

Maria K. Kornacka, Justyna Tołłoczko

Received: 22.11.2010

Accepted: 30.11.2010

Published: 31.12.2010

## Zaburzenia oddychania u noworodków urodzonych „blisko terminu”

### Respiratory disorders in the near term newborns

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa, e-mail: mariak@szpitalkarowa.pl

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Wzrost przeżywalności i poprawa jakości życia noworodków z ekstremalnie małą masą ciała stanowi najważniejsze wyzwanie neonatologii. Dzieci urodzone po 32. tygodniu ciąży wydają się w tym świetle mniejszym problemem. Doniesienia z piśmiennictwa coraz częściej zwracają uwagę na problemy podgrupy bardziej dojrzałych wcześniaków, urodzonych po 34., a przed 37. tygodniem ciąży, nazywanych noworodkami urodzonymi „blisko terminu” porodu lub „późnymi wcześniakami”. W ostatnich latach odsetek urodzeń takich dzieci wzrasta. W latach 90. w USA wynosił on 7,3%. Utrata środowiska wewnątrzmacicznego i okres adaptacji do życia pozamacicznego przebiega inaczej u noworodków donoszonych i przedwcześnie urodzonych. U tych pierwszych jest on krótkotrwały i mimo zmian dokonujących się w wielu narządach nie manifestuje się klinicznie. U noworodków urodzonych przedwcześnie okres adaptacji trwa znacznie dłużej i charakteryzuje się określonymi objawami klinicznymi. U tych dzieci częściej niż u noworodków donoszonych występują zaburzenia oddychania, takie jak: przejściowe przyspieszenie oddechów, zespół zaburzeń oddychania czy przetrwałe nadciśnienie płucne. W opublikowanych w 2010 roku naszych badaniach dotyczących 6375 noworodków urodzonych w latach 2008-2009 w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka szczegółowej analizie poddano 725 noworodków urodzonych między 34. i 37. tygodniem ciąży. Odsetek późnych wcześniaków był wysoki i wyniósł 11,37%. Najczęstszym powikłaniem okresu adaptacyjnego w tej grupie dzieci była żółtaczka patologiczna, która wystąpiła w 71,72% przypadków, a najważniejszym – zaburzenia oddychania zdiagnozowane u 24,55% dzieci.

**Słowa kluczowe:** noworodki urodzone „blisko terminu” porodu, rozwój płuc, płyn płucny, przejściowe przyspieszenie oddychania, zespół zaburzeń oddychania, przetrwałe nadciśnienie płucne

#### Summary

The survival rate and quality of life in extremely low birth weight infants remains one of the main challenges of modern neonatology. Therefore preterm children born after 32 weeks of gestational age, are a relatively minor medical problem in comparison to newborns with low and extremely low birth weight. However, current literature frequently underlines medical problems in more mature newborns, born after 34 weeks of gestational age and before 37 weeks of gestational age, so called near term infants or late preterm neonates. The loss of the unique intra-amniotic environment combined with major differences in the adaptation to extra-uterine life in infants born prematurely leads to specific clinical conditions. This is mainly caused by the fact that the adaptation period in late preterm infants is significantly longer than in term infants. Recently the percentage of late preterm neonates in the population of live born children has increased (7.3% according to the latest US data). In our study, which was carried out in years 2008-2009 in Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care Warsaw Medical University, we included 725 neonates. These infants have a higher risk of transient tachypnea of neonates, respiratory distress syndrome, persistent pulmonary hypertension of the neonate, and jaundice. The percentage of late preterm infants reached 11.37% in our study. Respiratory distress syndrome (24.55%) and jaundice (71.72%) are among most frequently diagnosed diseases.

**Key words:** near term newborn, lung development, fetal lung liquid, TTN – transient tachypnea of the newborn, RDS – respiratory distress syndrome, PPHN – persistent pulmonary hypertension of the newborn

Wielkim wyzwaniem współczesnej neonatologii jest zwiększenie przeżywalności oraz poprawa jakości życia noworodków urodzonych z ekstremalnie małą masą ciała. Z tego względu dzieci urodzone po 32. tygodniu ciąży, a zwłaszcza między 34. i 37. tygodniem ciąży, wydają się mniejszym problemem medycznym. Dzieci te nazywane są „późnymi wcześniakami” lub urodzonymi „blisko terminu”. Chociaż noworodki z tej grupy wykazują morfologiczną i czynnościową niedojrzałość, to przez personel medyczny traktowane są często jak dzieci urodzone o czasie. Powodem wyodrębnienia tej grupy była obserwowana większa zachorowalność okresu noworodkowego, a przede wszystkim częściej występujące zaburzenia adaptacyjne w pierwszych 24. godzinach życia<sup>(1-4)</sup>. Ostatnio noworodki urodzone „blisko terminu” znajdują się w centrum zainteresowania światowej neonatologii. Liczba „późnych wcześniaków” wzrasta i szacowana jest na 10-15%. Stanowią one 70% wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie<sup>(2)</sup>. W naszej placówce w latach 2008-2009 odsetek takich dzieci wynosił 11,37%, a w USA rodzi się około 400 000 „późnych wcześniaków” rocznie<sup>(5)</sup>. Wzrostowa tendencja urodzeń związana jest z technikami wspomaganego rozrodu i tym samym ze zwiększającą się liczbą ciąż wielopłodowych. Paradoksalnie postęp perinatologii i metod oceny dobrostanu płodu poprzez zwiększenie precyzyjności diagnostyki i częstsze wykrywanie zaburzeń czynności serca płodu zwiększył także konieczność zakończenia ciąży przed terminem, głównie drogą cięcia cesarskiego<sup>(2,6-11)</sup>. W opublikowanych w 2010 roku naszych badaniach dotyczących 6375 noworodków urodzonych w latach 2008-2009 w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka szczegółowej analizie poddano 725 noworodków urodzonych między 34. i 37. tygodniem ciąży. Najczęstszym powikłaniem okresu adaptacyjnego w tej grupie dzieci była żółtaczką patologiczną, która wystąpiła w 71,72%, a najpoważniejszym – zaburzenia oddychania zdiagnozowane u 24,55% dzieci<sup>(5)</sup>. Utrata środowiska wewnątrzmacicznego i okres adaptacji do życia pozamacicznego przebiega inaczej u noworodków donoszonych i przedwcześnie urodzonych. U tych pierwszych jest on krótkotrwały i mimo zmian dokonujących się w wielu narządach nie manifestuje się klinicznie. U noworodków urodzonych przedwcześnie okres adaptacji trwa znacznie dłużej i charakteryzuje się określonymi objawami klinicznymi. U późnych wcześniaków obserwujemy częściej: zaburzenia oddychania, bezdechy, zaburzenia termoregulacji, trudności w odżywianiu, hipoglikemię i hiperbilirubinemię<sup>(5,12-14)</sup>.

### ROZWÓJ PŁUC I ROLA PŁYNU PŁUCNEGO

Rozwój płuc jest złożonym procesem wzrostu i dojrzewania tkankowego. Procesy te regulowane są zarówno

przez czynniki hormonalne, jak i biochemiczne. Na wzrost masy płuc wpływają głównie czynniki fizyczne, takie jak: objętość płynu płuc, ruchy oddechowe płodu, przestrzeń wewnątrz klatki piersiowej czy objętość płynu owodniowego. W życiu wewnątrzmacicznym rola płuc jest znikoma, wymiana gazowa odbywa się drogą łożyska, a przez naczynia płucne przepływa około 10% krwi krążącej. Rozpoczęcie prawidłowej czynności oddechowej zależy od prawidłowego rozwoju morfologicznego i czynnościowego płuc i jest zwykle opóźnione i zaburzone u noworodków urodzonych przedwcześnie.

Okres między 34. i 37. tygodniem ciąży, ten, w którym rodzą się „późne wcześniaki”, to formowanie się ostatecznych czynnościowo jednostek układu oddechowego. Kończy się okres woreczkowy rozwoju płuc i rozpoczyna się okres formowania pęcherzyków. Jest to równocześnie okres dojrzewania naczyń płucnych i gwałtownego zwiększania się puli surfaktantu. Jednak stale niedokończony czynnościowo rozwój płuc wyraża się po urodzeniu zaburzeniami absorpcji płynu płucnego i nieadekwatną czynnością surfaktantu, co zaburza prawidłową wymianę gazową. Najczęstszą przyczyną niewydolności oddychania u noworodka są przetrwałe zaburzenia oddychania związane z nieprawidłowym wchłanianiem płynu płucnego<sup>(2,15-16)</sup>.

Płuca w życiu płodowym wypełnione są płynem płucnym. Pochodzenie tego płynu długo pozostawało niejasne. W 1948 roku badacze francuscy wykazali, że jego głównym składnikiem jest płyn owodniowy<sup>(17-18)</sup>. Drugi komponent to wydzielina nabłonka oddechowego. Dalsze prace potwierdziły obecność aktywnego transportu jonów przez nabłonek płuc płodu owiec oraz udział jonów chlorkowych i sodowych w wydzielaniu płynu płucnego do światła płuc. Funkcja wydzielnicza płuc rozpoczyna się już w 6. tygodniu życia płodowego. Dzielne wydzielanie płynu płucnego wynosi około 500 ml. Jest on potrzebny do prawidłowego wzrastania miąższu. Dla efektywnej pourodzeniowej wymiany gazowej przestrzeń pęcherzykowa musi być opróżniona z płynu płucnego<sup>(15-16)</sup>. W produkcji, wydzielaniu i pourodzeniowym wchłanianiu płynu zasadniczą rolę odgrywa jon chlorkowy i stężenie białka. W życiu wewnątrzmacicznym płyn płucny jest aktywnie wytwarzany przez pompę chlorkową powodującą napływ chlorków i wody z przestrzeni śródmiąższowej do pęcherzykowej. Płyn płucny w przestrzeni, która po urodzeniu staje się przestrzenią oddechową, jest bardzo ubogobiałkowy (<0,03 mg/ml) i bogatochlorkowy (Cl 150 mEq/l). Z kolei płyn w przestrzeni śródmiąższowej zawiera około 100 razy więcej białka. Duża różnica ciśnień hamuje przepływ płynu do przestrzeni pęcherzykowej. Jednak ciśnienie filtracyjne, przezsłuzówkowa resorpcja sodu przez kanały sodowe na zasadzie działania sił Starlinga i mechaniczny ucisk struktur kanału rodowego na klatkę piersiową płodu nie tłumaczą do końca złożonego procesu „znikania” płynu płucnego<sup>(18-19)</sup>. Zmiany

hormonalne występujące pod koniec ciąży biorą także znaczny udział w obniżeniu wydzielania płynu płucnego. Największe znaczenie ma  $\beta$ -adrenergiczny wpływ epinefryny. Receptory  $\beta$ -adrenergiczne u płodu wrażliwe są wraz z dojrzałością płuc i przebiegiem ciąży, co umożliwia donoszonemu noworodkowi dobrą odpowiedź na epinefrynę podczas porodu. Udział wazopresyny we wchłanianiu płynu płucnego jest również bardzo korzystny. Oba wymienione hormony odgrywają zasadniczą rolę w absorpcji płynu płucnego pod koniec ciąży i po urodzeniu. Jego szybkie wchłanianie w pęcherzykach ma duże znaczenie w adaptacji układu oddechowego do życia pozamacicznego. Przerwanie tego procesu może prowadzić do zatrzymania płynu w pęcherzykach, powodując stan hipowentylacji i przejściowe przyspieszenie oddychania (TTN)<sup>(20)</sup>.

### PRZETRWALE PRZYSPIESZENIE ODDECHÓW

Dla wystąpienia prawidłowego pierwszego oddechu istotna jest droga porodu, a także czas odpełnienia noworodka. Przy porodzie drogami i siłami natury dochodzi do ucisku klatki piersiowej płodu w kanale rodzimym kobiety. Powoduje to wytworzenie w klatce piersiowej płodu ujemnego ciśnienia. Po urodzeniu główki płód dąży do wyrównania tego ciśnienia, wciągając powietrze z zewnątrz. Dodatkowo powoduje to usunięcie 10% płynu płucnego na zewnątrz, pozostałe 90% zostaje następnie wchłonięte do naczyń włosowatych i limfatycznych płuc. Odbywa się to zwykle w ciągu 3 godzin po porodzie, a proces ten nie powinien trwać dłużej niż 6 godzin. Przedstawione mechanizmy nie działają podczas porodu drogą cięcia cesarskiego. Elektywne cięcie cesarskie – niepoprzedzone czynnością skurczową macicy – jest czynnikiem ryzyka powikłań okołoporodowych u „późnych wcześniaków” w porównaniu z planowanym porodem drogami natury. W tej samej grupie dojrzałości u dzieci urodzonych ze wskazań medycznych obserwowano statystycznie mniej powikłań. Czynnikiem wpływającym na przedwczesne zakończenie ciąży bez wskazań medycznych jest często niewiedza pacjentek (tzw. cięcia cesarskie „na życzenie”), jak również personelu medycznego<sup>(6-7,10)</sup>. Według American College of Obstetricians and Gynecologists decyzja o zakończeniu ciąży przed 39. tygodniem powinna być podjęta wyłącznie z powodu powikłań medycznych lub położniczych bądź

- wstrząs hipowolemiczny
- kwasica metaboliczna
- hipoperfuzyjne płuco
- zaburzenia wentylacji
- wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej
- niedotlenienie mięśnia sercowego
- niedokrwistość

Tabela 1. Powikłania wczesnego odpełnienia noworodka<sup>(15)</sup>

po udowodnieniu dojrzałości płuc płodu w oparciu o badanie surfaktantu w płynie owodniowym pobranym drogą amniopunkcji<sup>(11)</sup>.

Oddechowym zaburzeniom adaptacyjnym zależnym od opóźnionego wchłaniania płynu płucnego towarzyszyć mogą zaburzenia przepływu płucnego związane z przedwczesnym odpełnieniem noworodka. Maksymalne przetoczenie krwi z łożyska do płodu dokonuje się zwykle w ciągu 40-60 sekund po urodzeniu. Jest to więc najkorzystniejszy czas przecięcia pępowiny. Wczesne odpełnienie, częściej występujące podczas porodu drogą cięcia cesarskiego, może doprowadzić do niedokrwistości, a nawet do wstrząsu hipowolemicznego (tabela 1)<sup>(15)</sup>. Bezpośrednio po urodzeniu obserwujemy nieregularne oddechy, często z udziałem dodatkowych mięśni oddechowych. U zdrowego, donoszonego noworodka w ciągu kilkunastu minut dochodzi do ich normalizacji. Oddechy stają się rytmiczne, ich częstotliwość wynosi 40-60 na minutę. U noworodków urodzonych „blisko terminu” nieregularny tor oddychania utrzymuje się znacznie dłużej i często wymaga postępowania leczniczego. Prospektywne badanie De Luca i wsp. obejmujące 56 549 porodów noworodków o czasie i późnych wcześniaków wykazało zdecydowanie mniejsze ryzyko powikłań oddechowych w grupie 38.-40. tygodnia ciąży niż w grupie 34.-37. tygodnia ciąży<sup>(9)</sup>.

### ZESPÓŁ ZABURZEŃ ODDYCHANIA

U „późnych wcześniaków” obserwujemy wiele czynników ryzyka niedoboru surfaktantu (tabela 2) i wystąpienia zespołu zaburzenia oddychania. Dotyczy to noworodków z ciąż wielopłodowych, bliźniaczych, noworodków matek chorych na cukrzycę oraz urodzonych drogą cięcia cesarskiego bez rozpoczęcia czynności porodowej. Wszystkie te zespoły kliniczne występują częściej w grupie noworodków urodzonych około terminu porodu<sup>(5,12-14)</sup>. Yoder i wsp. w ciągu dziewięcioletniej obserwacji stwierdzili zmniejszenie średniego wieku urodzonych dzieci z 40 do 39 tygodni ciąży. Pośrednio wskazuje to na większą liczbę późnych wcześniaków oraz większą zachorowalność w tej grupie na ZZO, zespół zachłyśnięcia smółką, zapalenie płuc<sup>(21-22)</sup>. U noworodków matek chorych na cukrzycę opóźnienie dojrzewania płuc płodu spowodowane jest antagonistycznym działaniem insuliny na kortyzol stymulujący wytwarzanie surfaktantu, a także obniżonym stężeniem

- niski wiek ciążowy
- nadciśnienie i cukrzyca u matki
- cięcie cesarskie wykonane przed rozpoczęciem czynności porodowej
- płęć męska
- drugi płód w ciąży bliźniaczej
- niedotlenienie
- hipotermia

Tabela 2. Czynniki ryzyka zespołu zaburzeń oddychania

prolaktyny. Odpowiednie stężenie prolaktyny stymuluje wydzielanie nadnerczowych glikokortykosteroidów odpowiedzialnych za rozpoczęcie prawidłowej czynności skurczowej macicy. Zmniejszenie puli surfaktantu płucnego obserwujemy także w zapaleniu płuc i sepsie noworodkowej<sup>(22)</sup>.

### PRZETRWAŁE KRĄŻENIE PŁODOWE

Kiedy noworodki rodzą się blisko terminu, zwłaszcza drogą cięcia cesarskiego przed rozpoczęciem czynności skurczowej, dochodzi do zaburzenia czynności hormonalnej, co powoduje zaburzenia wchłaniania płynu płucnego. Zwykle zaburzenia występują w pierwszych 24-48 godzinach życia, ale niekiedy utrzymują się dłużej, co może prowadzić do nadciśnienia płucnego czy przetrwałego krążenia płodowego (PPHN). Przetrwałe krążenie płodowe to jeden z najcięższych stanów u noworodków, odpowiedzialny za ciężką postać niewydolności oddechowej. Jego częstość szacowana jest na 1,4-2 na 1000 żywo urodzonych dzieci. W praktyce klinicznej zespół ten występuje w: przepuklinie przeponowej, zespole aspiracji smółki, zapaleniu płuc wywołanym najczęściej przez patogen *Streptococcus* typu B lub w ciężkim zespole zaburzeń oddychania. Może on przybierać także postać idiopatyczną, w której trudno jest określić przyczynę. Zmiany patofizjologiczne mogą wyrażać się skurczem prawidłowo zbudowanych naczyń płucnych, przerostem błony mięśniowej tętnic płucnych, niedorozwojem zarówno naczyń płucnych, jak i miąższu (hipoplazja płuc, przepuklina przeponowa). Objawy kliniczne to stan ciężkiej hipoksemii przebiegający z niewydolnością oddechową<sup>(23-24)</sup>. Miarą ciężkości stanu ogólnego jest wysoki wskaźnik utlenowania  $OI = (MAP \times FiO_2) / paO_2$  (gdzie MAP to średnie ciśnienie w drogach oddechowych,  $FiO_2$  – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej,  $paO_2$  – stężenie tlenu we krwi tętnicznej) i duża różnica pęcherzykowo-tętnicza  $[AaDO_2 = (713 \times FiO_2 \times 100) / paO_2]$ . Leczeniem z wyboru w PPHN jest stosowanie inhalacyjnego egzogenego tlenu azotu – iNO, który jest selektywnym wazodylatatorem mięśni gładkich naczyń płucnych. U części noworodków skuteczność iNO jest ograniczona i konieczne staje się zastosowanie ECMO – pozaustrojowego błonowego utlenowania<sup>(25-26)</sup>.

### PODSUMOWANIE

Zaburzenia oddychania, a także niewydolność oddechowa obserwowana częściej w omawianej grupie dzieci wydłużają znacznie czas hospitalizacji w porównaniu z grupą noworodków donoszonych. Przy wypisie należy dokładnie poinformować rodziców o możliwości wystąpienia powikłań w okresie niemowlęcym u późnych wcześniaków. Jest to grupa ryzyka zwiększonej zachorowalności i śmiertelności niemowląt.

### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Wang M.L., Dover D.J., Fleming M.P. i wsp.: Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-376.
2. Engle W.A., Tomashek K.M., Wallman C.; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120: 1390-1401.
3. Pulver L.S., Guest-Warnick G., Stoddard G.J. i wsp.: Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1072-1077.
4. Escobar G.J., Clark R.H., Greene J.D.: Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin. Perinatol.* 2006; 30: 28-33.
5. Tołłoczko J., Kornacka M.K., Sonczyk A., Zapala Ł.: Late preterm neonates – a significant neonatal problem? *Ginekol. Pol.* 2010; 81: 693-698.
6. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: cięcie cesarskie. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 378-384.
7. Troszyński M., Niemiec T., Wilczyńska A.: Ocena funkcjonowania selektywnej trójstopniowej opieki perinatalnej na podstawie analizy umieralności okołoporodowej wczesnej i cięć cesarskich w 2008 roku. *Ginekol. Pol.* 2009; 80: 670-677.
8. Davidoff M.J., Dias T., Damus K. i wsp.: Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992-2002. *Semin. Perinatol.* 2006; 30: 8-15.
9. De Luca R., Boulvain M., Irion O. i wsp.: Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics* 2009; 123: 1064-1071.
10. Reddy U.M., Chia-Wen K., Tonse N.K. i wsp.: Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 234-240.
11. Guidelines for Perinatal Care. Wyd. 5, American College of Obstetricians and Gynecology, Keraneyville (WV) 2002: 148.
12. Raju T.N., Higgins R.D., Stark A.R., Leveno K.J.: Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207-1214.
13. Santos I.S., Matijasevich A., Silveira M.F. i wsp.: Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2008; 22: 350-359.
14. McIntire D.D., Leveno K.J.: Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111: 35-41.
15. Mercer J.S., Skovgaard R.L.: Neonatal transitional physiology: a new paradigm. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2002; 15: 56-75.
16. Bland R.D., Carlton D.P., Jain L.: Lung fluid balance during development and in neonatal lung disease. W: Bancalari E. (red.): *The Newborn Lung*. Saunders, New York 2008: 141-165.
17. Jost A., Policard A.: Contribution expérimentale à l'étude du développement prénatal du poumon chez le lapin. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* 1948; 37: 323-332.
18. Developmental physiology: a tribute to the influence of Alfred Jost. *Biol. Neonate* 1989; 55: 321-389.
19. Dudell G.G., Jain L.: Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin. Perinatol.* 2006; 33: 803-830.

Ciąg dalszy piśmiennictwa znajduje się na str. 297.