

# SVORIO PRARADIMAS IR SMEGENINĖ GELTA KŪDIKIUOSE

**Audrius V. Plioplys MD FRCP**

Laboratoire de Neurobiologie Hopital de l'Enfant-Jesus  
Quebec, Canada



*Audrius V. Plioplys, M.D. FRCP*

Duomenys šitame straipsnyje buvo pristatyti Northwestern Pediatric Society susirinkime, 1981 m. rugsėjo mėn. 25 d., Minneapolis mieste. Paskaita laimėjo pirmąją premiją už geriausiai atliktus tyrinėjimus. Duomenys taip pat buvo dalinai pateikti IV Mokslo ir Kūrybos Simpoziume Čikagoje.

Smegeninė gelta yra svarbi neurologinė liga su žiauriomis pasekmėmis: atetoze, akių žvalgės nenormalumais, paralyžiumi, apykurčiu ir protiniu sulengvėjimu<sup>1</sup>. Praeityje smegeninė gelta buvo dažnai pasitaikanti liga naujagimiuose su hemolitinine liga dėl Rh faktoriaus nesuserinimo<sup>2</sup>. Kai atsirado naujagimių kraujo perpylimo gydymo priemonės ir motinos Rh faktoriaus profilaktika, ši liga žymiai sumažėjo. Netolimoje praeityje išaiškėjo, kad smegeninė gelta gali pasitaikyti net su žemais bilirubino lygiais, ypač mažuose, sergančiuose, per anksti užgimusiuose naujagimiuose.<sup>3-5</sup>

Šiuose naujagimiuose smegenų pageltonavimas pasitaiko tose pačiose anatomicinėse vietose kaip tuose kūdikiuose su Rh hemolitinine liga<sup>6</sup>. Keletas autorių yra studijavę klinikinius, pataloginius ir laboratorinius duomenis, įskaitant bilirubino koncentracijos lygius, šiuose kūdikiuose ir nėra atradę aiškių duomenų, kurie išaiškintų šios ligos išsivystymą. Vienoje studijoje bakteriniai užkrėtimai buvo įrodyti kaip viena priežasčių, kuri padeda šios ligos išsivystimui kūdikiuose virš 2,200 g. svorio<sup>9</sup>. Ryšys tarp laisvo bilirubino koncentracijos ir smegeninės geltos yra kontroversinis klausimas, bet rodos, kad taip gali būti.<sup>10-11</sup> Norėdamas atrasti, kokios priežastys yra svarbios smegenų geltos išsivystimui, autorius suorganizavo šį tyrinėjimą. Palyginimas vyko tarp tų kūdikių, kurie mirė turėdami skrodime atrastą smegeninę geltą, ir tų, kurie geltos neturėjo.

## Metodai

Visų naujagimių, kurie mirė tarp 1974 m. sausio mėn. 1 d. ir 1980 m. gruodžio mėn. 31 d., skrodimų duomenys buvo studijuoti. Visi pacientai buvo intensyviame naujagimių skyriuje Panelės Marijos

ligoninėje, kuri susijusi su Mayo klinika, Rochester, Minnesotoje. Šiame laikotarpyje buvo atlikta 211 pilnų skrodimų naujagimiuose, nesenesniuose kaip 25 dienų amžiaus. Per šiuos 7 metus 1,791 naujagimiai buvo priimti į naujagimių intensyvių ligų skyrių ir buvo 233 mirčių. Iš neuropatologinių duomenų, iš šių 211 kūdikių 26-iuose buvo atrasta smegeninė gelta. Visuose atvejuose smegenys buvo fiksuoti 10% formaline ir pjaustyti tarp 7 ir 10 dienų vėliau. Pageltonavusios vietos buvo sužymėtos, nuotraukos ir mikroskopinės skaidrės padarytos atrinktais atvejais. Kriterijus, nustatytas pagal Haymaker ir kt.,<sup>12</sup> kuris buvo panaudotas atpažinti smegeninę geltą, buvo ryškus smegenų pageltonavimas.

Palyginamoji kontrolinė grupė kūdikių buvo retrospektyviniai atrinkta iš tų kūdikių, kuriuose nebuvo rasta smegeninė gelta. Abi grupės, tų su gelta ir tų be geltos, buvo suderintos pagal nėštumo tąsą, gyvenimo amžių ir gimimo metus. Buvo būtina atrinkti duomenis pagal gyvenimo amžių, nes buvo didelis neatitikimas mirtingumo tarp kūdikių su gelta ir be geltos. Tikrai 1 iš 26 su smegenine gelta mirė pirmą gyvenimo dieną, o 101 iš 185 be geltos mirė pirmą dieną.

Cheminiai apibrėžimai ir nustatymai buvo atlikti biocheminėje laboratorijoje Mayo Klinikų patalpose. Bilirubino lygiai buvo nustatyti naudojant modifikuotą Evelyn Malloy metodą. Kraujo serumo natrio lygiai buvo nustatyti naudojant ugnies fotometrą, ir cukraus lygiai — naudojant Beckman cukraus analizatorių. Deguonies, angliarūgščių bei rūgšties lygiai arteriniame kraujyje buvo apskaičiuoti naudojant „International Laboratories Model 813“ kraujo deguonies analizatorių. Kraujo raudonųjų ląstelių koncentracijos lygiai

buvo nustatyti naudojant ir Coulter analizatorių ir centrifugaciją.

Visi rezultatai buvo detalai išanalizuoti, ir naudingi klinikiniai bei laboratoriniai duomenys suvesti. Iš surinktų kraujo deguonies, angliarūgščių ir rūgščių apskaičiavimų aukščiausi bei žemiausi rezultatai buvo panaudoti kaip indikatoriai deguonies trūkios ir acidozės. Studento T, chiketurkampio ir logistinės regresijos egzaminai buvo pavartoti statistiniams tyrinėjimams.

## Rezultatai

Šios studijos laikotarpiu metinis smegenų geltos atsitiktinumas nesikeitė — buvo 11% iš visų skrodimų.

Palyginus abi šios studijos grupes, nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo motinos amžiuje ( $23.4 \pm 5.9$  metai be geltos grupėje ir  $25.2 \pm 6.5$  metai su gelta), skaičiuje praėjusių nėštumų, skaičiuje dvynukų, ar per anksti trūkusio amniotinio maišo (24 valandas ar daugiau prieš gimdymą). Taip pat nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo tarp motinos ligų bendrai ir išskirtinai cukraligės, inkstų ar pūslės uždegimų, eklampsijos ar priešeklampsijos.

Gimimo svoris, nėštumo tąsa, Agpar skaičiai pirmoje ir penktoje minutėse abiejose grupėse statistiniai nesiskyrė (tai buvo:  $1,625 \pm 632 / 1,660 \pm 940$  G.;  $31.5 \pm 4.0 / 31.5 \pm 4.3$  savaitės;  $5.2 \pm 2.3 / 4.2 \pm 2.6$ ;  $6.8 \pm 2.1 / 6.2 \pm 2.6$ ; atitinkamai smegenų geltos grupėje — kontrolinėje grupėje). Taip pat nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo keblintuose metuose kūdikiai gimė.

Kūdikiuose, kurie apsirgo smegenine gelta, gyvenimo amžius buvo tarp 1 ir 23 dienų (vidurkis 7.1). Kadangi kontrolinė grupė buvo atrinkta pagal gyvenimo amžių, čia nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo.

Smegenų geltos grupėje 19 iš 26 (73%) buvo berniukai, o kontrolinėje grupėje 12 iš 26 (46%) buvo berniukai. Šis skirtumas yra statistiniai reikšmingas ( $P < 0.05$ ).

Klinikiniai faktoriai po gimimo yra apibūdinti pirmoje lentelėje. Nėra statistiniai reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių visuose faktoriuose, išskyrus vieną — svorio praradimą.

Smegenų geltos kūdikiuose su bakterijų apkrėtimu penkiais atvejais atsakingos bakterijos buvo gram-negatyvios bacilos (keturiuose — escherichia coli ir penktame — viena neatpažinta bacila; bakterijos buvo atrastos kraujyje keturiuose atvejuose ir cerebrospinalio skystyje — penktame), du kartus — B grupės beta-hemolitinis streptococcus (viename atrastas kraujyje ir kitame — plaučių

Pirma Lentelė  
KLINIKINIAI DUOMENYS

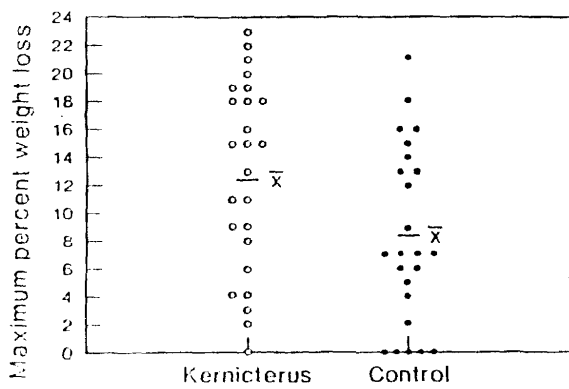
	GRUPES		
	Geltos	Kontrolinė	P
Procentas prarasto svorio	12.8±6.8 (25)	8.3±6.4 (24)	0.011
Diena maksimalinio svorio praradimo	5.4±3.3 (24)	4.2±2.4 (19)	BR
Žemiausia temperatūra (°C)	36±0.5	36±0.5 (25)	BR
Vartojimas 30% O <sub>2</sub> 24 valandų ar daugiau	21	23	BR
Vartojimas ventilacijos asistencijos aparato	22	25	BR
Naujagimių kvėpavimo liga (respiratory distress syndrome)	21	21	BR
Plaučių sugriuvimas	12	13	BR
Kraujo išsiliejimas ant smegenų	18	17	BR
Epileptiniai priepuoliai	18	15	BR
Meningitas	3	1	BR
Kraujo išsiliejimas kūne ar odoje	23	21	BR
Bakterinis apkrėtimas	8	5	BR
Hemolitinė liga	1	1	BR

Išskyrus tai, kur pažymėta skliausteliuose, skaičius kūdikių kiekvienoje grupėje buvo 26. Duomenys yra surašyti ± vidurkio standartinė klaida. BR reiškia, kad yra be statistinės reikšmės.

kvėpavimo vamzdyje) ir vieną kartą — staphilococcus epidermidis peritonealiniame skystyje. Kontrolinėje grupėje kūdikių be geltos su bakterijų apkrėtimu, atsakingos bakterijos du kartus buvo B grupės beta-hemolitinis streptococcus (viename atrastas kraujyje, kitame — cerebrospinalio skystyje) ir po vieną kartą: staphilococcus aureus (kraujyje), escherichia coli (kraujyje) ir pseudomonas aeruginosa (plaučių kvėpavimo vamzdyje).

Vienas kūdikis su smegenine gelta sirgo hemolitinė liga nuo išsėtinos, intragyslinės koagulacijos, ir vienas kontrolinėje grupėje su Rh nesuderinimu.

Vienas statistiniai reikšmingas skirtumas tarp abiejų grupių buvo maksimalinis svorio praradimas (išreikštas procentais, palyginus žemiausią kūdikio pasiektą svorį su gimimo svoriu;  $P = 0.022$  naudojant Student t egzaminą; o  $P = 0.011$  naudojant poruotą t egzaminą). Tiems kūdikiams, kurie svorio neprarado, buvo paskirtas svorio praradimo procentas — nulis. Procentinis svorio praradimas smegenų geltos grupėje buvo tarp 0 ir 23% (vidurkis  $12.8 \pm 6.8$ ), o kontrolinėje grupėje — tarp 0 ir 21% (vidurkis  $8.3 \pm 6.4$ ). Šie duomenys yra atvaizduoti pirmoje iliustracijoje. Nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo procentiniame svorio praradime per šios studijos laikotarpio metus. Kūdikiuose, kuriuose gimimo svoris buvo mažiau kaip 2,500 g.,



nebuvo koreliacijos tarp gimimo svorio ir procentinio svorio praradimo.

Tie keturi kūdikiai, kurių gimimo svoris buvo daugiau kaip 2,500 g. turėjo mažesnį procentinį svorio praradimą.

Skysčiai, kurie buvo vartojami intragyvuliniam ir per burną pateikimui vaistų ir maisto, nesiskyrė tarp abiejų grupių. Taip pat nesiskyrė vaistai, kuriais buvo gydomi abiejų grupių kūdikiai.

Antroje lentelėje yra išdėstyti abiejų grupių laboratoriniai radiniai. Žemas kraujo cukrus buvo apibrėžtas kaip cukraus lygis žemiau 30mg—dl, ir aukštas kraujo serumo sodiumas — virš 150 meq—l. Nei viename iš šių laboratorinių tyrinėjimų nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo tarp abiejų

Antra Lentelė  
LABORATORINIAI DUOMENYS

	GRUPĖS		P
	Geltos	Kontrolinė	
Bilirubino lygis (mg/dl)			
Aukščiausias pasiektas	10.46±3.47 (25)	9.52±4.05 (24)	BR
24 valandų amžiaus	6.14±1.62 (21)	5.44±2.44 (21)	BR
pH (acidozė)			
Žemiausias	7.03±0.12 (26)	7.04±0.12 (26)	BR
Aukščiausias	7.44±0.12 (26)	7.48±0.11 (26)	BR
PO <sub>2</sub> (deguonis mm gyvsidabrio)			
Žemiausias	31.0±11.3 (26)	30.6±8.9 (26)	BR
Aukščiausias	211±83 (26)	197±82 (26)	BR
PCO <sub>2</sub> (angliarūgštis mm gyvsidabrio)			
Žemiausias	25.6±7.9 (26)	24.8±6.3 (26)	BR
Aukščiausias	72.7±14.4 (26)	76.4±9.1 (26)	BR
Kraujo raudonųjų ląstelių koncentracija			
Žemiausia	30.3±7.4 (23)	29.3±8.2 (25)	BR
Aukščiausia	48.7±6.3 (26)	51.0±9.7 (25)	BR
Žemas kraujo cukrus	4 (26)	5 (26)	BR
Aukštas kraujo sodiumas	5 (26)	8 (26)	BR

Numeris skliausteliuose pažymi kūdikių skaičių. Duomenys yra surašyti ± vidurkio standartine klaida. BR reiškia, kad yra be statistinės reikšmės.

grupių. Nebuvo užtenkamai atliktų kraujo baltymų apskaičiavimų statistiniam palyginimui.

Logistinės regresijos analizė palyginant aukščiausią bilirubino lygį, bilirubino lygį 24 valandų amžiaus, žemiausią deguonies koncentraciją, žemiausią Ph (aukščiausią acidozę) neatskleidė reikšmingų koreliacijų su smegeninės geltos liga. Aukščiausi bilirubino lygiai buvo tarp 4.3 ir 17.7 mg—dl kontrolinėje grupėje. Nebuvo koreliacijos tarp maksimalinio svorio praradimo ir aukščiausio kraujo bilirubino lygio. Taip pat nebuvo koreliacijos tarp maksimalinio procentinio svorio praradimo ir žemiausio deguonies ir žemiausio Ph apskaičiavimų.

Nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo fototerapijos vartojime tarp abiejų grupių: 21 geltos grupėje ir 19 kontrolinėje grupėje buvo gydyti šia priemone. Trys kūdikiai su smegenine gelta buvo gydyti kraujo pakeitimo transfuzijomis (kiekvienam kūdikiui po vieną transfuziją), o kontrolinėje grupėje — penki (skaičius kraujo pakeitimo transfuzijų buvo 2,3,6,8 ir 18). Kriterijus, pagal kurį buvo nuspręsta, kada vartoti kraujo pakeitimo transfuzijas, buvo 1% metodas, t.y. transfuzija įvyks, kai bilirubino lygis (mg / dl) pakils virš 1% kūdikio gimimo svorio (gramais). Transfuzijos buvo daromos truputį anksčiau tuose kūdikiuose, kurie rimčiau sirgo. Chi-keturskampio statistinė analizė parodė, kad nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo bilirubino gydymo vartojamose priemonėse tarp smegenų geltos kūdikių ir kontrolinės grupės. Taip pat nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo gyvenimo amžiuje, kai bilirubino gydymas buvo pradėtas.

## Diskusija

Šios studijos rezultatai patvirtina daugelį ankstesnių tyrinėtojų radimus, kad motinos, gimimo ir pogimdyminio laikotarpio klinikiniai ir laboratoriniai faktoriai neatskiria smegeninės geltos kūdikių nuo normalių.<sup>1-8</sup> Aukštesnis dažnumas šios ligos berniukuose, kurie mirė Rh faktoriaus nesuserinimo liga, yra ankstesnių tyrinėtojų patvirtintas faktas.<sup>13</sup> Viename straipsnyje ši berniukų ir smegeninės geltos koreliacija per anksti užgimusiuose kūdikiuose buvo pastebėta, tačiau tai nebuvo statistiniai reikšmingas rezultatas (P=0.14).<sup>14</sup> Ši atlikta studija pirmą kartą įrodė, kad smegeninė gelta yra dažnesnė berniukuose be hemolitinės ligos. Taip pat šioje studijoje nebuvo reikšmingo skirtumo tarp smegeninės geltos grupės ir kontrolinės grupės bakterijų apkretimų atžvilgiu, rezultatas, kuris yra priešingas vienam ankstyvesniam paskelbtam darbui.<sup>9</sup> Hemolitinės

ligos neatskyrė šių grupių, nes vienas kūdikis abiejose grupėse taip sirgo. Vaistų vartojimas taip pat neatskyrė šių dviejų grupių — ypatingai sodium bikarbonato vartojimas nebuvo skirtingas, ir tai nesiderina su teorija, kad šis vaistas gali būti surištas su smegeninės geltos išsivystymu.<sup>15</sup>

Diskutuojant svorio praradimą, yra labai svarbu pabrėžti klinikinį ir laboratorinį panašumą tarp šių dviejų grupių. Pirmą ir antrą lentelė dokumentuoja abiejų grupių panašumą. Nebuvo statistiniai reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių kvėpavime bei kitose nervinės sistemos ligose. Atsižvelgiant į surašytas deguonies, angliarūgščių, acidozės (pH) ir raudonųjų ląstelių koncentracijas ir kvėpavimo ligas, nebuvo skirtumo tarp šių dviejų grupių deguonies trūkumo ir acidozėje. Visi šie faktai, kartu su tokiais pačiais ankstesnių tyrinėtojų rezultatais, įrodo, kad svorio praradimo koreliacija su smegenų geltos išsivystimu yra svarbi.

Svorio praradimas ir smegenų geltos išsivystymas nebuvo anksčiau išsamiai studijuoti. 1961 metais Hubbell ir kt.<sup>16</sup> rašė apie bilirubino koncentracijas kūdikiuose, gimusiuose iš motinų su cukralige. Jie pastebėjo, jei kūdikiai nevalgė pirmas 48 valandas po gimimo, jie turėjo aukštesnį bilirubino lygį (12.3 mg /dl), palyginus su tais, kurie valgė tame 48 valandų laikotarpyje (9.4 mg /dl). Peevy ir kt. 1980 m. negalėjo patvirtinti šių rezultatų.<sup>17</sup> Šiose studijose visi kūdikiai buvo palyginti sveiki ir nei viename neišsivystė smegeninės geltos liga.

Šie rezultatai įrodo, kad svorio praradimas yra svarbus faktorius smegeninės geltos išsivystymui. Kaip svorio praradimas gali iššaukti smegeninę geltą, nėra aišku. Galbūt, kai kūdikiuose svoris yra prarandamas, kūno riebalai yra sunaudojami ir jų kraują yra paleidžiami laisvi, acidiniai riebalai. Šie acidiniai riebalai gali atskelti bilirubiną, kuris yra prijungtas prie kraujo baltymų,<sup>18-19</sup> tokiu būdu padidinant laisvo bilirubino lygį kraujyje.

Pažvelgiant į pirmą iliustraciją, yra aišku, kad nėra įmanoma nustatyti, koks procentinis svorio praradimas yra saugus ir koks nėra — rezultatų taškai yra daug per daug išbarstyti. Tačiau nereikia užmiršti, kad kol kas net nėra įmanoma nustatyti, koks yra saugus bilirubino lygis naujagimiuose.

## Summary

Autopsy data on all newborn infants who died between 1974 and 1980 were reviewed. 26 cases of kernicteric staining of the brain were identified from a total of 230 complete autopsies. A retrospectively chosen control group of nonkernicteric infants was selected on the basis of matching for length of life

gestational age and when possible year of birth. A large number of clinical and laboratory parameters were compared and found to show no statistically significant difference. There was, however, an increased incidence of kernicterus in males ( $P < 0.05$ ) as well as a significant association between the maximum percentage of weight loss and the occurrence of kernicterus ( $P < 0.011$ ). The association of weight loss with the development of kernicterus had not been previously reported.

## Išnašos

- 1 Menkės JH: Textbook of Child Neurology, ed 2. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980, pp 452-454.
- 2 Wiener AS, Broody M: Pathogenesis of kernicterus (letter to the editor). Science 1946; n.s.103:570.
- 3 Harris RC, Lucey JF, MacLean JR: Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. Pediatrics 1958;21:875-883.
- 4 Stern L, Denton RL: Kernicterus in small premature infants. Pediatrics 1965;35:483-485.
- 5 Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, et al: Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics 1970;45:906-917.
- 6 Govan ADT, Scott JM: Kernicterus and prematurity. Lancet 1953;1:611-614.
- 7 Turkel SB, Guttenberg ME, Moynes DR, et al: Lack of identifiable risk factors for kernicterus. Pediatrics 1980;66:502-506.
- 8 Kim MH, Yoon JJ, Sher J, et al: Lack of predictive indices in kernicterus: A comparison of clinical and pathologic factors in infants with or without kernicterus. Pediatrics 1980;66:852-858.
- 9 Pearlman MA, Gartner LM, Lee K-S, et al: The association of kernicterus with bacterial infection in the newborn. Pediatrics 1980;65:26-29.
- 10 Gitzelmann-Cumarasamy N, Kuenzle CC: Bilirubin binding tests: Living up to expectations? Pediatrics 1979;64:375-378.
- 11 Cashore WJ: Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. J Pediatr 1980;96:521-527.
- 12 Haymaker W, Margoles C, Pentschew A, et al: Pathology of kernicterus and posticteric encephalopathy: Presentation of 87 cases, with a consideration of pathogenesis and etiology, in American Academy for Cerebral Palsy; Kernicterus and Its Importance in Cerebral Palsy. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, Publisher, 1961, pp 21-228.
- 13 Diamond LK, Vaughn VC III, Allen FH Jr: Erythroblastosis fetalis. III. Prognosis in relation to clinical and serologic manifestations at birth. Pediatrics 1950;6:630-637.
- 14 Crosse VM, Meyer TC, Gerrard JW: Kernicterus and prematurity. Arch Dis Child 1955;39:501-508.
- 15 Wible KL: Bilirubin, albumin, and the risk of kernicterus (letter to the editor). J Pediatr 1980;97:1038.
- 16 Hubbell JP Jr, Drorbaugh JE, Rudolph AJ, et al: "Early" versus "late" feeding of infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1961;265:835-837.
- 17 Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ: Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. Pediatrics 1980;65:417-419.
- 18 Hargreaves T: Effect of fatty acids on bilirubin conjugation. Arch Dis Child 1973;48:446-450.
- 19 Odell GB: Neonatal Hyperbilirubinemia. New York, Grune & Stratton, 1980 pp 105-109.