен степен, во текот на првата недела од животот. Тоа е резултат на зголемена продукција (зголемен распад на еритроцитите), намалено отстранување (транзиторна инсуфициенција на ензимите на црниот дроб), и зголемена реапсорпција (ентерохепатична циркулација)

Од која е да е причина, кога детето ќе пројави жолтица, најчестата дилема е дали и кога да се третира (на кое ниво на серумски билирубин). Одлуката зависи од следните фактори: дали детето е доносено или недоносено (недоносено пред полна 37-ма г.н.), добро или болно и дали постојат или не крвни фактори кои ја поддржуваат хипербилирубинемијата. Дobar материјал се следните студии.^{2,3,4,5}

ЗАЧЕСТЕНОСТ И РИЗИК ФАКТОРИ

Сите новородени имаат транзиторно зголемено ниво на СБр, но само кај 50% од нив жолтицата е видлива. Кај жолтата раса овој процент е поголем.

Клинички е корисно да се класифицираат жолтиците според времето кога детето станува видливо жолто:

1. РАНА жолтица (денови од раѓање: 1-2) = не е честа
 - *Хемолитичка жолтица (Rh сензибилизација, АВО или други)
2. НОРМАЛНА/физиолошка жолтица (денови од раѓање: од 3-10) = многу честа
 - некомплицувана
 - компликувана
3. ДОЦНА (денови од раѓање: 14+)
 - Жолтица на доени деца (мајчино млеко)
 - Конјугирана жолтица – поретко
 - Вроден наследен дефицит на глукоронил-трансферазни ензими - многу ретко

ФАКТОРИ кои можат да ја влошат физиолошката жолтица:

- недоносеност
- присуство на подливи по кожата
- кефалхематом
- полицитемија
- задоцнета (касна) пасажа на мекониум
- доење (мајчино млеко)
- припадност на одредена етничка група (жолта раса)

ПОСЛЕДИЦИ

Изразена жолтица

Дефиницијата на изразената (интензивна) жолтица зависи од клиничките фактори:

1. Некомпликувана кај доносени деца $> 450 \mu\text{mol/L}$
2. Деца со хемолитичка жолтица - *види Протокол за хемолитички жолтици!*
3. Недоносени деца – зависно од нивната гестациска возраст (види подолу!)

***Kernicterus (билирубинска енцефалопатија).** Овој клинички синдром вклучува хипертонус кој прогредира до опистотонус, конвулзии и може да води до летален исход. На аутопсија, кај овие деца се детектира депониран билирубин во базалните ганглии.

*Доцни секвели на Kernicterus кои вклучуваат сензонеурални нарушувања особено на слухот и церебрална парализа, често проследена со атаксија и хореоатетоза.

Кога детето ќе развие интензивна жолтица, ризикот за прогредирање кон керниктерус се зголемува при постоење на:

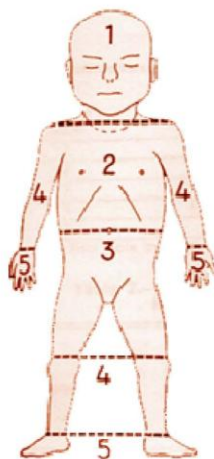
- ацидоза
- употреба на медикаменти кои можат да го заменат билирубинот од врската со албумините (пр.сулфонамиди и слични лекови)
- хипоалбуминемија

Доцните ефекти од средно-изразената жолтица кај екстремно недоносени новородени не се познати. Иако општо е прифатено дека тие се со поголем ризик од доносените деца за исто ниво на СБр.

ИСПИТУВАЊА

1. КЛИНИЧКА ЕВАЛУАЦИЈА

Крамерово правило (6)



Степенот на жолтица може да се следи клинички со опсервација на кожата и тоа во краниокаудална насока на проширување. Крамер посочил дека жолтицата почнува на главата и лицето, а потоа се шири кон долните екстремитети и стапалата што корелира со порастот на СБр. Тоа е корисно кога треба да се одлучи дали кај детето треба да се мери СБр. Крамер го поделил телото на детето на 5 зони, со следната корелација на СБр, во зависност од зоната на манифестна жолтица:

Зона	1	2	3	4	5
СБр ($\mu\text{mol/L}$)	100	150	200	250	> 250

2. ТРАНСКУТАНА БИЛИРУБИНОМЕТРИЈА

Од јануари 2006 година, транскутаната билирубинометрија е прифатена како начин за примарен скрининг на жолтицата кај доношените, добри деца. Упатствата на самиот билирубинометар препорачуваат кај кои вредности е индицирано одредување на СБр. Со овој метод, потребата од земање крв кај новородените е намалена за 50%.

Билирубинометрите не дале задоволително валидни резултати за недоносените новородени и затоа кај нив се препорачува одредување на СБр во крвта.

3. ТОТАЛЕН СБр (серумски билирубин)

Одредувањето на СБр претставува “златен стандард” во донесување на одлука за интервенција. “Слободниот” билирубин може да се измери, но тоа е технички тешко и изводливо е само во истражувачки центри. За жал, не се знае кое ниво на СБр е безбедно за даденото дете. Појава на керниктерус кај доносени деца кои имале некомплицувана форма на физиолошка жолтица е екстремно ретка.

Во случај на недоносено дете, потребно е поголемо внимание. Уште еднаш треба да се истакне дека не е утврдено кое ниво на СБр е безбедно, но постојат докази од материјалите пост-мортем дека овие деца се со поголем ризик за керниктерус и на пониски вредности на СБр.

3. ДРУГИ ИСПИТУВАЊА

Примената на други испитувања зависи од времето на појавување на жолтицата и клиничката манифестација:

1. Рана појава (ден 1/2)

- Крвна група + директен Coombs, за да се исклучи хемолитичка жолтица;
- Комплетна крвна слика и евентуална размаска за постоење на сфероцитоза.

2. Нормална појава (ден 3-8)

- G6PD скрининг (важен е машкиот пол и одредена етничка група);
- Скрининг за сепса е индицирано;
- Галактоземија-направете скрининг;
- Комплетна крвна слика и евентуална размаска - може да потврди сфероцитоза или септични промени.

3. Доцна појава (2-4 недела)

- Конјугиран СБр - ако е зголемен, можно е постоење на хепатална болест (*види Протокол за конјугирана жолтица*);
- Комплетна крвна слика и евентуално размаска - може да потврди септични промени;
- Тиреоидни функционални тестови: високо ниво на TSH и низок T4 = суспектна хипотиреоза, а во случај на низок TSH и низок T4 = суспектен хипопитуитаризам.

Повеќето болници имаат свои шематски прикази (дијаграми) кои го дефинираат нивото на СБр кога почнуваат со фототерапија или ексангвинотрансфузија, во зависност од гестацијата и/или етиологијата. Ниту еден шематски приказ не е широко прифатен како единствено “исправен”, и во практиката постојат големи варијации. Американската Академија на Педијатри (ААП) неодамна објави упатства (протокол) за третманот на жолтицата, но само за здрави доносени деца⁷. Во отсуство на поширок консензус, ги развивме следните дијаграми базирани на достапните релевантни докази.

ИНТЕРВЕНЦИИ

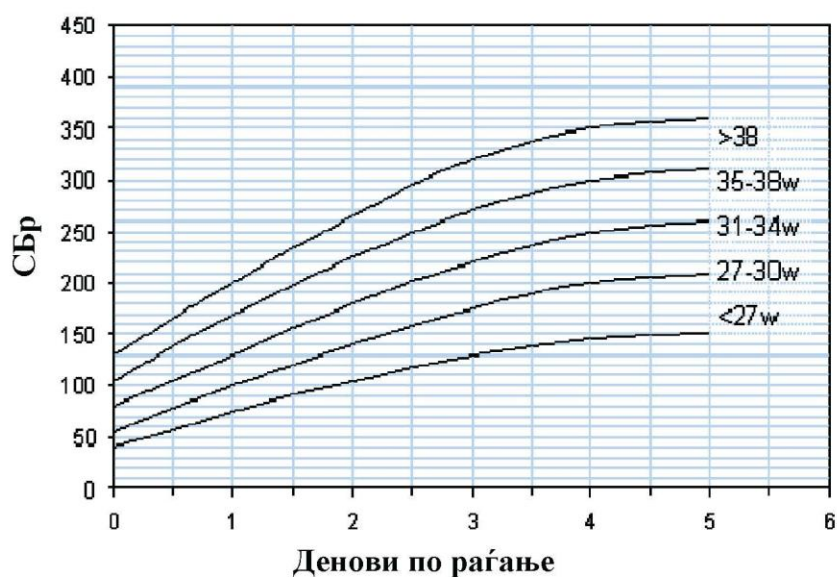
Доколку со претходно наведените и направени испитувања се открие постоење на друг проблем, се разбира дека треба да се примени соодветен третман.

Жолтицата се третира на следниот начин:

1. ФОТОТЕРАПИЈА

Фототерапијата се покажала во голема мултицентрична рандомизирана контролирана студија (РКС) дека е ефикасен и безбеден метод за намалување на нивото на СБр.⁸ Наредниот дијаграм (шематски приказ) ги покажува вредностите на СБр, во корелација со деновите на старост и гестацијата, кога се препорачува фототерапија кај здрави новородени со неkomplикувана жолтица.

Сепак, кај деца со било која гестација, потребно е фототерапијата да се започне на пониски вредности доколку постојат дополнителни фактори на зголемен ризик: механичка вентилација (понижок рН), ниски албумини, медикаменти кои можат да го нарушат врзувањето на билирубинот, подливи и/или кефалхематоми и сепса. ААП протоколот⁷ укажува на неколку фактори на ризик за децата над 35-тата гестациска недела и за доносените деца, но не и за недоносените деца родени < 35 г.н. Заради тоа, одлуката за започнување на фототерапија се донесува за секое дете поединечно земајќи ги предвид индивидуалните околности.



Сумирано за здрави доносени новородени:

Денови по раѓање	1	2	3	4	5
СБр	200	260	320	350	360

Забелешка: За постигнување на побрз ефект кај деца со повисоки вредности на СБр, корисна е употреба на “двојна светлина“ на пример: били-бед или били-кебе оддолу и една или две ламби одгоре.

2. ИМУНОГЛОБУЛИНИ (Ig)

Интравенски администрирани имуноглобулини во комбинација со фототерапија, компарирано само со фототерапија, во рандомизирани контролирани студии (РКС) покажало дека значително го намалуваат високото ниво на СБр и потребата од ексангвинотрансфузија (ЕТР) кја децата со изоимунa хемолитичка жолтица.¹⁰

3. ЕКСАНГВИНОТРАНСФУЗИЈА (ЕТР)

За деталите околу процедурата на изведување, видете во медицинските и сестрински протоколи.

Со оваа интервенција се отстранува билирубинот, се отстрануваат антителата кои прават хемолиза и се корегира анемијата. Не е вообичаено да има потреба од ЕТР во случаи каде нема RH-сензибилизација или G6PD. Екстремно недоносените новородени повремено имаат потреба од итна ЕТР кога имаат високи вредности на СБр, поради фактот дека за овие деца не се дефинирани “безбедни” вредности. Истовремено, овие новороденчиња се многу рецептивни и со добар одговор на фототерапија.

ИНДИКАЦИИ ЗА ЕТР:

1. ХЕМОЛИТИЧКА ЖОЛТИЦА

За RH сензибилизација и други хемолитички сосотоби,видетеб во посебениот протокол за хемолитички жолтици.

2. НеХЕМОЛИТИЧКА ЖОЛТИЦА

Во случај на доносени или близу до термин родени деца постари од 4 дена, ААП протоколот сугерира ЕТР за деца со низок ризик (428 $\mu\text{mol/L}$), среден ризик (376 $\mu\text{mol/L}$) и висок ризик (325 $\mu\text{mol/L}$).⁷ Но, со овој протокол не се опфатени децата <35 г.н., и тие треба индивидуално да се проценуваат. Следните вредности се сугерирани како индикација за ЕТР, а при постоење на ризик фактори треба да се оди на пониско ниво.

Гестациска старост (недели)	СБр ($\mu\text{mol/L}$)
< 27	250
28-32	300
33-37	380
> 37	450

ЗАБЕЛЕШКА: Зголемената ацидоза доведува до зголемување на ризикот за депонирање на билирубинот во мозокот. Доколку во анализата на гасовите во крвта е присутна ацидоза, се советуваат соодветна вентилација и бикарбонати.

4. Tin MESOPORPHORIN

Оваа супстанца ја инхибира хемоглобин-оксидазата и со тоа ја намалува продукцијата на билирубин. Иако оваа супстанција ветуваше напредок во терапијата, сепак нема доволно квалитетни студии за нејзината ефикасност. Беше предмет и на Cochrane Review,¹² каде беше заклучено дека нејзината употреба во клиничката практика сè уште не е потврдена.

5. ДРУГИ ИНТЕРВЕНЦИИ

Иако тие се биолошки употребливи, сепак не се широко употребувани. Можеби единствено употребата на Фенобарбитон е почеста и тоа кај случаи на потешка конјугирана жолтица. Останатите ретко се употребуваат во клиничката практика.

- Подобрување на функцијата на црниот дроб: Phenobarbiton (ги индуцира ензимите);
- Редукција на ентеро-хепатичната циркулација: Агар, активен јаглен и др. (го секвестираат билирубинот во цревата);
- Прекинување на доењето: Иако постојат некои податоци од одредени студии дека доењето е поврзано со рана поинтензивна хипербилирубинемија, сепак нема докази дека прекиноот на доењето е ефикасно во намалување на СБр. Ваквата пракса би довела до нарушување на процесот на лактација, а воедно и до намалување на самовербата на родилката во процесот на успешно доење.¹¹

ЖОЛТИЦА ОД МАЈЧИНО МЛЕКО

Овој тип на жолтица не се јавува често, достигнува максимум во 2-та и 3-та недела од животот на детето, а може да се одржува со умерено високи вредности на СБр уште 3-4 недели пред да почне бавно да се намалува. Се дијагностицира по пат на исклучување. Кај инаку здраво новородено дете се смета за бенигна состојба. Доколу се прекине со доењето, СБр вообичаено се намалува, но овој метод не е индициран. Потенцијалната штета која ќе се направи со прекинување на доењето, ја надминува користа од намалување на

жолтицата. Етиологијата е непозната, но постојат некои податоци за две теории, една за хормонскиот фактор во мајчиното млеко кој делува на хепаталниот метаболизам, а вториот дека ензимот липаза ја олеснува интестиналната апсорпција на билирубинот.

КЛУЧНИ ТОЧКИ

Клучни точки	Ниво на докази
Фототерапијата е безбеден, ефективен метод за намалување на СБр и ја намалува потребата од ЕТР.	★★★★ ⁸
Нивото на СБр за започнување на фототерапијата се базира на следењето на детето.	★