

# Πρόωρη προ του τέρατος ρήξη των εμβρυϊκών υμένων

Αθ. Μουσιώλης, Σπ. Μεσογίτης, Γ. Δασκαλάκης, Μ. Σύνδος, Ν. Παπαντωνίου, Α. Αντσακλής

Α Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Αθ. Μουσιώλης, Παπαδιαμαντοπούλου 44, 15771 Ιλίσσια

Τηλ.: 6974838912

E-mail: thanasism@yahoo.com

## Περίληψη

Η πρόωρη προ του τέρατος ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (ΠΠΡΥ) παραμένει μια μαιευτική επιπλοκή με πτυχές που δεν έχουν ακόμα ξεκαθαριστεί πλήρως. Η επίδρασή της στην πρόγνωση της εγκυμοσύνης καθορίζεται κυρίως από το χρόνο στον οποίο συνέβη η ρήξη, ενώ η άμεση και ακριβής διάγνωση της έχει κεφαλαιώδη σημασία. Οι τελευταίες εξελίξεις στη μαιευτική, στη νεογνολογία και στη γενετική υπογραμμίζουν την ανάγκη για μια ανασκόπηση στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναλυτική ανασκόπηση της πιο σύγχρονης βιβλιογραφίας στην ΠΠΡΥ. Γίνεται αναφορά και σύγκριση διάφορων διαγνωστικών δοκιμασιών και προτείνονται στρατηγικές αντιμετώπισης ανάλογα με την ηλικία της κύησης στην οποία συνέβη η ρήξη. Αναφέρουμε τις τελευταίες ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικής επίδρασης στην εμφάνιση της ΠΠΡΥ. Τέλος, καταγράφονται οι βέλτιστες οδηγίες για τη χορήγηση αντιβίωσης, κορτικοστεροειδών και τοκόλυσης. Η ΠΠΡΥ είναι μια ιατρική κατάσταση που ενέχει σημαντικούς κινδύνους και, σαν τέτοια, ένα ικανοποιητικό επίπεδο γνώσης απαιτείται για την εξασφάλιση του βέλτιστου αποτελέσματος τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβryo.

Λέξεις κλειδιά: ΠΠΡΥ, πρόωρη προ του τέρατος ρήξη υμένων, ανασκόπηση, διάγνωση, αίτια, παράγοντες κινδύνου, γενετική, αντιμετώπιση, αντιβίωση, κορτικοστεροειδή, τοκόλυση

## Εισαγωγή

Η πρόωρη προ του τέρατος ρήξη των υμένων (ΠΠΡΥ) είναι μια μαιευτική επιπλοκή που εμφανίζεται στο 3% όλων των κύσεων αλλά επίσης και στο 30- 40% των πρόωρων τοκετών. Σε στοιχεία που προέρχονται από τις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι η ΠΠΡΥ επιπλέκει περίπου 140.000 εγκυμοσύνες κάθε χρόνο. Επιπρόσθετα, η ΠΠΡΥ αποτελεί παράγοντα αύξησης της μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Αν και η ΠΠΡΥ είναι μια «κλασική» μαιευτική επιπλοκή και έχει συζητηθεί αρκετά, υπάρχουν ακόμα και σήμερα πλευρές που δεν έχουν επαρκώς διευκρινιστεί και ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί. Επιπλέον, η τεχνολογική πρόοδος που έχει συντελεστεί στην επιστήμη της Ιατρικής και της Βιολογίας έχουν προσθέσει μια σειρά δεδομένων που φτάνει σε υποκυτταρικό επίπεδο. Γίνονται προσπάθειες να ταυτοποιηθούν εκείνα τα άτομα που είναι

γενετικά ευάλωτα σ' αυτή την παθολογική κατάσταση.

Η ΠΠΡΥ ορίζεται ως κάθε ρήξη των εμβρυϊκών υμένων με διαφυγή αμνιακού υγρού που συμβαίνει πάνω από μια ώρα πριν από την έναρξη του τοκετού σε μια εγκυμοσύνη που βρίσκεται πριν την 37η εβδομάδα.

Η ρήξη μπορεί να αποτελεί μέρος της αλληλουχίας των γεγονότων που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό και μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι αυτά τα γεγονότα (η ρήξη και ο τοκετός δηλαδή) αποτελούν μέρος μιας κοινής φυσιολογικής διαδικασίας. Παρόλα αυτά, η ΠΠΡΥ είναι ένας παράγοντας που ευθύνεται για την αύξηση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, αν αφηθεί χωρίς παρακολούθηση και θεραπεία.

### Διάγνωση

Προκειμένου να γίνει διάγνωση ΠΠΡΥ θα πρέπει να αναζητηθεί κατά τη λήψη του ιστορικού η περίπτωση εκροής αμνιακού υγρού. Σε περίπτωση που η γυναίκα δεν αναφέρει κάτι τέτοιο αλλά έχει τεθεί η κλινική υποψία, θα πρέπει η διερεύνηση να γίνεται με τη βοήθεια διαγνωστικών δοκιμασιών.

Στην καθημερινή πράξη, η διάγνωση της ρήξης των εμβρυϊκών υμένων γίνεται με τη χρήση της δοκιμασίας χαρτιού εμποτισμένου με νιτραζίνη και τον υπο μικροσκόπιο έλεγχο της χαρακτηριστικής εμφάνισης που παίρνει το αμνιακό υγρό κατά την κρυστάλλωσή του (δίκηνη φύλλου φτέρης).

Η χρησιμότητα του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της ρήξης των εμβρυϊκών υμένων είναι περιορισμένη. Πράγματι, η ανεύρεση με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος, για παράδειγμα, ολιγαμνίου, δεν μπορεί από μόνη της να θέσει τη διάγνωση της ρήξης των εμβρυϊκών υμένων μιας και τα αίτια της ελάττωσης του αμνιακού υγρού μπορεί να είναι άλλης προέλευσης. Ενδεχομένως, θα μπορούσε να λειτουργήσει σαν ενισχυτικό μέσο της διάγνωσης, αλλά, εν πολλοίς, η διάγνωση της ρήξης των εμβρυϊκών υμένων παραμένει μια κλινική διάγνωση<sup>1</sup>. Τελευταία, έχουν ανακοινωθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα της χρήσης των υπερήχων για την διαπίστωση της ακεραιότητας ή μη των εμβρυϊκών μεμβρανών αλλά επί του παρόντος αυτά δεν έχουν τύχει ευρείας διάδοσης και χρήσης<sup>2</sup>.

**Δοκιμασία χαρτιού νιτραζίνης**

Η νιτραζίνη, ή φεναφθαζίνη, είναι μια χρωστική που δείχνει μεταβολές pH. Χρησιμοποιείται με τη μορφή του άλατός της σε χάρτινες ταινίες. Η νιτραζίνη δείχνει τιμές pH που κυμαίνονται από 4,5 ως

7,5 και αλλάζει το χρώμα της για pH άνω του 6,4. Όταν υπάρχει διαρροή αμνιακού υγρού, το φυσιολογικά όξινο pH του κόλπου ανεβαίνει. Τιμές pH πάνω από 6-6,5 είναι ενδεικτικές ρήξης των εμβρυϊκών υμένων και αλλάζουν το χρώμα της χάρτινης ταινίας σε πράσινο ή μπλε.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να συμβούν και οφείλονται στην παρουσία τριχομονάδας, βακτηριακής κολπίτιδας, τραχηλίτιδας, σπέρματος, αλκαλικών ούρων, αίματος και σαπουνιού ή άλλων αντισηπτικών διαλυμάτων. Οι επαναλαμβανόμενες κολπικές εξετάσεις μπορεί να μεταβάλλουν το pH του κόλπου και να επηρεάσουν το αποτέλεσμα.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν όταν η διαφυγή αμνιακού υγρού είναι μικρή και δεν επαρκεί για να αλλάξει το pH του κόλπου καθώς και σε ορισμένες περιπτώσεις όταν λιπαντικά που έχουν χρησιμοποιηθεί έχουν επικαλύψει τη χάρτινη ταινία και δεν επιτρέπουν στα υγρά του κόλπου να απορροφηθούν. Σε κάποιες περιπτώσεις η παρουσία κολπικής αιμόρροιας μπορεί να χρωματίσει την ταινία κόκκινη και να εμποδίσει τη σωστή ανάγνωση της ταινίας.

#### • Δοκιμασία φτέρης

Η δοκιμασία «φτέρης» πραγματοποιείται συλλέγοντας ποσότητα υγρού από το μέσο του κόλπου ή τον οπίσθιο κολπικό θόλο. Αν παρθεί δείγμα από το τραχηλικό υγρό μπορεί να περιέχει τραχηλική βλέννη που και αυτή εμφανίζει μορφή παρόμοια με «φτέρης». Τραχηλική βλέννη ανευρίσκεται στο 30% όλων των κηύσεων.

Η χαρακτηριστική μορφή της «φτέρης» εξετάζεται στο μικροσκόπιο. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν από επιμόλυνση με τραχηλική βλέννη. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν αν υπάρχει πολύ αίμα στο αμνιακό υγρό, αν ελαττωθεί ο χρόνος που θα αφηθεί το δείγμα να στεγνώσει ή αν στεγνώσει με φλόγα. Μικρή ποσότητα αίματος ή η παρουσία μηκονίου δεν επηρεάζουν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

#### • Δοκιμασία ΠΠΡΥ

Έχουν αναπτυχθεί και είναι εμπορικά διαθέσιμες πολυπλοκότερες διαγνωστικές δοκιμασίες. Μια από αυτές βασίζεται σε μεθόδους ανοσοχρωματογραφίας και τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης IGFBP- 1 (insulin like growth factor binding protein 1). Η συγκέντρωση της IGFBP- 1 είναι 100 ως 1000 φορές υψηλότερη στο αμνιακό υγρό από τη συγκέντρωσή της στο αίμα και δεν ανευρίσκεται, υπό φυσιολογικές συνθήκες,

στον κόλπο. Η διαδικασία πραγματοποιείται με τη συλλογή κοιλιακού υγρού με αποστειρωμένο βαμβοφόρο στυλέο και την εμβάπτιση του σε ειδικό διάλυμα. Το διάλυμα αυτό απορροφάται από ειδικό «στικ» και αναδεικνύει την τυχόν παρουσία IGFBP- 1<sup>3</sup>.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα υπάρχουν σε περίπτωση εκτεταμένης αιμορραγίας εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης IGFBP- 1 στο αίμα. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να συμβούν αν η διαφυγή του αμνιακού υγρού έχει παύσει για πάνω από 12 ώρες μιας και σ' αυτήν την περίπτωση οι πρωτεάσες του κόλπου μπορεί να αποδομήσουν την IGFBP- 1 και να δώσουν αρνητικά αποτελέσματα. Το σπέρμα ή τα ούρα δεν επηρεάζουν την δοκιμασία<sup>3</sup>.

Ένα άλλο εμπορικά διαθέσιμο kit που βασίζεται στις ίδιες αρχές, χρησιμοποιεί αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης PAMG- 1 (Placental Alpha Microglobulin- 1). Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται σε επίπεδα της τάξεως των 0,25 ng/ ml στις τραχηλικές και κοιλιακές εκκρίσεις αλλά τουλάχιστον 20 πλάσια στο αμνιακό υγρό. Και εδώ, ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν από την παρουσία αίματος στον κόλπο και ψευδώς αρνητικά αν παρέλθει 12 ωρο από την υποτιθέμενη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών<sup>4</sup>.

#### • Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες

Άλλες, λιγότερο χρήσιμες διαγνωστικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν την ενστάλαξη μιας χρωστικής (indigo carmine) εντός της αμνιακής κοιλότητας μετά από διακοιλιακή αμνιοπαρακέντηση και τον μετά από κάποιες ώρες έλεγχο του τραχήλου και του

κόλπου για την παρουσία χρωματισμένου υγρού.

Ο βιοχημικός έλεγχος των υγρών που βρίσκονται στον κόλπο και στον τράχηλο μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί. Η ανίχνευση υψηλών επιπέδων alpha- fetoprotein (AFP) και εμβρυϊκής φμπρονεκτίνης είναι ενδεικτικές για την παρουσία αμνιακού υγρού. Αυτές οι δοκιμασίες όμως έχουν σχετικά αυξημένο κόστος και δεν είναι άμεσα διαθέσιμες σε όλα τα κέντρα.

Στην σπάνια περίπτωση που η διάγνωση της ΠΠΡΥ δεν μπορεί να τεθεί με ασφάλεια, θα πρέπει να επαναληφθεί η κλινική εξέταση και οι διαγνωστικές δοκιμασίες κάποιες ώρες αργότερα παρά να καταφύγουμε σε βιοχημικές και επεμβατικές μεθόδους. Να σημειωθεί ότι κατά την εκτίμηση και διάγνωση της ΠΠΡΥ η δακτυλική κοιλιακή εξέταση πρέπει να αποφεύγεται μιας και έχει δείχθει ότι βραχύνει τον λανθάνοντα χρόνο και μπορεί να προκαλέσει έναρξη τοκετού<sup>5</sup>.

Συγκεντρωτικά στοιχεία για διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της ΠΠΡΥ και μεταξύ τους σύγκριση παρατίθεται στον πίνακα 1.

#### Παράγοντες κινδύνου

Φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΠΠΡΥ. Τέτοιοι είναι το ιστορικό ΠΠΡΥ ή πρόωρου τοκετού σε προηγούμενη κύηση, βακτηριακή κολπίτιδα, βραχύς (<2,5 εκ) τράχηλος, παρουσία εμβρυϊκής φμπρονεκτίνης, Αφροαμερικανές, κακή διατροφή, χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI), κάπνισμα,

**Πίνακας 1. Μη επεμβατικές διαγνωστικές δοκιμασίες για την ΠΠΡΥ**

Δοκιμασία	Κατώφλι	Ευαισθησία %	Ειδικότητα %	ΘΠΑ %	ΑΠΑ%
Νιτροζίνη/ pH	Θετικό/ αρνητικό	90- 97	16- 70	63- 75	80- 93
Φτέρη ± pooling	Θετικό/ αρνητικό	51- 98	70- 88	84- 93	87- 97
AFP	> 30 µg/ L	90- 94	95- 100	94- 100	91- 94
Εμβρυϊκή φμπρονεκτίνη	> 50 ng/ mL	97- 98	70- 97	74- 93	98- 100
IGFBP- 1	> 3 µg/ L	74- 97	74- 97	73- 92	56- 87
Προλακτίνη	> 30- 50 µIU/ mL	70- 95	76- 78	72- 84	75- 93
β- hCG	> 40- 65 µIU/ mL	68- 95	70- 95	73- 91	78- 97
Ουρία & κρεατινίνη	> .12- .6 µg/dL	90- 100	87- 100	94- 100	91- 100
Γαλακτικό	≥ 4.5 mmol/ L	79- 86	88- 92	88- 92	78- 87
PAMG- 1	> 5 ng/ mL	98- 99	88- 100	98- 100	91- 99

AFP άλφα φετοπρωτεΐνη, β-hCG βήτα χοριακή γοναδοτροπίνη, IGFBP-1 insulin like growth factor binding protein 1, ΑΠΑ αρνητική προγνωστική αξία, PAMG-1 placental alpha-microglobulin 1, ΘΠΑ θετική προγνωστική αξία. Προσαρμογή από Caughey και συν<sup>1</sup>.

χρήση παράνομων ουσιών, λοιμώδεις παράγοντες (αμνιονίτιδα, τραχηλίτιδα και άλλες κολπίτιδες), υποχοριονικό αιμάτωμα, κωνοειδής εκτομή ή περίδεση τραχήλου, πολυάμνιο, πολύδυμη κύηση, εμβρυϊκές ανωμαλίες και τραύμα της μητέρας<sup>6-8</sup>.

### Αιτιολογικοί παράγοντες

Υπάρχουν πλέον επαρκή δεδομένα για το ρόλο που παίζει η υποκλινική ενδομήτρια λοίμωξη στην ΠΠΡΥ. Πιστεύεται ότι ανιούσες λοιμώξεις από το κατώτερο γεννητικό σύστημα προκαλούν τον εποικισμό της περιοχής με παθογόνα μικρόβια χωρίς κάποιο κλινικά εύρημα. Αυτά τα μικρόβια φτάνουν στον φθαρό και μετά επιμολύνουν τις εμβρυϊκές μεμβράνες. Αυτό οδηγεί σε μία σειρά γεγονότων στα πλαίσια της αντίδρασης στη φλεγμονή από τη μητέρα και το έμβryo. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αποδυνάμωση της ακεραιότητας του αμνιακού σάκου και η αύξηση της πιθανότητας ρήξης του σάκου<sup>9, 10</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει τη δομική αποδόμηση των μεμβρανών. Το κύριο δομικό στοιχείο των εμβρυϊκών μεμβρανών είναι οι ίνες κολλαγόνου τύπου I που παίζουν και κεντρικό ρόλο στην στήριξη του σάκου. Η φλεγμονή προκαλεί την ταχύτερη και εκτεταμένη αποδόμηση των ινών του κολλαγόνου μέσω της δράσης των μεταλοπρωτεϊνών MMP (matrix metalloproteinases). Οι MMP ανήκουν σε μία ομάδα ενζύμων που ανταγωνίζονται τη δράση των ινοβλαστών. Ενώ, σε φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχει μια σχετική ισορροπία μεταξύ της δράσης των ινοβλαστών, των MMP και των αναστολέων των MMP (TIMP, tissue-specific inhibitors of MMP), παρατηρείται μια αύξηση της δράσης των MMP. Αυτό το γεγονός παίζει κεντρικό ρόλο στην ΠΠΡΥ και προκαλεί αποδυνάμωση των μεμβρανών και ρήξη<sup>11, 12</sup>.

### Γενετική και ΠΠΡΥ

Οι τελευταίες εξελίξεις στη μοριακή γενετική και η αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν κατευθύνει την έρευνα προς την κατεύθυνση της τυχόν ανεύρεσης γενετικών πολυμορφισμών που θα μπορούσαν να εμπλέκονται στη διαδικασία. Υπάρχουν ενδείξεις από έρευνες, που προάγουν ένα μοντέλο αλληλεπίδρασης γονιδιώματος και περιβάλλοντος που οδηγεί γενετικά «ευαίσθητα» άτομα στην εκδήλωση ΠΠΡΥ.

Οι τρέχουσες απόψεις συνηγορούν στο ότι άτομα με συγκεκριμένο γονότυπο βρίσκονται σε μεγαλύ-

τερο κίνδυνο για την εκδήλωση ΠΠΡΥ, όταν εκτίθενται σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτό θα μπορούσε να αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμο για τη σχεδίαση στρατηγικών πρόληψης μιας και η παρουσία από μόνο του είτε του γενετικού, είτε του περιβαλλοντικού παράγοντα θα οδηγούσε σε διαφορετική προσέγγιση της κατάστασης. Σ' αυτά τα πλαίσια, η βακτηριακή κολπίτιδα, με την ταυτόχρονη παρουσία ενός αλληλίου του γονιδίου του TNFα, έχει δείχθει ότι θέτει τις εγκυμονούσες γυναίκες σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό<sup>13</sup>. Όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά, κανένας από τους προαναφερθέντες παράγοντες δεν οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου.

Παρομοίως, σε μαύρες γυναίκες που ήταν φορείς του αλληλίου για το γονίδιο IL6 και ταυτόχρονα είχαν βακτηριακή κολπίτιδα ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό ήταν δύο φορές μεγαλύτερη από αυτές που είχαν μόνο τον ένα από τους δύο παράγοντες<sup>14</sup>.

Έχει επίσης αναφερθεί αλληλεπίδραση του καπνισματός της μητέρας, γενετικού πολυμορφισμού και του βάρους γέννησης του εμβρύου<sup>15</sup>.

Άλλοι πολυμορφισμοί έχουν επίσης μελετηθεί και θεωρούνται ότι παίζουν κάποιο, αν και όχι ακόμα πλήρως διευκρινισμένο, ρόλο. Ένας πολυμορφισμός στον υποκινητή του γονιδίου της MMP-9 σε νεογνά Αφρο-αμερικανίδων ήταν συχνότερος σ' αυτά που γεννήθηκαν κατόπιν ΠΠΡΥ παρά σε όσα γεννήθηκαν τελειόμηνα<sup>16</sup>. Σε μία άλλη, in vitro, μελέτη, ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο MMP-1 προκαλούσε αυξημένη έκφραση της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Έτσι, η τυχόν παρουσία του αντίστοιχου πολυμορφισμού σε έμβryo πιθανά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΠΠΡΥ<sup>17</sup>. Επίσης, συγκεκριμένος γονότυπος στη θέση 670 του γονιδίου Fas συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ΠΠΡΥ<sup>15, 16</sup>.

Ένας άλλος πολυμορφισμός στο γονίδιο για το CD14 που αποτελεί μέρος του ανοσολογικού συστήματος και είναι ο σημαντικότερος υποδοχέας μικροβιακών λιποπολυσακχαριδίων (LPS) και άλλων μικροβιακών αντιγόνων, θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ΠΠΡΥ και πρόωρο τοκετό σε πολύδυμες κυήσεις<sup>18</sup>. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ενισχυμένη απάντηση του μητρικού ανοσολογικού συστήματος σε μικροβιακά LPS μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο για ΠΠΡΥ σε πολύδυμες κυήσεις. Τέλος, το αλληλίο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα TLR 4 (Toll-like receptor 4) σε νεογνά και αναγνωρίζει LPS, σχετίστηκε με πρόωρο τοκετό και ΠΠΡΥ<sup>19</sup>.

Αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι προς το παρόν καταληκτικά αλλά υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός γε-

νετικού υποστρώματος που θα μπορούσε να αποτελέσει μορφή προδιάθεσης για γενετικά «ευαίσθητα» άτομα να εκδηλώσουν ΠΠΡΥ είτε με την παρουσία μόνο του γονιδιακού παράγοντα είτε με την ταυτόχρονη παρουσία και κάποιων περιβαλλοντικών συνθηκών. Οι τρέχουσες απόψεις συγκλίνουν ότι η λοίμωξη (έστω και σε υποκλινικό επίπεδο) αποτελεί τον περιβαλλοντικό εκείνο παράγοντα που οδηγεί στη σειρά των γεγονότων που οδηγούν σε ΠΠΡΥ.

### Επιπλοκές

Οι εμφανιζόμενες επιπλοκές μετά την ΠΠΡΥ σχετίζονται με την ηλικία κύησης και μεταβάλλονται ανάλογα με αυτή. Οι πιο σημαντικές από αυτές είναι η πρόπτωση της ομφαλίδας, η αποκόλληση του πλακούντα, περιγεννητική λοίμωξη, η επείγουσα αποπεράτωση του τοκετού λόγω εμβρυϊκής δυσχέρειας και ο ενδομήτριος θάνατος. Τυχόν ανιούσα λοίμωξη μπορεί να αποτελέσει αιτία χοριοαμνιονιτιδας, μια κατάσταση που θα μπορούσε να αποβεί μοιραία και για τη μητέρα επίσης.

Σε ότι αφορά στη θνησιμότητα, τα ποσοστά νεογνικής επιβίωσης ανεβαίνουν θεαματικά όσο η κύηση προχωρά. Στοιχεία που προέρχονται από τη μελέτη DOMINOS δείχνουν περιγεννητική θνησιμότητα 17,2% αν η κύηση περατωθεί μεταξύ της 24ης - 27ης εβδομάδας κύησης. Το ποσοστό θνησιμότητας πέφτει στο 3% αν η κύηση ολοκληρωθεί μεταξύ 28ης - 31ης εβδομάδας κύησης και στο 0,4% αν η κύηση ολοκληρωθεί μεταξύ 32 ης - 33ης εβδομάδας κύησης<sup>20</sup>.

Η νοσηρότητα επίσης είναι ένας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρειάζεται να ληφθούν αποφάσεις για τη διαχείριση αυτών των περιστατικών. Τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, περικοιλιακής λευκομαλακίας και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς νοσηρότητα σχετίζονται με την ηλικία κύησης. Σε μία μελέτη<sup>21</sup>, όταν η ηλικία κύησης ήταν κάτω των 22 εβδομάδων κύησης το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νοσηρότητα έφτανε στο εντυπωσιακό 42,8%. Μεταξύ της 22ης - 26ης εβδομάδας κύησης, το ποσοστό ανερχόταν στο 52%. Το ποσοστό συνέχιζε να αυξάνεται και έφτασε μεταξύ της 26ης - 30ης εβδομάδας κύησης στο 84,6%. Τέλος, σε εγκυμοσύνες που ολοκληρώθηκαν μεταξύ της 32ης - 36ης εβδομάδας κύησης το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νοσηρότητα έφτανε στο 97,5%. Και το τελευταίο ποσοστό είναι σημαντικό αν αναλογιστεί κάποιος ότι στις περισσότερες κα-

τευθυντήριες οδηγίες, η 34η εβδομάδα ήταν το όριο για την πλήρη ωρίμανση.

### Αντιμετώπιση

Η πρόωρη προ του τέρματος ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών παραμένει μια πρόκληση για τον μαιευτήρα. Η ΠΠΡΥ υποβάλλει την υγεία και τη ζωή της μητέρας και του νεογνού σε κίνδυνο. Η κατάσταση θα πρέπει να ζυγιστεί και να αναθεωρηθεί όταν κάτι τέτοιο απαιτείται. Οι μαιευτήρες που ασχολούνται με αυτή την μαιευτική επιπλοκή θα πρέπει να τη διαχειρίζονται με βάση την ηλικία κύησης.

#### • Ρήξη πριν από την 24η εβδομάδα κύησης.

Αν και συνήθως τα έμβρυα κήσεων κάτω των 24 εβδομάδων και με εκτιμώμενο βάρος κατώτερο των 500 γραμμαρίων θεωρούνται ότι έχουν περιορισμένες πιθανότητες επιβίωσης, έρευνες αναφέρουν ότι ίσως αυτό να μην ισχύει επακριβώς. Σύμφωνα με μία αναφορά, ποσοστό 40% των περιπτώσεων με ΠΠΡΥ πριν από τις 22 εβδομάδες επιβίωσαν<sup>22</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν περιγραφεί και από άλλους. Οι Carroll και συν αναφέρουν ποσοστό επιβίωσης 50% σε ρήξεις που συνέβησαν πριν από τις 20 εβδομάδες<sup>23</sup>. Ως εκ τούτου, τόσο πρόωμες ΠΠΡΥ δεν θα πρέπει να καταδικάζονται a priori και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κάθε επιπρόσθετη εβδομάδα μειώνει τη θνησιμότητα κατά 30%. Ιδιαίτερη σημασία είναι η ηλικία κύησης στην οποία πραγματοποιείται ο τοκετός. Δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν μηδενικό ποσοστό επιβίωσης όταν η γέννηση συμβαίνει σε ηλικία κύησης κάτω των 24 εβδομάδων<sup>21, 22</sup>, αλλά ποσοστό θνησιμότητας 33% αν η γέννηση γίνει μεταξύ 24ης - 28ης εβδομάδας κύησης<sup>21</sup>. Έτσι, δεν πρέπει να αποκλείεται η διατήρηση της κύησης, αν αυτό είναι εφικτό και ασφαλές, και η αποφυγή του πρόωρου τοκετού μέχρι να καταστεί το έμβρυο βιώσιμο.

Η περίπτωση σοβαρού ολιγαμνίου ή η απουσία αμνιακού υγρού αποτελεί καθοριστικό για την επιβίωση παράγοντα. Η έλλειψη αμνιακού υγρού αυξάνει τη συχνότητα βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για το σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης της κάθε περίπτωσης. Έχοντας αυτά υπόψη, οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως και να αναζητείται η συγκατάθεσή τους πριν από κάθε περαιτέρω δράση. Θα πρέπει να προτείνεται προς έγκριση μια συντηρητική, ελάχιστη παρεμβατική μέθοδος. Σ' αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση για τον κίνδυνο

λοίμωξης. Εκτός νοσοκομείου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται μόνο αξιόπιστοι ασθενείς. Παρόλα αυτά, όταν το έμβryo καταστεί βιώσιμο, καλό θα ήταν να νοσηλευτεί η ασθενής για παρακολούθηση και επιβεβαίωση του «καλώς έχειν» της μητέρας και του εμβρύου.

Η καισαρική τομή δεν προτείνεται γενικώς για ηλικίες κύησης κάτω των 24 εβδομάδων<sup>24</sup> αν και υπάρχουν και κάποιες δημοσιευμένες απόψεις που αναφέρουν υψηλότερο δείκτη επιβίωσης όταν πραγματοποιείται καισαρική τομή σε πολύ πρόωρες κήσεις<sup>25</sup>.

#### • Ρήξεις μεταξύ 24 και 32 εβδομάδων

Όταν οι ρήξη συμβεί μετά την 24η εβδομάδα κύησης, η εγκυμονούσα θα πρέπει να νοσηλευτεί. Παρακολούθηση και αναμονή είναι ο ενδεικνυόμενος τρόπος διαχείρισης του περιστατικού εκτός κι αν εμφανιστούν σημεία λοίμωξης και εμβρυϊκής δυσχέρειας. Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή. Το θέμα της τοκόλυσης είναι αμφιλεγόμενο και θα συζητηθεί πιο εκτεταμένα παρακάτω.

Αν δεν υπάρχουν σημεία ότι ο τοκετός βρίσκεται σε εξέλιξη, η ασθενής μπορεί να μεταφερθεί σε πτέρυγα παρακολούθησης κήσεων. Θα πρέπει να γίνονται τακτικές καταγραφές της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας για να τεκμηριωθεί το «καλώς έχειν» του εμβρύου. Σε μελέτες που έχουν δημοσιευτεί έχει προταθεί η διενέργεια βιοφυσικού προφίλ καθημερινά. Το βιοφυσικό προφίλ έχει δείχθει ότι μειώνει τη νεογνική νοσηρότητα αλλά υπάρχουν απόψεις που θεωρούν ότι και η καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση δεν υπολείπεται<sup>26</sup> και σαφώς κοστίζει πολύ λιγότερο. Επίσης, είναι υποχρεωτική η στενή παρακολούθηση της εγκύου για σημεία ενδοαμνιακής λοίμωξης, όπως πυρετός, ευαισθησία της μήτρας και δυσώδη κολπική απέκκριση.

Οι πιθανότητες βιωσιμότητας του εμβρύου αυξάνουν με ταχύ ρυθμό όσο προχωρά η ηλικία κύησης. Η νεογνική θνησιμότητα στην 25η εβδομάδα ανέρχεται στο 32%, στην 26η εβδομάδα πέφτει στο 17% και για όσα γεννηθούν στην 28η εβδομάδα κύησης προσεγγίζει το 10%<sup>27</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί και από άλλους. Οι Paumier και συν, ανακοίνωσαν ποσοστά θνησιμότητας 33,3% για νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 24- 27ης εβδομάδας, 11,1% μεταξύ 27- 30ης εβδομάδας και 0,8% για όσα γεννήθηκαν μεταξύ 30- 32ης εβδομάδας. Ο δείκτης θνησιμότητας ήταν 0% όταν τα νεογνά γεννιόντουσαν μετά τις 32 εβδομάδες κύησης<sup>21</sup>.

#### • Ρήξη μετά τις 32 εβδομάδες

Αντίθετες απόψεις υπάρχουν σχετικά με τον χρόνο αποπεράτωσης του τοκετού και τη διαχείριση των περιστατικών αυτής της ηλικίας. Σε μια μελέτη από τους Mercer και συν δείχθηκε ότι η στάση αναμονής είναι επιβλαβής για το νεογνό, εφόσον οι πνεύμονές του έχουν ωριμάσει<sup>28</sup>. Οι περισσότεροι ειδικοί θεωρούν ότι θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της πνευμονικής ωριμότητας με κάποιο τρόπο. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για να πραγματοποιηθεί αυτό είναι η λήψη δείγματος αμνιακού υγρού με αμνιοπαρακέντηση. Με αυτόν τον τρόπο εκτός της εκτίμησης για την πνευμονική ωριμότητα, το υγρό μπορεί να εξεταστεί για σημεία λοίμωξης με χρώση κατά Gram, επίπεδα γλυκόζης και υπολογισμός λευκών αιμοσφαιρίων.

Εναλλακτικά, όταν η αμνιοπαρακέντηση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί, εκτίμηση της πνευμονικής ωριμότητας μπορεί να γίνει από τη συλλογή αμνιακού υγρού που υπάρχει στον κόλπο. Αν διαπιστωθεί ενδοαμνιακή λοίμωξη ή εξακριβωθεί η πνευμονική ωριμότητα η αποπεράτωση του τοκετού είναι η ενδεδειγμένη λύση.

Αν διαπιστωθεί ότι οι πνεύμονες δεν έχουν φτάσει σε ικανοποιητικό επίπεδο ωρίμανσης, τότε συνήθως προτείνεται στάση αναμονής για τις κήσεις μεταξύ 32- 34ης εβδομάδας και περάτωση του τοκετού στις 34 εβδομάδες. Σε μια έρευνα καταγραφής της άποψης μεταξύ ειδικών στην εμβρυομητρική ιατρική στις ΗΠΑ, το 58% συνέστησε τη διενέργεια τοκετού την 34η εβδομάδα κύησης όταν η ωριμότητα δεν έχει ελεγχθεί<sup>29</sup>.

Οι δημοσιευμένες έρευνες δείχνουν μηδενικό δείκτη θνησιμότητας όταν η ρήξη των μεμβρανών συμβαίνει μεταξύ 30- 32ης εβδομάδας και με ποσοστά επιβίωσης χωρίς νοσηρότητα στο 97,5%. Όταν ο τοκετός πραγματοποιούνταν μεταξύ 30- 32ης εβδομάδας η θνησιμότητα ήταν 0,8% και η επιβίωση χωρίς νοσηρότητα ήταν 96,4%. Σε γεννήσεις πέραν της 32ης εβδομάδας κύησης, η θνησιμότητα ήταν μηδενική και η επιβίωση χωρίς νοσηρότητα ήταν 93,3%<sup>21</sup>.

Το αν αυτά τα δεδομένα είναι επαρκή για επαναπροσδιορισμό του χρόνου αποπεράτωσης του τοκετού στην ΠΠΡΥ απομένει να αποδειχθεί από περαιτέρω έρευνες. Γεγονός όμως είναι ότι τόσο οι μαιευτήρες (κυρίως) όσο και οι παιδίατροι θεωρούν ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 34- 36ης εβδομάδας κύησης είναι ώριμα όσο και τα τελειόμηνα. Εντούτοις, στην καθημερινή κλινική πράξη παρατηρούνται «μικρά» προβλήματα νοσηρότητας που αρκετές φορές δεν καταγράφονται στις μελέτες. Το ποσοστό αυτών στις 34 εβδομάδες

είναι υψηλότερο αυτού στις 35 εβδομάδες. Παρομοίως, τα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ 35-36ης εβδομάδας έχουν περισσότερα ιατρικά προβλήματα συγκρινόμενα με τα τελειόμηνα. Οι συχνότερες επιπλοκές που εμφανίζονται είναι η θερμοκρασιακή αστάθεια, ίκτερος, υπερχοληρυθριναιμία και δυσκολία θηλασμού που επηρεάζουν την παραμονή τους στο νοσοκομείο και στη μονάδα εντατικής θεραπείας<sup>30-32</sup>.

Για ασθενείς που προσέρχονται με ΠΠΡΥ σε ηλικία κύησης κάτω των 34 εβδομάδων ή στους οποίους η αντιμετώπιση περιλαμβάνει παρακολούθηση και αναμονή, η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή. Η τοκόλυση παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα και θα αναφερθεί σχοινοτενώς παρακάτω.

### Αντιβιοτική Θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στην επιμήκυνση της κύησης και στην ελάττωση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας αποδείχθηκε μόλις στα τέλη της δεκαετίας του '90 και στοιχεία από τη βάση δεδομένων Cochrane συνηγορούν προς αυτή την κατεύθυνση<sup>33</sup>. Η λανθάνουσα φάση αυξήθηκε και η χοριοαμνιονίτιδα και η αναπνευστική νοσηρότητα ελαττώθηκαν. Εντούτοις, η χρήση συνδυασμού αμοξυκιλλίνης και κλαβουλανικού οξέως συνδυάστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, έγινε εκτίμηση της επίδρασης των αντιβιοτικών στη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης, εμφάνιση χοριοαμνιονίτιδας και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε γυναίκες με ΠΠΡΥ πριν από τις 34 εβδομάδες<sup>34</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση αντιβιοτικών αύξησε τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης και μείωσε σημαντικά τη συχνότητα της κλινικά διαγνωσμένης χοριοαμνιονίτιδας. Σε ότι αφορά στην νεογνική θνησιμότητα, τα αντιβιοτικά δεν απεδείχθη να έχουν κάποια επίδραση. Ωστόσο, η χορήγηση αντιβιοτικών οδήγησε σε σημαντική μείωση σε συνιστώσες της νεογνικής νοσηρότητας όπως στην ενδοκοιλιακή αιμορραγία και στην ολική συχνότητα εμφάνισης νεογνικών λοιμώξεων. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, περικολιακής λευκομαλακίας και διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο.

Ο τρόπος δράσης των αντιβιοτικών είναι διπλός: εξάλειψη των ανιόντων παθογόνων σύμφωνα με το

αντιμικροβιακό τους φάσμα αλλά επίσης και τροποποίηση του μητρικού και εμβρυϊκού συστήματος απάντησης στη φλεγμονή που είναι αυτό που οδηγεί στον τοκετό και στη νεογνική νοσηρότητα. Άκρως ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η χορήγηση αντιβιοτικών δεν ήταν επωφελής σε γυναίκες που βρίσκονται σε πρόωρο τοκετό με αέριες μεμβράνες<sup>35</sup>.

Δεν υπάρχει, επί του παρόντος, ένα καθιερωμένο προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα. Οι συστάσεις του αμερικανικού εθνικού ινστιτούτου για την υγεία του παιδιού (NHICHHD) περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση αμπικιλλίνης (2 gr κάθε 6 ώρες) και ερυθρομυκίνης (250 mg κάθε 8 ώρες) για 48 ώρες, ακολουθούμενο από μία εβδομάδα από του στόματος θεραπεία με αμοξυκιλλίνη (250 mg κάθε 8 ώρες) και ερυθρομυκίνη (333 mg κάθε 8 ώρες)<sup>36</sup>. Στην πτέρυγα κύησης υψηλού κινδύνου της Α' Μαιευτικής- Γυναικολογικής Κλινικής του ΓΝΑ Αλεξάνδρα χρησιμοποιήθηκε μέχρι πρόσφατα η χορήγηση αμπικιλλίνης 500 mg κάθε 6 ώρες και μετρονιδαζόλης 500 mg κάθε 12 ώρες. Τελευταία, η αμπικιλλίνη αντικαταστάθηκε από αμοξυκιλλίνη 500 mg κάθε 8 ώρες και μετρονιδαζόλης 500 mg κάθε 12 ώρες. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η χορήγηση συνδυασμού αμοξυκιλλίνης και κλαβουλανικού οξέως σχετίστηκε σε μία αναφορά με αυξημένη συχνότητα νεογνικής νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και καλύτερα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Οι ανησυχίες σχετικά με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών στην υγεία των νεογέννητων απαντήθηκαν πρόσφατα με τη δημοσίευση της έρευνας ORACLE I. Σ' αυτήν την έρευνα πραγματοποιήθηκε αναδρομικός έλεγχος μετά από 7 χρόνια, παιδιών οι μητέρες των οποίων που είχαν λάβει ένα από τα δύο ή και τα δύο αντιβιοτικά σκευάσματα (συνδυασμός αμοξυκιλλίνης- κλαβουλανικού και ερυθρομυκίνης) λόγω ΠΠΡΥ. Μελετήθηκαν τόσο οι βραχυχρόνιες όσο και οι μακροχρόνιες επιδράσεις στην υγεία των παιδιών. Επίσης, στην ηλικία των 7 ετών καταγράφηκε τυχόν λειτουργική ή εκπαιδευτική έκπτωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι «κανένα αντιβιοτικό δεν είχε σημαντική επίδραση στο συνολικό επίπεδο διαδικασιών συμπεριφοράς ή σε κάποια ιατρική κατάσταση ή στο επίπεδο εκπαίδευσης»<sup>37</sup>. Τέλος, πρωτόκολλα στα οποία επιχειρείται βράχυνση της διάρκειας χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας δεν έχουν αποδείξει ακόμα την επάρκειά τους και προς το παρόν δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις<sup>38</sup>.

## Χορήγηση Κορτικοστεροειδών

Οι επίσημες συστάσεις για τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών στις γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο πρόωρου τοκετού χρονολογούνται μόλις από το 1995. Έχει επαρκώς αποδειχθεί ότι η χορήγηση μίας σειράς είτε δύο δόσεων βηταμεθαζόνης (12 mg ενδομυϊκά, 24 ώρες μεταξύ των δόσεων) ή τεσσάρων δόσεων δεξαμεθαζόνης (6 mg ενδομυϊκά, 12 ώρες μεταξύ των δόσεων) μειώνει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ποσοστά με ΠΠΡΥ κάτω των 30- 32 εβδομάδων κύησης<sup>39, 40</sup>.

Η ωφέλεια από τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών προκύπτει από την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και της νεογνικής θνησιμότητας. Οι αρχικές ανησυχίες για τυχόν αύξηση του κινδύνου νεογνικής λοίμωξης αποδείχθηκαν ανεδαφικές. Σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε από τους Harding και συν, συνδυασμένα δεδομένα από 15 ελεγχόμενες δοκιμασίες που περιελάμβαναν περισσότερες από 1400 γυναίκες με επιβεβαιωμένη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων επιβεβαίωσαν ότι τα κορτικοστεροειδή μείωσαν τον κίνδυνο συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (RR 0.56, 95% CI 0.46-0.70), ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (RR 0.47, 95% CI 0.31-0.70) και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (RR 0.21, 95% CI 0.05-0.82). Αποδείχθηκε επίσης ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο νεογνικού θανάτου (RR 0.68, 95% CI 0.43-1.07). Τέλος, δεν αποδείχθηκε τυχόν αύξηση του κινδύνου λοίμωξης για τη μητέρα (RR 0.86, 95% CI 0.61-1.20) ή το έμβρυο (RR 1.05, 95% CI 0.66-1.68). Το χρονικό διάστημα που οι εμβρυϊκοί υμένες ήταν ερρηγμένοι δεν επηρέαζε το αποτέλεσμα<sup>40</sup>.

Η μέγιστη δράση μετά από τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών επιτυγχάνεται 1- 2 μέρες μετά από την αρχική δόση και διαρκεί για περίπου 7 μέρες. Παρόλα αυτά, υπάρχουν κλινικά δεδομένα που στοιχειοθετούν επωφελή δράση ήδη μέσα σε 4- 6 ώρες μετά την χορήγηση.

Επαρκή δεδομένα υπάρχουν για να επιβεβαιώσουν ότι μια σειρά χορήγησης κορτικοστεροειδών είναι σαφώς ευεργετική σε ΠΠΡΥ πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης. Παρόλα αυτά, για ΠΠΡΥ μεταξύ της 32ης - 34ης εβδομάδας το βέλτιστο θα ήταν να τεκμηριωθεί πριν από τη χορήγηση τους ότι οι πνεύμονες του εμβρύου παραμένουν ανώριμοι. Αν από τη λήψη αμνιακού υγρού από τον κόλπο διαπιστωθεί ότι υπάρχει πνευμονική ανωριμότητα ή δεν υπάρχει καθόλου υγρό για να πραγματοποιηθεί η

εξέταση, τότε θα πρέπει να χορηγείται κορτιζόνη και σ' αυτές τις εβδομάδες.

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων κορτικοστεροειδών είναι αμφιλεγόμενη. Το όφελος από τις επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς<sup>41-43</sup>. Φαίνεται, πάντως, ότι υπάρχει μια μείωση στη συνολική νοσηρότητα, χωρίς μεταβολή στα ποσοστά θνησιμότητας. Εντούτοις, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την επίδραση των κορτικοστεροειδών στην εμβρυϊκή ανάπτυξη καθώς και για μακροχρόνιες επιδράσεις στην νευροανάπτυξη. Το τελευταίο έχει δείχθει σε εργασίες με πειραματόζωα. Έτσι, δεν συνιστάται γενικά η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων. Ωστόσο, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ή μιας σειράς όταν υπάρχει απόσταση από την πρώτη σειρά δόσεων και αυτή έχει ολοκληρωθεί πριν από τις 28- 32 εβδομάδες. Στη βάση δεδομένων Cochrane το 2007 δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα που αποδείκνυαν βραχυπρόθεσμο όφελος από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων κορτικοστεροειδών σε γυναίκες που κινδύνευαν να γεννήσουν πρόωρα αν και εκφράσθηκε ανησυχία για τις μακροχρόνιες επιπλοκές στην ανάπτυξη του νεογνού<sup>44</sup>. Εντούτοις, πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις αμφισβητούν ακόμη και αυτά τα βραχυπρόθεσμα οφέλη<sup>45</sup>. Στην πτέρυγα κύησης υψηλού κινδύνου της Α' Μαιευτικής- Γυναικολογικής Κλινικής του ΓΝΑ Αλεξάνδρα το πρωτόκολλο χορήγησης κορτικοστεροειδών καθορίζει την χορήγηση δύο δόσεων βηταμεθαζόνης (12 mg ενδομυϊκά, 24 ώρες μεταξύ των δόσεων) και την επανάληψη του σχήματος ανά 4 εβδομάδες. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται, ιδίως για τις τυχόν μακροχρόνιες επιπλοκές της επαναλαμβανόμενης χορήγησης κορτικοστεροειδών στην ανάπτυξη του νεογέννητου.

## Τοκόλυση

Η χορήγηση τοκολυτικών φαρμάκων ως μέρος της συντηρητικής αντιμετώπισης στην ΠΠΡΥ παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Το πιθανό κέρδος της παράτασης της κύησης θα μπορούσε να αποβεί καταστροφικό στην περίπτωση εξάπλωσης μιας ανιούσας φλεγμονής. Επί του παρόντος, η χρήση τους φαίνεται να έχει περιορισμένη αξία. Φαρμακευτικές ουσίες όπως η ριτοδρίνη, η τερβουταλίνη και το θειϊκό μαγνήσιο έχουν αξιολογηθεί και τα δεδομένα δείχνουν ότι η «λανθάνουσα» περίοδος επιμηκύνεται χωρίς, όμως, κάποιο κλινικό όφελος<sup>46-48</sup>. Είναι προφανές ότι αυτό που ενδιαφέρει είναι το τελικό περιγεννητικό αποτέλεσμα και όχι η παρά-



ταση του χρόνου κύησης ως αυτοσκοπός. Στις ΗΠΑ, αποτελεί συνήθη πρακτική η χορήγηση τοκώλυσης για βραχύ χρονικό διάστημα ώστε να εξασφαλιστεί επαρκές χρονικό διάστημα για την επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας<sup>49</sup>.

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία για τα αποτελέσματα της χρήσης της τοκώλυσης ειδικά στην περίπτωση της ΠΠΡΥ είναι περιορισμένες σε αριθμό και στερούνται μεγάλης αποδεικτικής αξίας. Σε έξι τυχαιοποιημένες μελέτες δεν αποδείχτηκε εμβρυϊκό όφελος από τη χρήση τοκώλυσης<sup>47,48,50-52</sup>. Σε μία αναδρομική μελέτη παρουσιάστηκαν αποτελέσματα που εκτός από την παράταση της κύησης δείχτηκε και μειωμένη νεογνική νοσηρότητα<sup>53</sup>. Σε άλλες δύο αναδρομικές μελέτες αναφέρθηκε αύξηση της μητρικής νοσηρότητας<sup>54,55</sup>. Τέλος, στη βιβλιογραφία έχει δημοσιευθεί αναδρομική μελέτη όπου στην ομάδα που χορηγήθηκε τοκώλυση, ο χρόνος μέχρι τον τοκετό ήταν βραχύτερος από την ομάδα που δεν έλαβε τοκώλυση<sup>56</sup>. Το παράδοξο αυτό αποτέλεσμα πιθανά να εξηγείται από το γεγονός ότι στα περιστατικά που χορηγήθηκε τοκώλυση υπήρχε αυξημένη μυομητρική δραστηριότητα που συνετέλεσε στο αποτέλεσμα και αντανάκλα στην ανάγκη για καλύτερα ελεγχόμενες έρευνες.

Συμπερασματικά, επί του παρόντος, η χορήγηση τοκολυτικών μπορεί να θεωρηθεί δικαιολογημένη σε κυήσεις κάτω των 32 εβδομάδων, για βραχύ χρονικό διάστημα (που θα επιτρέψει την ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων) και σε απουσία κλινικής ή υποκλινικής ενδομήτριας λοίμωξης, αποκόλλησης πλακούντα, εμβρυϊκής δυσχέρειας και οποιασδήποτε άλλης αντένδειξης από τη μεριά της μητέρας ή του εμβρύου. Περαιτέρω στοιχεία απαιτούνται ώστε να τεκμηριωθεί πέρα από κάθε αμφιβολία ότι η τοκώλυση είναι επωφελής σε περιπτώσεις ΠΠΡΥ.

## Συμπέρασμα

Η πρόωρη προ του τέρματος ρήξη των εμβρυϊκών υμένων αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της εγκυμοσύνης. Παραμένει μια σημαντική αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και συχνή αιτία εισαγωγών σε νοσοκομεία. Η επίδρασή της στην κύηση εξαρτάται από το χρόνο στον οποίο έγινε η ρήξη και το ίδιο ισχύει και για την αντιμετώπιση. Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αποτελέσει τον παράγοντα που θα κάνει τη διαφορά. Στα πλαίσια της αντιμετώπισης της ΠΠΡΥ μπορεί να χορηγηθούν αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή. Απαιτείται συχνή παρακολούθηση του εμβρύου για σημεία δυσχέρειας και λοίμωξης. Στην ΠΠΡΥ,

υπάρχει μια λεπτή γραμμή μεταξύ της επιθυμίας για περαιτέρω ωρίμανση του εμβρύου in uterus και των πιθανών κινδύνων που συνεπάγεται η παραμονή του σε ένα δυνητικά μολυσματικό περιβάλλον. Η συνειδητοποίηση των επιπλοκών που μπορεί να παρουσιαστούν και η επαγρύπνηση για άμεση παρέμβαση αν αυτές εμφανιστούν, θα εξασφαλίσει την ελαχιστοποίηση των σοβαρών συνεπειών αυτής της μαιευτικής παθολογικής κατάστασης.

## Preterm premature rupture of the fetal membranes

A. Mousiolis, S. Mesogitis, G. Daskalakis, M. Sindos, N. Papantoniou, A. Antsaklis

1st Dept. of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital, Greece

Correspondence: A. Mousiolis, 44 Papadiamantopoulou  
15771 Ilisia  
Tel.: +30 6974838912  
E-mail: thanasism@yahoo.com

## Summary

Preterm premature rupture of the membranes (PPROM) remains an obstetrical issue with aspects still controversial and not fully clarified. Its influence on pregnancy prognosis is mainly determined by the time of rupture, while prompt and accurate diagnosis of PPRM is of great importance. Recent advances on obstetrics, neonatology and genetics have underscored the need for a review on current guidelines and management. In this review we take a look on current literature on PPRM. Several diagnostic tests are mentioned and compared. We propose management strategies according to the gestational age rupture has occurred. We report the latest evidence on genetic interaction in PPRM. Finally, best evidence concerning antibiotic therapy, corticosteroids administration and tocolysis is presented. PPRM is an obstetric complication posing considerable risks and as such, thorough knowledge of this medical situation ensures best outcome for both the mother and the fetus.

Key words: PPRM, preterm premature rupture of membranes, review, diagnosis, risk factors, genetics, management, antibiotics, corticosteroids, tocolysis.

**Βιβλιογραφία**

1. Caughey, A.B., J.N. Robinson, and E.R. Norwitz, Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*, 2008. 1(1): p. 11-22.
2. Becker T., H.J., The use of transvaginal ultrasound for the diagnosis of premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005. 193(6, Supp1): p. S145-S146.
3. Actim PROM. Instructions for use. Medix Biochemica. Finland.
4. AmniSure® ROM (Rupture Of fetal Membranes) Test. Directions for in vitro diagnostic use. AmniSure® International LLC.
5. Lewis, D.F., et al., Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 1992. 80(4): p. 630-4.
6. Hadley, C.B., D.M. Main, and S.G. Gabbe, Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol*, 1990. 7(4): p. 374-9.
7. Harger, J.H., et al., Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 163(1 Pt 1): p. 130-7.
8. Odibo, A.O., M. Talucci, and V. Berghella, Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. 20(3): p. 245-51.
9. Simhan, H.N., et al., The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(1): p. 213-8.
10. Menon, R. and S.J. Fortunato, Fetal membrane inflammatory cytokines: a switching mechanism between the preterm premature rupture of the membranes and preterm labor pathways. *J Perinat Med*, 2004. 32(5): p. 391-9.
11. Romero, R., et al., Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(5): p. 1125-30.
12. Menon, R. and S.J. Fortunato, The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. *J Soc Gynecol Investig*, 2004. 11(7): p. 427-37.
13. Macones, G.A., et al., A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(6): p. 1504-8; discussion 3A.
14. Engel, S.A., et al., Risk of spontaneous preterm birth is associated with common proinflammatory cytokine polymorphisms. *Epidemiology*, 2005. 16(4): p. 469-77.
15. Wang, X., et al., Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*, 2002. 287(2): p. 195-202.
16. Ferrand, P.E., et al., A polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with increased risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Mol Hum Reprod*, 2002. 8(5): p. 494-501.
17. Fujimoto, T., et al., A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter influences amnion cell MMP-1 expression and risk for preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Biol Chem*, 2002. 277(8): p. 6296-302.
18. Kalish, R.B., et al., Association of a maternal CD14 -159 gene polymorphism with preterm premature rupture of membranes and spontaneous preterm birth in multi-fetal pregnancies. *J Reprod Immunol*, 2006. 70(1-2): p. 109-17.
19. Rey, G., et al., Toll receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in a South American population. *Mol Hum Reprod*, 2008. 14(9): p. 555-9.
20. Pasquier, J.C., et al., A prospective population-based study of 598 cases of PPRM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. 121(2): p. 164-70.
21. Paumier, A., et al., Premature rupture of membranes before 32 weeks of gestation: prenatal prognosis factors. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008. 36(7-8): p. 748-56.
22. Morales, W.J. and T. Talley, Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(2): p. 503-7.
23. Carroll, S.G., M. Blott, and K.H. Nicolaides, Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol*, 1995. 86(1): p. 18-25.
24. Mercer, B.M. and R. Lewis, Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Diagnosis and management*. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11(1): p. 177-201.
25. Malloy, M.H., Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. 285-92.
26. Lewis, D.F., et al., A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(6): p. 1495-9.
27. Fanaroff, A.A., et al., Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(5): p. 1423-31.
28. Mercer, B.M., et al., Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized

- trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 169(4): p. 775-82.
29. Healy, A.J., et al., The timing of elective delivery in preterm premature rupture of the membranes: a survey of members of the Society of Maternal-Fetal Medicine. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(5): p. 1479-81.
  30. Wang, M.L., et al., Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*, 2004. 114(2): p. 372-6.
  31. Magriples, U., et al., Delivery at 34 weeks is more costly than at 35 weeks in pregnancies with premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003. 14(1): p. 22-5.
  32. Jones, J.S., et al., Is 34 weeks an acceptable goal for a complicated singleton pregnancy? *Manag Care*, 2002. 11(10): p. 42-7.
  33. Kenyon, S., M. Boulvain, and J. Neilson, Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD001058.
  34. Hutzal, C.E., et al., Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008.
  35. King, J. and V. Flenady, Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4): p. CD000246.
  36. Mercer, B.M., et al., Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*, 1997. 278(12): p. 989-95.
  37. Kenyon, S., et al., Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*, 2008. 372(9646): p. 1310-8.
  38. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(4): p. 1007-19.
  39. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*, 1995. 273(5): p. 413-8.
  40. Harding, J.E., et al., Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 184(2): p. 131-9.
  41. Crowther, C.A., et al., Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 367(9526): p. 1913-9.
  42. Wapner, R.J., et al., Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(3): p. 633-42.
  43. Bonanno, C., K. Fuchs, and R.J. Wapner, Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: risks and benefits. *Obstet Gynecol Surv*, 2007. 62(4): p. 261-71.
  44. Crowther, C.A. and J.E. Harding, Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD003935.
  45. Murphy, K.E., et al., Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9656): p. 2143-51.
  46. Levy, D.L. and S.L. Warsof, Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 1985. 66(5): p. 621-3.
  47. Weiner, C.P., K. Renk, and M. Klugman, The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. 159(1): p. 216-22.
  48. How, H.Y., et al., Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med*, 1998. 7(1): p. 8-12.
  49. Ramsey, P.S., et al., Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(4): p. 1497-502.
  50. Garite, T.J., et al., A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. 157(2): p. 388-93.
  51. Matsuda, Y., T. Ikenoue, and H. Hokanishi, Premature rupture of the membranes--aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. *Gynecol Obstet Invest*, 1993. 36(2): p. 102-7.
  52. Christensen, K.K., et al., Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*, 1980. 55(2): p. 187-90.
  53. Wolfensberger, A., R. Zimmermann, and U. von Mandach, Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes. *Fetal Diagn Ther*, 2006. 21(4): p. 366-73.
  54. Combs, C.A., et al., Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(6): p. 1723-8; discussion 1728-31.
  55. Nassar, A.H. and I.M. Usta, Nonlaboring patients with preterm premature rupture of membranes: duration of antimicrobial prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 198(5): p. 609-10; author reply 610.
  56. Jazayeri, A., M.K. Jazayeri, and G. Sutkin, Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am J Perinatol*, 2003. 20(4): p. 189-93