

Η πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου σε φυσιολογικές και παθολογικές κυήσεις

Κ. Σαραφίδης, Β. Δρόσου-Αγακίδου

Α΄ Νεογνολογική Κλινική και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Fetal pulmonary maturation in normal and complicated pregnancies

Sarafidis K, Drosou-Agakidou V

1st Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,

Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece

Paediatr N Gr 2012, 24: 239 - 246

Περίληψη: Η πνευμονική ωρίμανση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία δεν είναι ακόμη απόλυτα κατανοητή. Στο συγκεκριμένο άρθρο, συνοψίζεται η ανατομική και λειτουργική ωρίμανση των πνευμόνων και περιγράφεται το πώς επηρεάζεται από συνήθεις μαιευτικές καταστάσεις. Παράλληλα, ανασκοπούνται τα υπάρχοντα δεδομένα για το ρόλο της προγεννητικής χορήγησης στεροειδών στην πρόληψη των αναπνευστικών προβλημάτων νεογνών κυήσεων υψηλού κινδύνου.

Abstract:

Pulmonary maturation is a complex process still not fully understood. Herein, we review anatomical and functional maturation of the lungs and describe common pregnancy conditions by which fetal lung growth and development may be considerably affected. Current evidence on the role of prenatal steroid administration at high risk pregnancies for preventing neonatal respiratory problems is also presented.

Λέξεις-Κλειδιά: αναπνευστική δυσχέρεια, προγεννητικά στεροειδή, νεογνά, επιπλοκές κύησης

Key-words: respiratory distress syndrome, antenatal steroids, neonates, pregnancy complications

Εισαγωγή

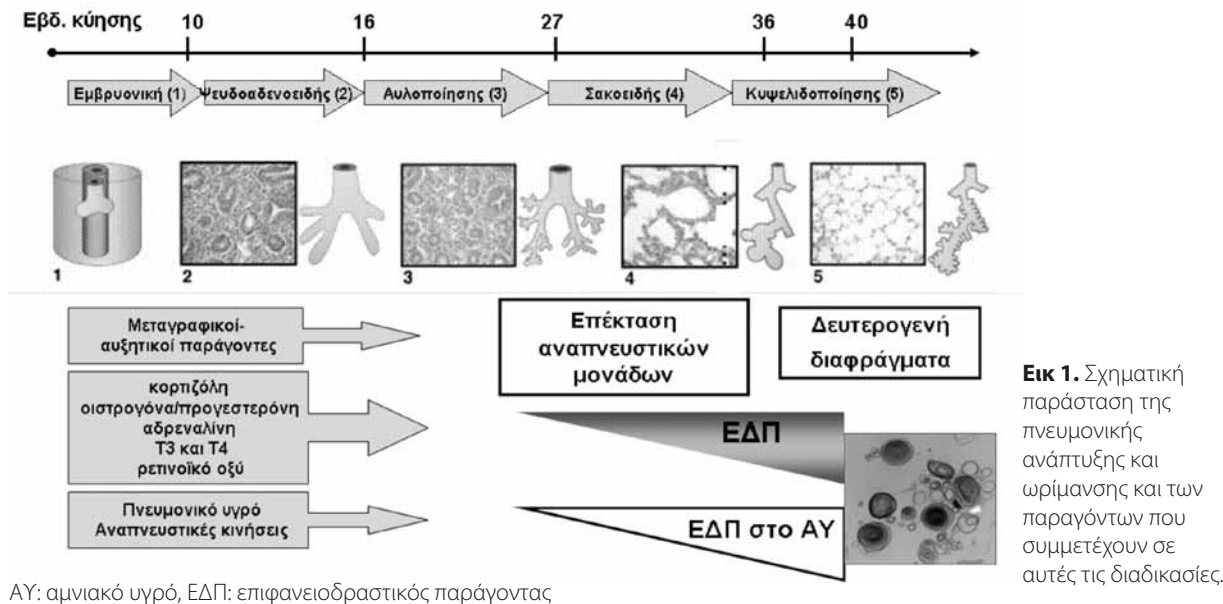
Η ανάπτυξη και ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου αποτελεί κοινό σημείο μεγάλου κλινικού και ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος μεταξύ μαιευτήρων και νεογνολόγων λόγω της προωρότητας και των συνεπειών της, κυρίως στο νεογνό. Στο συγκεκριμένο άρθρο, συνοψίζεται η ανατομική και λειτουργική ωρίμανση των πνευμόνων και περιγράφεται η επίδραση που μπορεί να έχουν σε αυτήν συνήθεις μαιευτικές καταστάσεις. Παράλληλα, ανασκοπούνται τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη δράση της προγεννητικής χορήγησης φαρμάκων – κυρίως των κορτικοστεροειδών (ΚΣ) - στην εμφάνιση αναπνευστικών προβλημάτων σε νεογνά κυήσεων υψηλού κινδύνου, προώρων ή τελειομήνων.

Ανάπτυξη των πνευμόνων

Η ανάπτυξη του πνεύμονα αποτελεί μια διαδικασία υψηλής ρύθμισης και διαφοροποίησης (Εικόνα 1). Είναι, πράγματι, αξιοθαύμαστο το γεγονός ότι από την επιθηλιακή προβολή του αρχέγονου εντέρου (περίπου την 4^η εβδομάδα της κύησης) θα δημιουργηθεί η αναπνευστική μονάδα, που θα επιτελέσει στα τελικά στάδια της πνευμονικής ανάπτυξης το σκοπό της δημιουργίας της, την επαρκή ανταλλαγή των αερίων στο ατμοσφαιρικό περιβάλλον.

Ιστολογικά, η διαδικασία της πνευμονικής ανάπτυξης και ωρίμανσης διακρίνεται σε 5 περιόδους: α) την εμβρυονική, β) τη ψευδο-αδενοειδή (8^η-16^η εβδομάδα κύησης), γ) της αυλοποίησης (17^η-27^η εβδομάδα κύησης), δ) τη σακοειδή (28^η-35^η εβδομάδα κύησης) και τέλος ε) της κυψελιδοποίησης,

Ανάπτυξη των πνευμόνων



ΑΥ: αμνιακό υγρό, ΕΔΠ: επιφανειοδραστικός παράγοντας

όπου έχουμε την εμφάνιση αληθών κυψελίδων ($\geq 36^{\text{η}}$ εβδομάδα κύησης - 2° με 5° χρόνο ζωής)¹. Οι γνώσεις μας σχετικά με την πολύπλοκη διαδικασία της μορφογένεσης και τελικής διαφοροποίησης είναι σχετικά περιορισμένες. Ωστόσο, φαίνεται ότι σε αυτήν συμμετέχουν διάφοροι μεταγραφικοί και αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες (κορτιζόλη, αδρεναλίνη, T3 και T4, ρετινοϊκό οξύ), συστατικά της θεμέλιας ουσίας (matrix) και φυσικές δυνάμεις (παραγωγή πνευμονικού υγρού, εμβρυικές αναπνευστικές κινήσεις)². Σημαντική στην πνευμονική ανάπτυξη είναι, επίσης, η δημιουργία νέων αγγείων (αγγειογένεση), απαραίτητων για την αιμάτωση των πνευμόνων στη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και την ανταλλαγή των αερίων μετά τη γέννηση.

Ο ενδογενής επιφανειοδραστικός παράγοντας (ΕΔΠ) αποτελεί μίγμα φωσφολιπιδίων (90%) και πρωτεϊνών (10%) και παράγεται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II, όπου συσσωρεύεται στα φολιδωτά σωματίδια πριν απελευθερωθεί στις κυψελίδες. Είναι απαραίτητος για τη μείωση της επιφανειακής τάσης ενώ συμμετέχει και στη φυσική άμυνα του πνεύμονα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών και ιών. Η έλλειψη του ΕΔΠ οδηγεί σε ανάπτυξη του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), η συχνότητα του οποίου είναι αντι-

στρόφως ανάλογη προς την ηλικία κύησης. Από κλινική άποψη, είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς ότι: α) η σύνθεση του ΕΔΠ στον άνθρωπο αρχίζει την $22^{\text{η}}$ - $24^{\text{η}}$ εβδομάδα κύησης, β) τα φολιδωτά σωματίδια εμφανίζονται στο κυτταρόπλασμα των πνευμονοκυττάρων περίπου στις 24 εβδομάδες αν και αυξάνουν στο αμνιακό υγρό μετά την $32^{\text{η}}$ εβδομάδα (μη χρονικός συγχρονισμός εμφάνισης και έκκρισης του ΕΔΠ) και γ) η σύνθεση της λεκιθίνης αυξάνει μετά την $28^{\text{η}}$ εβδομάδα και μέχρι τον τοκετό, με μέγιστη αύξηση στις 36 εβδομάδες κύησης¹. Οι διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες εκτίμησης της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου εμφανίζουν χαμηλή ευαισθησία και έχουν φτωχή προγνωστική αξία¹.

Ενδοκρινική απάντηση στην κύηση και εμβρυική (πνευμονική) ωρίμανση

Η φυσιολογική πνευμονική ωρίμανση στο ανθρώπινο έμβryo πιστεύεται ότι προκαλείται από μια σειρά διαδικασιών που προάγονται από το στρες μητρικής, πλακουντιακής ή εμβρυικής προέλευσης. Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (ΥΥΕ) αποτελεί μείζονος σημασίας νευρο-ενδοκρινική οδό για την απάντηση στο στρες, και γενικότερα τη διατήρηση της εμβρυικής ομοιόστασης, ωρίμανσης και ανάπτυξης³. Το γλυκοκορ-

τικοειδές (ΓΚ) κορτιζόλη αποτελεί το τελικό προϊόν του άξονα και έχει πολλαπλές επιδράσεις στα διάφορα συστήματα.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, συμβαίνουν δραματικές αλλαγές στη λειτουργία του άξονα ΥΓΕ της μητέρας, στην οποία αυξάνουν φυσιολογικά τα επίπεδα κορτιζόλης⁴. Η αυξημένη μητρική κορτιζόλη μπορεί να διέλθει από τον πλακούντα. Παράλληλα, ωστόσο, διεγείρεται η παραγωγή του παράγοντα απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH) από τον πλακούντα, ο οποίος απελευθερώνεται στο μητρικό και εμβρυικό διαμέρισμα επιδρώντας, αντίστοιχα, στα επίπεδα κορτιζόλης της μητέρας και του εμβρύου. Η πλακουντιακή CRH (όπως και η φλοιοτρόπος ορμόνη-ACTH και η κορτιζόλη) αυξάνει κυρίως στα τελευταία στάδια της κύησης επηρεάζοντας την εμβρυική ωρίμανση καθώς και τον χρόνο τοκετού³.

Ο εμβρυικός άξονας ΥΓΕ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στα πολύ υψηλά επίπεδα ΓΚ, ενώ τα επινεφρίδια του εμβρύου συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη και ωρίμανση των πνευμόνων. Επιπλέον, τα ενδογενή και εξωγενή ΓΚ μπορεί να προγραμματίζουν τον εμβρυικό άξονα, με σημαντικές συνέπειες για τις διάφορες λειτουργίες μετά τη γέννηση. Τα εξωγενή ΚΣ διέρχονται ευκολότερα από τον πλακούντα συγκριτικά με τα ενδογενή, γιατί δεν μεταβολίζονται εύκολα³. Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της εμβρυικής κορτιζόλης καταστέλλονται για αρκετές ημέρες μετά την προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (ΠΚΣ)⁵. Η φύση και το μέγεθος της επίδρασης εξαρτάται από τον τύπο των στεροειδών, τον αριθμό των δόσεων και τον χρόνο έκθεσης.

Ορισμένες ορμόνες του εμβρύου, όπως οι θυροειδικές, προάγουν την πνευμονική ωρίμανση, ενώ άλλες, όπως η ινσουλίνη και τα ανδρογόνα, την επιβραδύνουν ή την αναστέλλουν. Η τεράστια αύξηση των κατεχολαμινών του εμβρύου ως μεταβολική απάντηση στο στρες του τοκετού⁶ έχει ιδιαίτερα ευνοϊκή επίδραση στη μετάβαση από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή.

Παθολογικές καταστάσεις της κύησης και πνευμονική ωρίμανση

Φλεγμονή

Η ενδομήτρια λοίμωξη και φλεγμονή (χοριοαμνιονίτιδα) είναι συχνή σε πρόωρο τοκετό κάτω από τις 30 εβδομάδες⁷. Μελέτες σε ζώα έδειξαν

ότι η φλεγμονή του εμβρύου προκαλεί αύξηση του ΕΔΠ μέσω της άμεσης επίδρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον πνεύμονα⁸. Επιπλέον, η λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί σε πειραματικά μοντέλα όχι μόνο με ύπαρξη πνευμονικής φλεγμονής αλλά και με αναστολή της κυψελιδοποίησης του αναπτυσσόμενου πνεύμονα μετά τη γέννηση⁹. Παλαιότερες κλινικές μελέτες περιγράφουν μικρότερη πιθανότητα ΣΑΔ και αυξημένο κίνδυνο βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) σε χοριοαμνιονίτιδα¹⁰. Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον ότι σε πιο πρόσφατες αναφορές, όπου η συχνότητα χορήγησης ΠΚΣ ήταν υψηλή, δεν επιβεβαιώνεται η σχέση χοριοαμνιονίτιδας και ΒΠΔ¹¹, γεγονός που ενισχύει σαφώς τη χορήγησή τους σε χοριοαμνιονίτιδα και επικείμενο πρόωρο τοκετό. Φαίνεται, πάντως, ότι διάφοροι παράγοντες (ΠΚΣ, μηχανικός αερισμός, ΚΣ μεταγεννητικά) μπορούν να τροποποιήσουν την ανάπτυξη των πνευμόνων σε έδαφος φλεγμονής, ελαττώνοντας ή αυξάνοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση¹².

Υπολειπόμενη ενδομήτρια αύξηση

Οι απόψεις σχετικά με την επίδραση της υπολειπόμενης ενδομήτριας αύξησης (ΥΕΑ) στην πνευμονική ωρίμανση είναι αντικρουόμενες. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι πνεύμονες των νεογνών με ΥΕΑ είναι πιο ώριμοι, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων των ΓΚ ως συνέπεια της χρόνιας υποξίας¹³, ενώ άλλοι το αντίθετο¹⁴. Επιπλέον, σε έμβρυα με ΥΕΑ έχουν περιγραφεί μεταβολές στη δομή των πνευμόνων αναφορικά με τα κυψελιδικά κύτταρα και το παρέγχυμα^{15,16}. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η πνευμονική λειτουργία μπορεί να υπολείπεται σημαντικά στα νεογέννητα με ΥΕΑ και χρόνια υποξία. Από κλινική άποψη, πάντως, πιστεύεται ότι οι διαφορετικές αιτίες ΥΕΑ και/ή υποξίας προκαλούν διαφορετικές απαντήσεις στον εμβρυικό πνεύμονα.

Διαβήτης στην κύηση

Η φτωχή ρύθμιση του διαβήτη στην κύηση μπορεί να καθυστερήσει την πνευμονική ωρίμανση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΣΑΔ. Αντίθετα, τα έμβρυα-νεογνά διαβητικών μητέρων με καλό γλυκαιμικό έλεγχο εμφανίζουν πνευμονική ωρίμανση παρόμοια με εκείνη των εμβρύων-νεογνών μη διαβητικών μητέρων¹⁷. Για τον λόγο αυτό, ορισμένοι ερευνητές συστήνουν να γίνεται έλεγχος της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου σε διαβητικές κυήσεις με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

χο, ακόμη και αν είναι τελειόμηνες¹⁸. Επιπλέον, τα έμβρυα και νεογνά των διαβητικών μητέρων εμφανίζουν διαταραχές στη μορφολογική ανάπτυξη των πνευμόνων, όπως καθυστέρηση στην ανάπτυξη των πνευμονοκυττάρων τύπου II και στην ανάπτυξη-επέκταση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Η δευτεροπαθής υπερινσουλιναίμια λόγω της υπερπλασίας των β-κυττάρων του παγκρέατος σχετίζεται άμεσα με την αναστολή της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου¹⁹. Μελέτες σε ζώα δείχνουν, επίσης, ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης μπορούν να αναστείλουν τη σύνθεση του ΕΔΠ από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II²⁰.

Φαρμακολογική προαγωγή της πνευμονικής ωρίμανσης σε διάφορες κλινικές καταστάσεις

Στεροειδή

Τα συνθετικά στεροειδή δεξαμεθαζόνη (μίγμα 1:1 δινατριούχου φωσφορικής και οξικής δεξαμεθαζόνης, Celestone Chronodose®: 2 mL=12 mg) και βηταμεθαζόνη (νατριούχος φωσφορική, Decadron®: 2 mL=8 mg) αποτελούν παρόμοια δομικά φθοριωμένα στεροειδή με ελάχιστη αλατοκορτικοειδή και ήπια ανοσοκατασταλτική δράση (σε βραχεία χορήγηση)²¹. Η δράση τους αποδίδεται σε γονιδιακούς (genomic) και μη γονιδιακούς μηχανισμούς, αν και η δεξαμεθαζόνη έχει μεγαλύτερη μη γονιδιακή επίδραση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βηταμεθαζόνης είναι μεγαλύτερος από αυτόν της δεξαμεθαζόνης²¹.

Είναι γνωστό εδώ και χρόνια ότι η χορήγηση ΠΚΣ ελαττώνει τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε πρόωρο τοκετό²². Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις έδειξαν 50% μείωση στη συχνότητα του ΣΑΔ καθώς και των επιπλοκών της προωρότητας^{23,24}. Το ευνοϊκό αποτέλεσμα του ΠΚΣ στην πνευμονική ωρίμανση παρατηρείται σε 48 ώρες από την αρχική χορήγηση και διαρκεί 7 ημέρες²⁴. Επιπλέον, με τα ΠΚΣ βελτιώνονται οι ενδοκρινικές, μεταβολικές και καρδιαγγειακές απαντήσεις στη γέννηση²⁵, γεγονός που προφανώς συνδέεται με μείωση της νοσηρότητας. Δεδομένης της τεκμηριωμένης ωφέλειας ως προς την επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης, η χορήγηση ΠΚΣ αποτελεί την απαραίτητη θεραπεία σε επικείμενο πρόωρο τοκετό ανάμεσα στις 24⁺⁰ και 34⁺⁶ εβδομάδες κύησης όπως και σε αποδεδειγμένη πνευμονική ανωριμότητα μετά τις 34 εβδομάδες κύησης^{23,26}.

Αναφορικά με το εάν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα συγκεκριμένα στεροειδή, κάποιες μελέτες ευνοούν τη βηταμεθαζόνη²⁷ και άλλες τη δεξαμεθαζόνη²⁸. Η πιο πρόσφατη σχετική μετα-ανάλυση με αυτά τα δύο συνθετικά στεροειδή δεν έδειξε διαφορά ως προς τη συχνότητα του ΣΑΔ ή -πιο όψιμα- ως προς την ανάπτυξη ΒΠΔ. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε σχετικό όφελος με τη δεξαμεθαζόνη ως προς την εγκεφαλική αιμορραγία²⁹. Συλλογικά, οι υπάρχουσες ενδείξεις δεν είναι ισχυρές ώστε να υποστηρίζεται η χρήση του ενός έναντι του άλλου ΚΣ²⁹. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG), τόσο η δεξαμεθαζόνη όσο και η βηταμεθαζόνη είναι αποδεκτές για την επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο για πρόωρο τοκετό²⁶.

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των ΠΚΣ σε κύσεις μικρότερες από τις 24 εβδομάδες. Σε πρόσφατη κλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χρήση τους μπορεί να είναι ωφέλιμη και ότι συμβάλλει στη μείωση της θνησιμότητας σε αυτήν την εξαιρετικά ανώριμη ηλικιακή ομάδα³⁰. Επιπλέον, σε νεογνά που γεννήθηκαν στις 23-25 εβδομάδες κύησης, η προγεννητική έκθεση σε ΚΣ συγκριτικά με τη μη χορήγησή τους βρέθηκε να συσχετίζεται με λιγότερους θανάτους και διαταραχές της νευροανάπτυξης³¹. Με βάση τα δεδομένα αυτά, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χορήγησή τους σε γυναίκες με διάρκεια κύησης 23⁺⁰-23⁺⁶ εβδομάδες.

Η προγεννητική χορήγηση ΚΣ σε μεγάλα (ή όψιμα) πρόωρα νεογνά (34⁺⁰-36⁺⁶ εβδομάδες κύησης) αποτελεί πραγματικό δίλημμα, καθώς αυτά εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ΣΑΔ ή παροδικής ταχύπνοιας συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά. Σε αναδρομική μελέτη των Ventolini και συν. διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση ΠΚΣ στις 24-34 εβδομάδες κύησης σχετίζεται με σημαντική μείωση των αναπνευστικών προβλημάτων στα νεογνά που γεννήθηκαν στις 34-36 εβδομάδες³². Αναφορικά με την παροδική ταχύπνοια που εμφανίζεται σε πολλά μεγάλα πρόωρα νεογνά, η απορρόφηση του πνευμονικού υγρού εξαρτάται από τους διαύλους νατρίου των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II, στη ρύθμιση των οποίων σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα στεροειδή³³. Σε πιο πρόσφατη μελέτη των Porto και συν. δεν διαπιστώθηκε ελάττωση της πνευμονικής νοσηρότητας με τη χορήγηση βηταμεθαζόνης στις 34-36 εβδομάδες κύησης³⁴.

Το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (RCOG) στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε το 2010 προτείνει μια συνεδρία ΠΚΣ μέχρι τις 34⁺⁶ εβδομάδες κύησης σε επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό³⁵.

Η γέννηση με προγραμματισμένη καισαρική τομή κοντά στην τελειόμηνη ηλικία πριν από την έναρξη της διαδικασίας του τοκετού αυξάνει τη νεογνική νοσηρότητα από το αναπνευστικό³⁶, ακόμη και για τα τελειόμηνα νεογνά που γεννιούνται στις 37 και 38 εβδομάδες κύησης, συγκριτικά με τοκετό μετά τις 39 εβδομάδες³⁷. Κατά πόσο, όμως, ενδείκνυται η χορήγηση ΠΚΣ σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι ακόμη σαφές. Πάντως, είναι ενθαρρυντικά τα αποτελέσματα της μελέτης ASTECS (Antenatal Steroids for Term Caesarian Section)³⁸, όπου βασίστηκε και η μοναδική μετα-ανάλυση. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου εισαγωγής στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών, αν και δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα του ΣΑΔ, της παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης και της ανάγκης μηχανικού αερισμού, καθώς και στον χρόνο παραμονής στη μονάδα εντατικής νοσηλείας³⁹. Είναι ενδιαφέρον ότι το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (2010) συνιστά τη χορήγηση ΠΚΣ σε όλα τα νεογνά που γεννιούνται με προγραμματισμένη καισαρική τομή πριν τις 38⁺⁶ εβδομάδες κύησης. Ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις, θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι³⁵. Πάντως, η συγκεκριμένη σύσταση δεν γίνεται από καμία άλλη επιστημονική εταιρεία.

Η πρώιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων, δηλαδή η πρόωρη ρήξη πριν από την τελειόμηνη ηλικία κύησης, αποτελεί μαιευτική επιπλοκή που σχετίζεται με υψηλή νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα, ενώ οι μητρικές επιπλοκές είναι λιγότερο επικίνδυνες. Για τα ΠΚΣ, ισχύει η προσέγγιση που αφορά τις κυήσεις 24-34 εβδομάδων και υποστηρίζεται χωρίς ιδιαίτερες αντιπαραθέσεις από μετα-αναλύσεις^{40,41} και γνώμες ειδικών⁴².

Αντίθετα, τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση ΠΚΣ σε κυήσεις που εμπλέκονται με ΥΕΑ είναι ασαφή. Σε παλαιότερη μεγάλης κλίμακας μελέτη βρέθηκε ότι τα ΠΚΣ είχαν το ίδιο ευνοϊκό αποτέλεσμα⁴³. Αντίθετα, νεότερη συστηματική ανασκόπηση δεν έδειξε μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας με τη χρήση ΠΚΣ στον πληθυσμό αυτό⁴⁴. Επιπλέον, εκφράστηκε η άποψη ότι η χορήγηση στεροειδών πριν τον τοκετό μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες, λόγω των ανε-

πιθύμητων ενεργειών τους στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου⁴⁵, οι οποίες του στερούν τη δυνατότητα αντιστάθμισης της πλακουντιακής ανεπάρκειας. Μάλιστα, σε περιπτώσεις σοβαρής ΥΕΑ, λόγω της επίδρασης των ΚΣ στην πλακουντιακή κυκλοφορία, συνιστάται στενή παρακολούθηση των εγκύων για 48-72 ώρες μετά τη χορήγησή τους, ενώ θεωρείται προτιμότερη η χορήγηση βηταμεθαζόνης, καθώς έχει ασθενέστερη δράση σχετικά με τη δεξαμεθαζόνη ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων μη γονιδιακών επιδράσεων⁴². Οι πολύδυμες κυήσεις είναι υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των εμβρύων. Στην πιο πρόσφατη Cochrane μετα-ανάλυση, η χορήγηση ΠΚΣ σε πολύδυμες κυήσεις δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματική ως προς τη μείωση του ΣΑΔ, της εγκεφαλικής αιμορραγίας και της νεογνικής θνησιμότητας²³. Οι Blickstein και συν. διαπίστωσαν ότι η πολλαπλότητα των εμβρύων αποτελεί σημαντικό παράγοντα τροποποίησης του αποτελέσματος των ΠΚΣ⁴⁶. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα των ΠΚΣ στις πολύδυμες κυήσεις, ενδεχόμενα λόγω της μη ύπαρξης τεκμηριωμένων μελετών. Η σύσταση χορήγησής τους στις πολύδυμες κυήσεις βασίζεται στο ευνοϊκό αποτέλεσμα στις μονήρεις κυήσεις. Το θέμα της ανάγκης αύξησης της δόσης των ΠΚΣ προέκυψε και σε σχέση με τις παχύσαρκες μητέρες. Οι Gyamfi και συν. δεν μπόρεσαν να τεκμηριώσουν σημαντική επίδραση της μητρικής παχυσαρκίας (BMI ≥ 30) και της διδυμίας στα επίπεδα βηταμεθαζόνης στη μητέρα και το αίμα του ομφάλιου λώρου⁴⁷.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων συνεδριών στεροειδών αποτελεί σημαντικό θέμα έρευνας και συζήτησης, ιδιαίτερα αναφορικά με ενδεχόμενες δυσμενείς επιπτώσεις στη νευροανάπτυξη και σωματική αύξηση. Η τελευταία σχετική μετα-ανάλυση έδειξε ότι η επαναληπτική χορήγηση ΠΚΣ (μελετήθηκε μόνο η βηταμεθαζόνη) μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση σε γυναίκες που παραμένουν σε κίνδυνο πρόωρου τοκετού είναι ωφέλιμη, καθώς μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΔ και σοβαρών νεογνικών προβλημάτων χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος λοιμωδών καταστάσεων στη μητέρα και το νεογνό⁴⁸. Το ιδιαίτερα σημαντικό, όμως, εύρημα της μελέτης αυτής, ήταν η διαπίστωση σημαντικής διαφοράς στο βάρος γέννησης νεογνών που εκτέθηκαν επανειλημμένα σε ΠΚΣ (μέσος όρος

διαφοράς -75.79 g, 9 μελέτες, 5626 νεογνά). Ωστόσο, η διαφορά αυτή εξαλείφθηκε όταν το βάρος σώματος σταθμίστηκε ως προς την ηλικία κύησης και τον χρόνο εξόδου από το νοσοκομείο. Επιπλέον, η επανεκτίμηση στην πρώιμη παιδική ηλικία δεν τεκμηρίωσε την ύπαρξη δυσμενών επιπτώσεων ως προς την επιβίωση, τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, τη σωματική αύξηση, και γενικότερα την υγεία των παιδιών, από τις επανειλημμένες συνεδρίες ΚΣ πριν τη γέννηση⁴⁸. Πάντως, σε άλλη πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διαπιστώθηκε καθυστέρηση στην ενδομήτρια αύξηση με τη χορήγηση βηταμεθαζόνης κάθε 1-2 εβδομάδες⁴⁹. Οι σοβαροί ενδοιασμοί ως προς τις βραχυπρόθεσμες συνέπειες των ΠΚΣ στο έμβρυο καθώς και η πιθανή συσχέτισή τους με τη μελλοντική νευροανάπτυξη και με νοσήματα της παιδικής και ενήλικης ζωής⁵⁰⁻⁵² δικαιολογούν (επί του παρόντος) τη διστακτικότητα στη σύσταση επανειλημμένων συνεδριών ΠΚΣ από τις διάφορες επιστημονικές εταιρείες. Πάντως, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη (2011) άποψη της Επιτροπής Μαιευτικών Πρακτικών του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, μπορεί να δοκιμαστεί μια επαναληπτική συνεδρία διάσωσης αν μεσολάβησαν πάνω από δυο εβδομάδες από την προηγούμενη θεραπεία, η κύηση είναι μικρότερη από 32⁺⁶ εβδομάδες και κρίνεται ότι η έγκυος θα προχωρήσει σε τοκετό μέσα στην επόμενη εβδομάδα²⁶.

Άλλες ορμόνες και ουσίες

Ο παράγοντας απελευθέρωσης της θυρεοτρόπου ορμόνης (TRH) αυξάνει τις θυρεοειδικές ορμόνες του εμβρύου και για το λόγο αυτό χορηγήθηκε μαζί με τα στεροειδή για την ενίσχυση της δράσης τους στην πνευμονική ωρίμανση. Σχετική Cochrane μετα-ανάλυση όχι μόνο δεν έδειξε μείωση των αναπνευστικών προβλημάτων στην ομάδα θεραπείας με TRH και ΚΣ, αλλά αντίθετα διαπίστωσε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στις μητέρες και τα νεογνά⁵³. Η αμβροξόλη –ένα συνηθισμένο αποχρεμπτικό και βλεννολυτικό φάρμακο– χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα προγεννητικά για την πρόληψη του ΣΑΔ και μετά τη γέννηση για την αντιμετώπισή του⁵⁴, καθώς διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση του ΕΔΠ. Πλεονέκτημα της αμβροξόλης συγκριτικά με τα ΚΣ θεωρήθηκε η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών⁵⁵. Ωστόσο, η χρήση του συγκεκριμένου φαρμάκου έχει σήμερα σχεδόν εγκαταλειφθεί.

Συμπεράσματα

Η πνευμονική ωρίμανση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία δεν είναι ακόμη απόλυτα κατανοητή. Διάφορες παθολογικές καταστάσεις της κύησης, όπως η ενδομήτρια φλεγμονή, η ΥΕΑ και ο σακχαρώδης διαβήτης, μπορούν να αναστείλουν τη φυσιολογική πνευμονική ανάπτυξη ή να την τροποποιήσουν, γεγονός που μπορεί να συνδυάζεται με άμεσες και απώτερες συνέπειες μετά τη γέννηση.

Από τους φαρμακολογικούς παράγοντες, η προγεννητική χορήγηση μιας συνεδρίας στεροειδών (24⁺⁰-34⁺⁶ εβδομάδες κύησης) αποτελεί τη μόνη τεκμηριωμένη θεραπευτική προσέγγιση για την επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης και τη βελτίωση της έκβασης των προώρων νεογνών. Ωστόσο, παραμένουν σημαντικά ερωτηματικά σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης των ΠΚΣ σε άλλες καταστάσεις της κύησης που, επίσης, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νεογνικών αναπνευστικών προβλημάτων μετά τη γέννηση.

Βιβλιογραφία

1. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. Clin Biochem 2006, 39:1-10.
2. Shi W, Belluscio S, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. Chest 2007, 132:651-6.
3. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. Am J Obstet Gynecol 2012, 207:446-54.
4. Davis EP, Sandman CA. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. Child Dev 2010, 81:131-48.
5. Nykänen P, Raivio T, Heinonen K, Jänne OA, Voutilainen R. Circulating glucocorticoid bioactivity and serum cortisol concentrations in premature infants: the influence of exogenous glucocorticoids and clinical factors. Eur J Endocrinol 2007, 156:577-83.
6. Lagercrantz H, Bistoletti P. Catecholamine release in the newborn infant at birth. Pediatr Res 1977, 11:889-93.
7. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000, 342:1500-7.
8. Westover AJ, Moss TJ. Effects of intrauterine infection or inflammation on fetal lung development. Clin Exp Pharmacol Physiol 2012, 39:824-30.
9. Zhan CY, Yuan TM, Sun Y, Yu HM. Early gestational intrauterine infection induces postnatal lung

- inflammation and arrests lung development in a rat model. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011, 24:213-22.
10. *Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S.* Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996, 97:210-5.
 11. *Been JV, Zimmermann LJ.* Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009, 94:F218-25.
 12. *Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH.* Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009, 14:2-7.
 13. *Torrance HL, Mulder EJ, Brouwers HA, van Bel F, Visser GH.* Respiratory outcome in preterm small for gestational age fetuses with or without abnormal umbilical artery Doppler and/or maternal hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007, 20:613-21.
 14. *Piazzè JJ, Anceschi MM, Picone G, Cerekja A, La Torre R, Cosmi EV.* Association between maternal-fetal Doppler velocimetry and fetal lung maturity. *J Perinat Med* 2003, 31:484-8.
 15. *Lipsett J, Tamblyn M, Madigan K, Roberts P, Cool JC, Runciman SI, et al.* Restricted fetal growth and lung development: a morphometric analysis of pulmonary structure. *Pediatr Pulmonol* 2006, 41:1138-45.
 16. *Maritz GS, Cock ML, Louey S, Joyce BJ, Albuquerque CA, Harding R.* Effects of fetal growth restriction on lung development before and after birth: a morphometric analysis. *Pediatr Pulmonol* 2001, 32:201-10.
 17. *Piper JM, Langer O.* Does maternal diabetes delay fetal pulmonary maturity? *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168:783-6.
 18. *De Luca AK, Nakazawa CY, Azevedo BC, Rudge MV, De Araújo Costa RA, et al.* Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009, 88:1036-40.
 19. *Koskinen A, Laiho A, Lukkarinen H, Käähä P, Soukka H.* Maternal hyperglycemia modifies extracellular matrix signaling pathways in neonatal rat lung. *Neonatology* 2010, 98:387-96.
 20. *Gewolb IH.* High glucose causes delayed fetal lung maturation in vitro. *Exp Lung Res* 1993, 19:619-30.
 21. *Bonanno C, Wapner RJ.* Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012, 39:47-63.
 22. *Liggins GC, Howie RN.* A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972, 50:515-25.
 23. *Roberts D, Dalziel S.* Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD004454.
 24. *Slattery MM, Morrison JJ.* Preterm delivery. *Lancet* 2002, 360:1489-97.
 25. *Ervin MG, Padbury JF, Polk DH, Ikegami M, Berry LM, Jobe AH.* Antenatal glucocorticoids alter premature newborn lamb neuroendocrine and endocrine responses to hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000, 279:R830-8.
 26. *ACOG Committee on Obstetric Practice.* ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011, 117:422-4.
 27. *Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006, 117:1503-10.
 28. *Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG.* Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007, 110:26-30.
 29. *Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P.* Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 4:CD006764.
 30. *Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, et al.* Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008, 111:921-6.
 31. *Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011, 306:2348-58.
 32. *Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M.* Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 2008, 25:79-83.
 33. *Venkatesh VC, Katzberg HD.* Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *Am J Physiol* 1997, 273:L227-33.
 34. *Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM.* Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011, 342:d1696.
 35. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG).* Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. London (UK): RCOG; 2010 Oct. 13 p.
 36. *Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB.* Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by

- elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008, 336:85-7.
37. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009, 360:111-20.
 38. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005, 331:662. doi: 10.1136/bmj.38547.416493.06.
 39. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 4:CD006614.
 40. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000, 96:333-6.
 41. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:131-9.
 42. Vadaeff AC, Ramin SM. Antenatal corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011, 54:337-43.
 43. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:198-206.
 44. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GH. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009, 88:1068-73.
 45. Hodges RJ, Wallace EM. Mending a growth-restricted fetal heart: should we use glucocorticoids? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012, 25:2149-53.
 46. Blickstein I, Shinwell ES, Luskay A, Reichman B. Israel Neonatal Network. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192:360-4.
 47. Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Peaceman A, Sorokin Y, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203:219.e1-5.
 48. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 6:CD003935.
 49. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011, 90:719-27.
 50. Mulder EJ, de Heus R, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009, 4:151-6.
 51. Pole JD, Mustard CA, To T, Beyene J, Allen AC. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation and the subsequent risk of childhood asthma: a longitudinal analysis. *J Pregnancy* 2010, 2010:789748. doi: 10.1155/2010/789748.
 52. O'Regan D, Welberg LL, Holmes MC, Seckl JR. Glucocorticoid programming of pituitary-adrenal function: mechanisms and physiological consequences. *Semin Neonatol* 2001, 6:319-29.
 53. Crowther CA, Alfirevic Z, Hans S, Haslam RR. Thyrotropin-releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress. *Cochrane Syst Rev* 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD000019.
 54. Wauer RR, Schmalisch G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Huth M. Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease. *Eur Respir J* 1989, 3:575-655.
 55. Heytmanek G, Salzer H, Vityska-Binstorfer E, Genger H, Metka M, et al. Ambroxol versus betamethasone for the promotion of antepartum lung maturity in pathological pregnancies. *Wien Klin Wochenschr* 1990, 102:443-8.

Αλληλογραφία

Κοσμάς Σαραφίδης
 Κύμης 6B, 54655, Θεσσαλονίκη
 Τηλ: 2310992993, Fax: 2310992787
 e-mail: saraf@med.auth.gr

Corresponding author

Kosmas Sarafidis
 Kimis 6B Str, 54655, Thessaloniki, Greece
 Tel: 2310992993, Fax: 2310992787
 e-mail: saraf@med.auth.gr
