

Έκβαση μεγάλων πρόωρων νεογνών. Πληθυσμός υψηλού κινδύνου

Ανδρονίκου Σ.

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Υγείας του Παιδιού Ταχ. Θυρίδα 1186
Ιωάννινα 451 10, Τηλ. 26510-99322-328, E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Ένας πληθυσμός που έχει αυξηθεί τάχιστα τα τελευταία χρόνια και που χρήζει φροντίδας σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) είναι τα «μεγάλα» ή όψιμα πρόωρα, τα οποία φαίνεται ότι έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με τα τελειόμηνα. Οι γνώσεις μας είναι ελλιπείς για το βαθμό ανωριμότητας διαφόρων συστημάτων και η προσέγγιση της φροντίδας τους απαιτεί επαναπροσδιορισμό.

Λέξεις κλειδιά: Μεγάλα ή όψιμα πρόωρα, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα

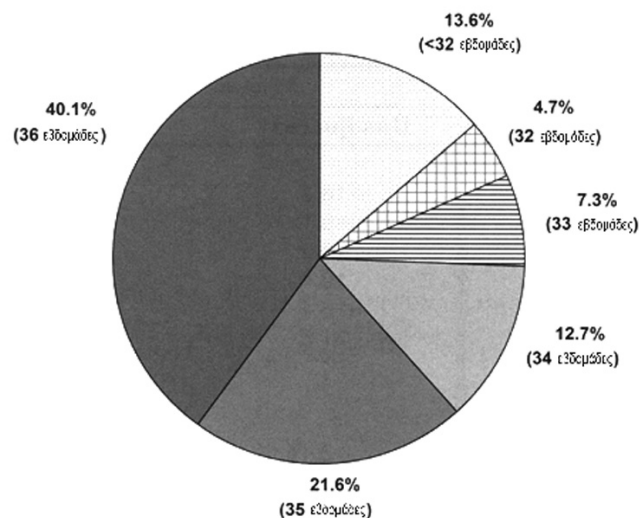
Εισαγωγή

Η ομάδα των «μεγάλων» ή «πιο ώριμων» πρόωρων (large or late preterms) με ηλικία κύησης (ΗΚ) 34-36 εβδομάδες, έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των περιγεννητιστών (μαιευτήρων και νεογνολόγων) τα τελευταία χρόνια. Ο όρος «near term» (σχεδόν τελειόμηνα) τείνει να εγκαταλειφθεί διότι προσφέρει ψευδή ασφάλεια για την έκβαση αυτών των νεογνών που εξακολουθούν να είναι πρόωρα αν και έχουν μεγάλο βάρος γέννησης και αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Ο ορισμός της όψιμης προωρότητας όπως ορίζεται από την 34η εβδομάδα συμπληρωμένη και 0/7 ημέρες (αρχόμενη την 239η ημέρα) και περιλαμβάνουσα την 36η εβδομάδα και 6/7 ημέρες ΗΚ (τέλος της 259ης ημέρας) μετρώντας από την 1η ημέρα της τελευταίας φυσιολογικής εμμηνου ρύσης (ο όρος μετά τη σύλληψη δεν θεωρείται ακριβής και δεν χρησιμοποιείται)^{1,2}. Ο πρόωρος τοκετός (<37 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης) συνεχίζει να αυξάνει στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

από 9.4% (1981) σε 12.5% (2004) αν και ο στόχος του οργανισμού “Healthy People” για το 2010 ήταν λιγότερο από 7.6%^{3,4}, περίπου διπλάσιος από το στόχο. Ο αριθμός των νεογνών που γεννιούνται με ΗΚ <32 εβδομάδες παραμένει σταθερός (1.8-2.0%) ενώ υπάρχει αύξηση στην ομάδα των μεγάλων πρόωρων (32-36 εβδομάδων) κατά 1/3². Υπάρχουν μελέτες στα μεγάλα πρόωρα που δείχνουν μεγαλύτερη νοσηρότητα^{5,6}, αύξηση των νοσηλευόμενων νεογνών σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας (MENN)⁷ και αύξηση της θνησιμότητας^{4,8}. Η αύξηση της διάρκειας νοσηλείας μεγάλων πρόωρων έχει οδηγήσει σε αύξηση της παραμονής τους στη MENN και αύξηση του κόστους νοσηλείας⁷.

Το Σχήμα 1 δείχνει την κατανομή των νεογνών ανά ΗΚ σε σύνολο μονήρων πρόωρων κυήσεων (n=394,996) και σε σύνολο 3,808,473 μονήρων ζωσών γεννήσεων³ του 2002 στις ΗΠΑ. Οι Davidoff και συν ανέλυσαν τη συχνότητα της προωρότητας τη δε-

καετία 1992-2002 σε τρεις μεγάλες ομάδες, ανάλογα με το είδος τοκετού: αυτόματος, πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων (ΠΡΕΥ) ≥ 12 ώρες ανεξάρτητα από τη μέθοδο τοκετού ή το είδος πρόκλησης και κατόπιν ιατρικής παρέμβασης οριζόμενης σαν πρόκληση τοκετού και/ή καισαρική τομή χωρίς ΠΡΕΥ. Ο αυτόματος τοκετός περιελάμβανε όλους τους τοκετούς δια κολπικής οδού χωρίς ΠΡΕΥ. Σημειώτεον ότι αποκλείστηκαν οι πολύδυμες κηήσεις λόγω αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Οι εν λόγω συγγραφείς παρατήρησαν αύξηση σε όλες τις μεθόδους τοκετού για την ομάδα 34-36 εβδ. και επίσης μια σημαντική μείωση στις κηήσεις >39 εβδομάδων από 9.8% - 43.6% για τις 3 ομάδες τοκετού, ιδιαίτερα για νεογνά με ΗΚ >41 εβδ. Το Σχήμα 2 (σελ. 80) δείχνει τις μεταβολές στην καισαρική τομή και πρόκληση τοκετού ανά εβδομάδα κηήσης μεταξύ 1992 και 2002³. Τα αίτια για την αύξηση των «μεγαλύτερων» πρόωρων δεν είναι εύκολα κατανοητά. Ένα μέρος θα μπορούσε να αποδοθεί σε αυξημένη χρήση μεθόδων αναπαραγωγής που έχει οδηγήσει σε πολύδυμες κηήσεις⁹. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι πρόοδοι στη μαιευτική πρακτική έχουν οδηγήσει σε αυξημένη επίβλεψη και ιατρικές παρεμβάσεις στη διάρκεια της κηήσης¹⁰⁻¹³. Σαν αποτέλεσμα έμβρυα σε κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο, ενδομήτριο περιορισμό αύξησης, εμβρυϊκές ανωμαλίες και ενδομήτρια ασφυξία, εντοπίζονται πιθανόν νωρίτερα και αυτό οδήγησε σε περισσότερες γεννήσεις νεογνών με ΗΚ 34-36 εβδ. Μεταξύ 1989 και 2003, έχει αυξηθεί η χρήση ηλεκτρονικής εμβρυϊκής παρακολούθησης από 68.1% σε 85.4% και η χρήση προγεννητικής υπερηχογραφίας από 47.6% σε 67% αντίστοιχα⁹. Ταυτόχρονα υπάρχουν τα θετικά ευρήματα της μείωσης γέννησης νεκρών εμβρύων, περιγεννητικής θνησιμότητας και παρατεταμένων κηήσεων^{3,10}.



Σχήμα 1. Κατανομή της ΗΚ σε μονήρεις πρόωρες κηήσεις στις ΗΠΑ το 2002 (Davidoff, 2006)

Ο αριθμός των νεκρών εμβρύων έχει αναφερθεί σταθερός 0.6 στις 1.000 ζώσες γεννήσεις από 23 έως 40 εβδ. ΗΚ. Παρά τη μείωση στο σύνολο των ενδομήτριων θανάτων από 14 σε 6.7 στις 1.000 γεννήσεις υπάρχει σταθερή αύξηση ενδομήτριων θανάτων σε ΗΚ 36 και 37 εβδ.^{10,14} Ένας άλλος λόγος που οδηγεί σε αύξηση γέννησης μεγάλων πρόωρων είναι η παρουσία προεκλαμψίας στην κηήση που οδηγεί σε μητρικές και περιγεννητικές επιπλοκές¹¹. Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συχνότητα μαιευτικών επιπλοκών (Πίνακας 1) για κάθε εβδομάδα κηήσης σε σύγκριση με την 39η εβδομάδα ΗΚ⁴. Ο αριθμός των νεογνών ανά ΗΚ που χρήζουν νοσηλείας και το κόστος της νοσηλείας φαίνεται στον Πίνακα 2, όπως και η νοσηρότητά τους (Πίνακας 3)⁴.

Πίνακας 1. Μαιευτικές επιπλοκές σε σχέση με εβδομάδες κηήσης για μεγάλα πρόωρα (34,35,36) και ΗΚ 37 εβδομάδων σε σύγκριση με 39 εβδομάδων (McIntire and Leveno, 2008).

Επιπλοκές	Ηλικία κηήσης (εβδ)				
	34 (n=3.498)	35 (n=6.571)	36 (n=11.702)	37 (n=26.504)	39 (n=84.747)
Υπέρταση	486 (14)*	869 (13)*	1.353 (12)*	2.502 (9)*	3.417 (4)
Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα	38 (1.1)*	41 (0.6)*	61 (0.6)*	67 (0.3)*	95 (0.1)
Επιπωματικός πλακούντας	54 (1.5)*	88 (1.3)*	105 (0.9)*	95 (0.4)*	33 (0.04)
Αυτόματη ρήξη μεμβρανών	1.338 (38)*	2.336 (36)*	3.981 (34)*	7.474 (28)*	20.632 (24)
Αυτόματος τοκετός	1.452 (42)*	2.925 (45)*	5.442 (47)*	12.882 (49)*	53.661 (63)
Εμβρυϊκές επιπλοκές	63 (1.8)*	160 (2.4)*	311 (2.7)*	407 (1.5)	700 (0.8)
Άλλα	64 (1.8)*	145 (2.2)*	422 (3.6)*	3.076 (11.6)*	6.209 (7.3)

Οι τιμές εκφράζονται σαν n(%)

*p<0.001 σε σύγκριση με την 39 εβδομάδα σαν ΗΚ αναφοράς

Πίνακας 2. Νεογνική νοσοκομειακή νοσηλεία σε σχέση με την ηλικία κύησης (HK) για μεγάλα πρόωρα (34,35,36) και HK 37 εβδομάδες σε σύγκριση με 39 εβδομάδες (McIntire and Leveno, 2008).

Νοσοκομειακή νοσηλεία	Ηλικία κύησης (εβδ)				
	34 (n=3.498)	35 (n=6.571)	36 (n=11.702)	37 (n=26.504)	39 (n=84.747)
Εντατική νοσηλεία	176 (5)*	137 (2)*	126 (1.1)*	168 (0.6)*	420 (0.5)
Νοσηλεία (ημέρες)					
Διάρκεια	4 [3, 8]*	4 [3, 5]*	3 [3, 4]*	3 [3, 4]*	3 [3, 4]
Μέση ± ΣΑ	6.6±6*	5±5*	4.3±5*	4.0±3*	3.6±2
5 ημέρες ή περισσότερες	1.710 (49)*	2.168 (33)*	2.896 (25)*	5.038 (22)*	11.122 (13)
Κόστος νοσηλείας (\$, μέση ±ΣΑ)	6.094±10.712	3.519±9.092	2.019±6.189	1.545±4.291	1.258±4.429

ΣΑ= σταθερή απόκλιση

Διάρκεια (1ο, 3ο τεταρτημόριο) ή μέση ± ΣΑ

*p<0.001 σε σύγκριση με την 39 εβδομάδα (HK αναφοράς)

Εκτιμάται ότι 17,000 βρέφη με HK >34 εβδ. εισάγονται σε MENN κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και ανέρχονται περίπου στο 33% των νοσηλευόμενων νεογνών. Το ποσοστό εισαγωγής για τα 34 εβδ. είναι 50%, για τα 35 εβδ. 15% και για τα 36 εβδ. 8%¹⁵. Περίληψη των περιγεννητικών επιπλοκών από διάφορες μελέτες για μεγάλα πρόωρα φαίνεται στον Πίνακα 4¹⁶.

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη που αφορούσε την επιδημιολογία της αναπνευστικής ανεπάρκειας σε 1011 νεογνά που χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη με HK ≥ 34 εβδομάδες, αναφέρθηκε η συχνότητα του ιδιοπαθούς συνδρόμου αναπνευστι-

κής δυσχέρειας στο 43%, του συνδρόμου εισρόφησης μηκώνιου 9.7%, της πνευμονίας/σήψης 8.3%, της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης 3.2%, της εισρόφησης αίματος ή αμνιακού υγρού 2.3% και της υποπλασίας πνεύμονα χωρίς διαφραγματοκήλη 1.4%. Επιφανειοδραστικός παράγων χρησιμοποιήθηκε στο 55%, υψίσυχνος αερισμός στο 20%, μονοξείδιο αζώτου στο 17%, νευρομυϊκή παράλυση στο 17% και ECMO στο 3.6%¹⁷.

Τα αίτια παροδικής ταχύπνοιας και αναπνευστικής δυσχέρειας έχουν μελετηθεί σε μεγάλα πρόωρα. Μειωμένη κάθαρση πνευμονικού υγρού και/ή σχετική έλλειψη επιφανειοδραστικού παράγοντα πα-

Πίνακας 3. Νεογνική νοσηρότητα σε ζώσες γεννήσεις σε μεγάλα νεογνά (με HK 34, 35, 36) και 37 εβδομάδων σε σύγκριση με την 39 εβδομάδων HK ως αναφορά (McIntire and Leveno, 2008)

Νοσηρότητα	Ηλικία κύησης (εβδ)				
	34 (n=3.498)	35 (n=6.571)	36 (n=11.702)	37 (n=26.504)	39 (n=84.747)
ΣΑΔ♦					
Αναπνευστήρας	116 (3.3)*	109 (1.7)*	89 (0.8)*	130 (0.5)*	275 (0.3)
Παροδική ταχύπνοια	85 (2.4)*	103 (1.6)*	130 (1.1)*	187 (0.7)*	34 (0.4)
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία					
Βαθμός 1,2	16 (0.5)*	13 (0.2)*	7 (0.06)*	9 (0.03)	13 (0.01)
Βαθμός 3,4	0	1 (0.02)	1 (0.01)	1 (0.004)	3 (0.004)
Σήψη					
Έλεγχος	1.073 (31)*	1.443 (22)*	1.792 (15)*	3.274 (12)	10.588 (12)
Επιβεβαιωμένη σήψη	18 (0.5)*	23 (0.4)*	26 (0.2)†	60 (0.2)*	97 (0.1)
Φωτοθεραπεία	213 (6.1)*	227 (3.5)*	36 (2.0)*	418 (1.6)*	857 (1)
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	3 (0.09)*	1 (0.02) †	1 (0.01)	3 (0.01) †	1 (0.001)
Αpgar 3 ή λιγότερο στα 5 min	5 (0.1)	12 (0.2)*	10 (0.9)	21 (0.08)	54 (0.06)
Διασωλήνωση στην αίθουσα τοκετών	49 (1.4)*	55 (0.8) †	36 (0.6)	154 (0.6)	477 (0.6)
Ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω	1.175 (24)*	1.565 (24)*	1.993 (17)*	3.652 (14)	11.513 (14)

♦ΣΑΔ= Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Τα ευρήματα εκφράζονται σαν n (%)

*p<0.001 σε σύγκριση με την 39 εβδομάδα σαν HK αναφοράς

†p<0.05 σε σύγκριση με την 39 εβδομάδα σαν HK αναφοράς

Πίνακας 4. Μεγάλα πρόωρα και οι πιο συχνές επιπλοκές της προωρότητας στη διάρκεια της νοσοκομειακής νοσηλείας (Engle et al, 2007).

Έκβαση κατά τη νοσηλεία μετά τη γέννηση	Νοσηρότητα μεγάλων πρόωρων		Νοσηρότητα τελειόμηνων		OR (95% ΔΕ)	P
	n	%	n	%		
Σιτιστικές δυσκολίες						
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	29	32.2	7	7.4	-	-
Υπογλυκαιμία						
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	14	15.6	5	5.3	3.30 (1.1-12.2)	.028
Ίκτερος						
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	49	54.4	6	37.9	1.95 (1.04-3.67)	.027
Αστάθεια θερμοκρασίας						
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	9	10.0	0	0.0	--	.0012
Άπνοια						
Henderson-Smart (34-35 6/7 εβδ)	-	7.0	-	<0.1	-	-
Merchant et al (34-36 6/7 εβδ)	6	4.5-24.3	0	0.0	12.0 (4.5-24.3)	.0267
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	4	4.0	0	0.0	-	.054
ΣΑΔ						
Escobar et al (34-36 6/7 εβδ)	345	10.7	975	2.7	-	-
Gilbert et al (34-36 6/7 εβδ)	1167	3.6	843	0.8	-	-
Rubaltelli et al (34-36 6/7 εβδ)	314	9.6	359	0.6	-	-
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	26	28.9	4	4.2	9.14 (2.9-37.8)	.00001
Ενδοφλέβια χορήγηση						
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	24	26.7	5	5.3	6.48 (2.3-22.9)	.0007
Εκτίμηση για σήψη						
Wang et al (35-36 6/7 εβδ)	33	36.7	12	12.6	3.97 (1.8-9.2)	.00015
Μηχανική υποστήριξη						
Gilbert et al (34-36 6/7 εβδ)	1103	3.4	950	0.9	-	-

ραμένουν τα κύρια παθοφυσιολογικά αίτια και θεωρείται ότι η γέννηση με απουσία τοκετού και τις σχετικές ορμονικές αλλαγές οδηγούν σε πνευμονική δυσλειτουργία¹⁸. Εντούτοις, τα κριτήρια για τη διαφοροποίηση ΣΑΔ, παροδικής ταχύπνοιας και πνευμονίας δεν είναι ξεκάθαρα. Εκτιμάται ότι το 0.8% των βρεφών με ΗΚ 35-36 εβδ. και αναπνευστική ανεπάρκεια πεθαίνουν στη νεογνική ηλικία.¹⁹ Επίσης, λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη συχνότητα της άπνοιας σε μεγάλα πρόωρα^{8, 20}.

Εκτιμάται ότι ήπια και μέτρια πρόωρα έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο για θάνατο σε σύγκριση με τα τελειόμηνα στη βρεφική ηλικία και είναι υπεύθυνα για σημαντικό ποσοστό των βρεφικών θανάτων⁸. Για τις ΗΠΑ (1995) και τον Καναδά (1992-1994) ο μέσος σχετικός κίνδυνος για πρόωρα από μονήρεις κυήσεις 32-33 εβδομάδων ήταν 6.6 και 15.2. Ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά για πρόωρα με ΗΚ 34-36 εβδομάδες ήταν 2.9 και 4.5, αντίστοιχα. Εξαιρετικά

αυξημένος ήταν ο σχετικός κίνδυνος για πρόωμη νεογνική θνησιμότητα (0-6 ημέρες) (14.6 και 33.0 για ΗΠΑ και Καναδά) σε βρέφη με ΗΚ 32-33 εβδομάδες, όπως και ο σχετικός κίνδυνος για μετανεογνική θνησιμότητα⁸ σε βρέφη με ΗΚ 32-36 εβδ. Οι Ramanathan και συν.²⁰ βρήκαν αυξημένο κίνδυνο για αποφρακτική άπνοια και σοβαρή βραδυκαρδία σε πρόωρα 34-37 εβδομάδες σε σύγκριση με τα τελειόμηνα, που παραμένει μέχρι και 43 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνη ρύση. Η συχνότητα του συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου (Sudden infant death syndrome) για πρόωρα 33-36 εβδ. ΗΚ είναι 1.37/1000 ζώσες γεννήσεις περίπου διπλάσια σε σύγκριση με τα τελειόμηνα²¹. Ο λόγος είναι ότι μεταξύ 32 και 37 εβδομάδες ΗΚ η ωρίμανση του παρασυμπαθητικού υπολείπεται της των τελειόμηνων, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη επιρρέπεια για βραδυκαρδία σε σύγκριση με τα τελειόμηνα²¹.

Όσον αφορά την εμφάνιση νεκρωτικής εντεροκο-

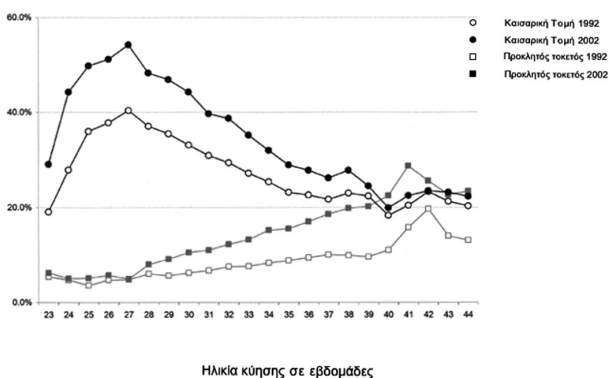
Πίνακας 5. Επιπλοκές σε μεγάλα πρόωρα σε σύγκριση με τα τελειόμηνα (Raju 2006).

Μεταβλητές	Σχόλια
ΣΑΔ	12% στα 33-34 εβδ, 2% στα 35-36 εβδ και 0.11% στα τελειόμηνα, 30.8% στα 35-36 0/7 εβδ
Παροδική ταχύπνοια	11.6% στα 33-34 εβδ, 5% στα 35-36 εβδ και 0.7% στα τελειόμηνα
Λοίμωξη αναπνευστικού	0.16% στα 35-36 εβδ και 0.08% στα τελειόμηνα
Αναπνευστική ανεπάρκεια	3% στα 33-34 εβδ, 2.48% στα 35-36 εβδ και 0.24% στα τελειόμηνα
Υποτροπιάζουσα άπνοια	4%-5% στα 34-36 εβδ έναντι 0% στα τελειόμηνα
Αστάθεια θερμοκρασίας	10% στα 35-36 εβδ έναντι 0% στα τελειόμηνα
Ίκτερος: αίτιο για καθυστέρηση εξόδου	16.3% στα 35-36 εβδ και 0.03% στα τελειόμηνα
Εγκεφαλική βλάβη λόγω χολερουθρίνης	Τα μεγάλα πρόωρα αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο ποσοστό βρεφών στις καταγραφές για πυρηνικό ίκτερο
Υπογλυκαιμία	18% στα 35-36 εβδ έναντι 4% στα τελειόμηνα
Κλινικό πρόβλημα >1 διάγνωση	77.8% στα 35-36 εβδ έναντι 45.3% στα τελειόμηνα
Επανεισαγωγή (όλα τα αίτια)	5.3%-9.6% για νεογνά 33-37 εβδ έναντι 3.6%-4.4% στα 38-48 εβδ
Επανεισαγωγή για αφυδάτωση	Αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio) στην ηλικία κύησης <39 έναντι >39 εβδ: 2.0 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.2-3.5)
Εγκέφαλος	Εκτιμάται ότι το μέγεθος του εγκεφάλου στις 34-35 εβδ κύησης είναι <60% των τελειόμηνων, στις αυτοψίες μεγάλων πρόωρων, βρέθηκε σημαντική περικοιλιακή λευκομαλακία.
Θνησιμότητα	Θάνατος από όλες τις αιτίες για γεννήσεις στις 34-36 έναντι ≥37 εβδ. Σχετικός κίνδυνος πρόωμου νεογνικού θανάτου: 5.2; όψιμου νεογνικού θανάτου 2.9; μετανεογνικού θανάτου: 2.0; συνολική νεογνική θνησιμότητα: 2.5. Στον Καναδά οι αντίστοιχες τιμές για σχετικό κίνδυνο είναι: 7.9, 3.6, 3.0 και 4.5. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% κυμαίνονται από 1.9 ως 9.2 για δεδομένα από τις ΗΠΑ και τον Καναδά
Σιτιστικές δυσκολίες	Δυσκολία στην έναρξη και συνέχιση θηλασμού. Δυσκολία στο συντονισμό θηλασμού και κατάποσης
Μακροπρόθεσμα προβλήματα	Υψηλή επίπτωση προβλημάτων εκμάθησης και προβληματικής συμπεριφοράς στη σχολική ηλικία

λίτιδας φαίνεται ότι η εκδήλωση της σε μεγάλα πρόωρα προϋποθέτει την παρουσία προδιαθεσικού παράγοντα²². Η παραμονή ενός πρόωρου στο νοσοκομείο φαίνεται να είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ΗΚ (Σχήμα 3)⁵. Η θνησιμότητα αναφέρεται αυξημένη σε νεογνά με ΗΚ μικρότερης των 38 εβδομάδων. Περίληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων σε πρόωρα εμφανίζονται στον Πίνακα 5²³.

Τα μεγάλα πρόωρα είχαν 1.5 μεγαλύτερη πιθανότητα για νοσοκομειακή νοσηλεία και 1.8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τα τελειόμηνα²⁴. Πρόωρα σε

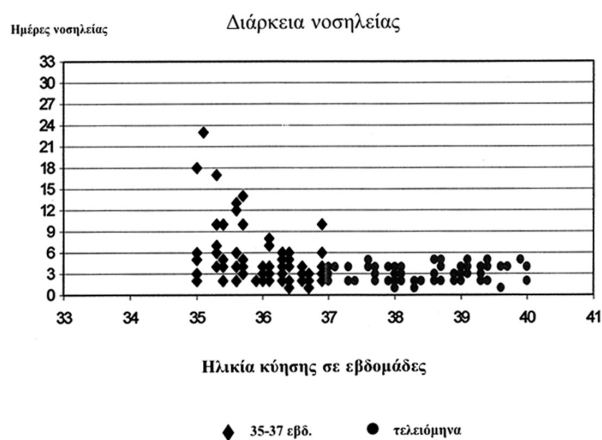
μητρικό θηλασμό αυξάνουν αντίστοιχα τις πιθανότητες 1.8 και 2.2 φορές σε σύγκριση με θηλάζοντα τελειόμηνα²⁴. Ο ρυθμός επανεισαγωγών βρέθηκε υψηλότερος μεταξύ πρόωρων με ΗΚ 33-36 εβδομάδων και διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μικρότερη των 4 ημερών. Αν και οι οδηγίες από την Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία για πρόωρη έξοδο από το νοσοκομείο εντός 48 ωρών αφορά μονήρεις κύσεις 38-42 εβδ. ΗΚ, οι ίδιες ενδείξεις εφαρμόζονται στα μεγάλα πρόωρα²³. Παράγοντες κινδύνου επανεισαγωγής που έχουν προσδιοριστεί είναι: επιπλοκές από τη μητέρα, πρωτότοκο παιδί,



Σχήμα 2. Σύγκριση κατανομής καισαρικών τομών και προκλητού τοκετού ανά εβδομάδα κύησης σε μονήρεις γεννήσεις στις ΗΠΑ μεταξύ 1992 και 2002 (Davidoff 2006)

καταγωγή (ασιατική) και μητρικός θηλασμός²⁴. Συχνότερες διαγνώσεις επανεισόδου ήταν ίκτερος, σήψη επιβεβαιωμένη ή πιθανή, δυσκολίες σίτισης, μη πρόσληψη βάρους²⁴. Τα όψιμα πρόωρα έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ικτέρου⁵ σε σύγκριση με τα τελειόμηνα και ο κίνδυνος είναι σοβαρότερος και μακρότερης διάρκειας για την εμφάνιση εγκεφαλικής βλάβης²⁶.

Όσον αφορά την μακροχρόνια έκβαση σε μια μελέτη 869 χαμηλού βάρους νεογνών, οι Gray και συν. βρήκαν το 19-20% να έχουν γεννηθεί με ΗΚ 34-37 εβδ. και σε ηλικία 8 ετών είχαν σημαντικά προβλήματα συμπεριφοράς σε σύγκριση με τα τελειόμηνα²⁷. Οι Petrini και συν σε μια πληθυσμιακή μελέτη 141,321 παιδιών που γεννήθηκαν με ΗΚ >30 εβδομάδες, βρήκαν ότι μεγάλα πρόωρα 34-36 εβδομάδων είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλική παράλυση και ελαφρά αυξημένο κίνδυνο για αναπτυξιακές διαταραχές/νοητική υστέρηση σε σύγκριση με τα τελειόμηνα²⁸. Αυτό δεν είναι περίεργο γιατί μεγάλα πρόωρα έχουν ανώριμο εγέφαλο σε σύγκριση με τα τελειόμηνα^{29, 30}. Εκτιμάται ότι σε ΗΚ 35 εβδομάδων η επιφάνεια του εγκεφάλου έχει σημαντικά λιγότερες αύλακες και το βάρος του εγκεφάλου τους είναι μόνο το 60% του των ενηλίκων²⁹. Τις 4 τελευταίες εβδομάδες της κύησης παρατηρείται σημαντική αύξηση σε έλικες, αύλακες, συνάψεις, δενδρίτες, άξονες, ολιγοδενδροκύτταρα, αστροκύτταρα και μικρογλοία²³. Εκτιμήσεις δασκάλων για ικανότητες στα μαθηματικά



Σχήμα 3. Διάρκεια νοσηλείας για μεγάλα πρόωρα και τελειόμηνα (Wang, 2004)

και διάβασμα από το νηπιαγωγείο μέχρι την 5η τάξη έδειξαν χειρότερα αποτελέσματα για μεγάλα πρόωρα 34-36 εβδομάδες σε σύγκριση με τελειόμηνα, γεγονός που δείχνει ότι αποτελούν πληθυσμό αυξημένου κινδύνου και την ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση³¹.

Ο κίνδυνος για νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση βρέθηκε 36% υψηλότερος σε μεγάλα πρόωρα σε σύγκριση με τα τελειόμηνα σε πρόσφατη μελέτη, εντούτοις πρέπει να έχουμε υπόψη ότι πολλοί είναι οι παράγοντες μεταξύ της γέννησης και της σχολικής ηλικίας που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση³². Πρέπει να επισημανθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη είναι αναδρομική και αφορά στοιχεία συμπεριφοράς για προνήπια και νήπια που ελήφθησαν από δημόσια σχολεία και που επηρεάζονται από άλλους παράγοντες (εκπαίδευση δασκάλων, συμμετοχή της οικογένειας, συνθήκες γειτονίας, επιδράσεις από αδελφία)³². Το πρόβλημα είναι σύνθετο και απαιτεί λεπτομερή διερεύνηση.

Το πεπτικό προσαρμόζεται σχετικά γρήγορα σε μεγάλα πρόωρα στην εντερική σίτιση, όσον αφορά την πέψη και την απορρόφηση πρωτεΐνης, λακτόζης και λιπών. Εντούτοις, η κατάποση, οι περισταλτικές κινήσεις και ο έλεγχος των σφιγκτήρων (οισοφάγος, στόμαχος, έντερο) είναι λιγότερο ώριμα σε σύγκριση με τα τελειόμηνα³³. Αυτό οδηγεί σε έλλειψη συντονισμού ανατομικών κινήσεων και κατάποσης, καθυστέρηση στον επιτυχή θηλασμό, μειωμένη πρόσληψη βάρους και αυξημένο κίνδυνο για

αφυδάτωση τις πρώτες εβδομάδες³⁴. Επίσης, πιθανολογούνται μεταβολές στην φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου με δυνητικές επιδράσεις σε αύξηση και απώτερη υγεία (διαβήτης, αλλεργία).

Είναι γνωστό ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε πολύ χαμηλού βάρους νεογνά σε σύγκριση με τελειόμηνα, όσον αφορά το ανοσοποιητικό τους σύστημα. Στα μεγάλα πρόωρα φαίνεται να βρίσκεται σε ενδιαμέση ωριμότητα³⁵. Επίσης, η διάθεση φαρμάκων σ' αυτό τον πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, εν τούτοις παραμένει ανώριμη σε σύγκριση με τα τελειόμηνα. Η ανωριμότητα αφορά την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την αποβολή φαρμάκων³⁶.

Ο πληθυσμός των μεγάλων πρόωρων αυξάνεται ταχύτατα (74% του συνόλου των προώρων) και αυξάνεται και το κόστος για τη νοσηλεία τους. Οι Gilbert και συν³⁷ έδειξαν αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά 40% για κάθε εβδομάδα κύησης που παρατείνεται ο τοκετός μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων ΗΚ, και δυνητικό οικονομικό όφελος 49 εκατομμύρια US \$ για βρέφη που δεν έχουν ιατρική ένδειξη και γεννιούνται μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων ΗΚ. Χρειάζονται μελέτες που να τεκμηριώνουν τα προβλήματα των μεγάλων προώρων και να στοχεύουν στην βελτίωση της φροντίδας τους.

Outcome of large preterms. Population at high risk

Andronikou S.

University of Ioannina

Correspondence: S. Andronikou
University of Ioannina
P.O. Box 1186, Ioannina 45110
E-mail: sandroni@cc.uoi.g

Summary

A rapidly increasing population lately, who needs admission and care at the Neonatal Intensive Care Units, are the "large" or "late" preterms, who are reported to have increased morbidity and mortality compared to fullterms. Our knowledge is limited for the maturity of the different systems and re-evaluation of their care is required.

Key words: Large or late preterms, increased neonatal mortality and morbidity

Βιβλιογραφία

1. Engle WA. A recommendation for the definition of "Late preterm" (Near Term) and the birth weight - gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006; 30: 2-7.
2. Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004; 114: 1362-1364.
3. Davidoff MJ, Dias T, Damuo K, Russel R, Beltegowda VR, Dolan S, et al. Changes in gestational age distribution among US singleton births. Impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006; 30: 8-15.
4. Mc Intire DD, Leveno KI. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 35-41.
5. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-376.
6. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
7. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danelsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 488-492.
8. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000; 284: 843-849.
9. Martin JA, Hamilton BE, Sutton BD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 54: 7-116.
10. Hankins GD, Lango M. The role of still birth prevention and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006; 30: 20-23.
11. Sibar BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) birth. *Semin Perinatol* 2006; 30: 16-19.
12. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110: 30-40.
13. Linhart Y, Bashiri A, Maymon E, et al. Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 43-49.
14. Froen JF, Arnestad M, Frey K, et al. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
15. Angus DC, Linde-Zqirble WT, Clermont G, et al. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United states: projections from California and New York. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1154-1160.

16. Engle WA, Tomashek KM, Wallmann C, and the Committee on the Fetus and Newborn. "Late-Preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120: 1390-1401.
17. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005; 25: 251-257.
18. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30: 34-43.
19. Escobar GJ, Clark HR, Greene JD. Short outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006; 30: 28-33.
20. Ramanathan R, Cormin MJ, Hunt CE, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors. Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285: 2199-2207.
21. Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol* 2006; 30: 73-76.
22. Tallo EM, Claure N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants. *Biol Neonate* 1997; 71 : 292-298.
23. Raju TNK, Higgins RO, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late preterm (near-term) infants. Summary of the Workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207-1214.
24. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006; 30: 61-68.
25. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among healthy, late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006; 30: 50-40.
26. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birth weight infant: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F455-F458.
27. Gray R, Indurkha A, Mc Cormick MC. Prevalence, stability and predictors of clinically significant behaviour problems in low birth weight children at 3,5 and 8 years of age. *Pediatrics* 2004; 114: 736-743.
28. Petrini VR, Dias T, Mc Cormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154: 167-176.
29. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and the risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006; 30: 81-88.
30. Chapman-Adams I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33: 947-964.
31. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153: 25-31.
32. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e622-e629.
33. Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. *Semin Perinatol* 2006; 30: 77-80.
34. Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Folck BF, Xiong B, Newman TB. Rehospitalization for neonatal dehydration. A nested case-control. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 155-161.
35. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol* 2006; 30: 69-72.
36. Ward RM. Drug deposition in the late preterm (near-term) newborn. *Semin Perinatol* 2006; 30: 48-51.
37. Gilbert WM, Nesbitt TN, Danielson B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 488-492.