

SUPRAVIEȚUIREA NOU-NĂSCUȚILOR PREMaturi ÎN FUNȚIE DE NIVELUL DE ACORDARE A ASISTENȚEI MEDICALE

Larisa Crivceanscaia¹, Maria Stamatina², Mihai Stratulat¹

¹Departamentul de Pediatrie și Neonatologie,
Universitatea de Medicină „N. Testemițanu“

²Departamentul de Medicina Mamei și a Copilului,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

În întreaga lume, nașterea prematură este principala cauză a mortalității infantile și o cauză semnificativă a pierderii potențialului uman de prematuri supraviețuitori pentru următoarele etape de viață.

Obiectiv. Determinarea ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri în funcție de nivelul de acordare a asistenței medicale și factorii de risc principali implicați în decesul nou-născuților prematuri cu termenul de gestație mai mic de 34 de săptămâni.

Material și metodă. Au fost luați în studiu 750 de nou-născuți prematuri repartizați în trei loturi astfel: lotul I – 476 de nou-născuți prematuri din IMSP IMȘIC Chișinău (maternitate de nivel III); lotul II – 240 de nou-născuți prematuri transferați din maternități de nivel I și II prin linia AVIASAN și lotul III – 34 de nou-născuți prematuri din IMSP IMȘIC Chișinău cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA (Less Invasive Surfactant Administration). S-a efectuat o analiză complexă privind factorii de risc pentru mortalitate și impactul pozitiv al condițiilor de îngrijire. Datele au fost analizate folosind soft-ul SPSS V.21. (IBM Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois).

Rezultate. Rata de supraviețuire la 78 de zile de viață fost semnificativ mai mare în cazul nou-născuților proveniți din maternități de nivel III, care au urmat terapie LISA (93,3%), comparativ cu nou-născuții din loturile I (78,2%) și II (78,9%).

Concluzii. Supraviețuirea nou-născuților prematuri este o problemă multifactorială. Factorul principal ce determină rata de deces a acestor nou-născuți îl reprezintă sindromul de detresă respiratorie (SDR), fiind urmat de greutatea la naștere (GN), vârsta de gestație (VG), metoda de resuscitare, displazia bronhopulmonară (DBP) și, nu în ultimul rând, nivelul maternității de proveniență. Posibilitățile moderne de reanimare a prematurilor, din maternități de gradul III, cresc semnificativ speranța de viață a prematurilor cu vârsta gestațională mai mică de 34 de săptămâni.

Cuvinte cheie: nou-născut, supraviețuire, mortalitate, prematur

INTRODUCERE

Conform Raportului Global de acțiune al OMS în privința nașterii premature „Born too soon“ din 2012, mai mult de 10% dintre copii se nasc înainte de termen, ceea ce înseamnă 15 milioane de copii anual (WHO – „Born too soon“, 2012). În plus, în fiecare an, peste un milion de copii decedază din cauza complicațiilor legate de nașterea prematură. Mulți dintre supraviețuitori rămân cu sechele pentru toată viață, inclusiv dificultăți de comunicare, tulburări vizuale și auditive (ACOG Committee Opinion No. 475, 2011; Copetti & Cattaross, 2007; Onland et al., 2011).

În întreaga lume, nașterea prematură este principala cauză a mortalității infantile și o cauză semni-

ficativă a pierderii potențialului uman de prematuri supraviețuitori pentru următoarele etape de viață (Stratulat et al., 2013).

Mai mult de 60% dintre nașterile premature se întâlnesc în Africa și Asia de Sud. SUA, Brazilia, India și Nigeria sunt printre primele 10 țări unde incidența nașterilor premature formează rata majoritară din incidența globală a prematurității. Incidența medie a nașterilor premature pentru țările cu nivel economic scăzut este de ≈12% comparativ cu 5-18%, pentru țările cu nivel înalt de dezvoltare. Peste 80% dintre nașterile premature au loc la 32-37 s.g. și majoritatea dintre nou-născuții rezultați pot supraviețui în prezența îngrijirilor esențiale neonatale. Mai mult, 75% dintre cazurile de deces pot

Adresa de corespondență:

Maria Stamatina, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Strada Universității nr. 16, Iași

E-mail: maria.stamatina@yahoo.com

fi prevenite fără folosirea măsurilor de terapie intensivă neonatală.

OBIECTIV

Determinarea ratei de supraviețuire a nou-născuților prematuri în funcție de nivelul de acordare a asistenței medicale și factorii de risc principali implicați în decesul nou-născuților prematuri cu vârsta de gestație mai mică de 34 de săptămâni.

MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au fost incluși 750 de nou-născuți cu VG < 37 s.g. repartizați în trei loturi astfel: lotul I – 476 de nou-născuți prematuri din IMSP IMȘIC Chișinău (maternitate de nivel III); lotul II – 240 de nou-născuți prematuri transferați din maternități de nivel I și II prin linia AVIASAN și lotul III – 34 de nou-născuți prematuri din IMSP IMȘIC Chișinău cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA, la care s-au analizat rata de supraviețuire, durata de supraviețuire, rata de supraviețuire în corelație cu VG, rata de supraviețuire în corelație cu SDR și factorii de risc pentru deces (VG, GN, metoda de resuscitare, severitatea SDR și nivelul maternității în care a avut loc nașterea). Severitatea detresei respiratorii a fost cuantificată după scorul Silverman astfel: scor ≤ 3 – SDR ușoară, scor = 4-6 – SDR medie, scor ≥ 7 – SDR severă.

Datele au fost analizate folosind soft-ul SPSS V.21 (IBM Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Variabilele continue cu distribuție normală au fost exprimate ca medie ± deviație standard, iar variabilele continue fără distribuție normală au fost exprimate ca mediană (min-max). Variabilele categoricale au fost exprimate ca având frecvență absolută și relativă. Pentru variabilele continue, omogenitatea variației a fost verificată prin testul Levene și, în funcție de rezultat, s-a aplicat testul Kruskal Wallis. Pentru variabilele categoricale s-au aplicat testele Chi-Square și testul de corelație Spearman Rank. Analiza supraviețuirii s-a făcut prin metoda Kaplan-Meier, iar pentru compararea ratei de supraviețuire între cele 3 loturi s-au utilizat testele Cox's F și Log-Rank. Nivelul de semnificație (p) a fost considerat 0,05.

REZULTATE

Rata de supraviețuire a fost semnificativ mai mare în cazul nou-născuților proveniți din maternitatea de nivel III care au urmat terapie LISA. Pentru aceștia se estimează o rată de supraviețuire de

93,3% la 78 de zile de viață, în timp ce la același interval de timp rata de supraviețuire în lotul 1 (nivel III) a fost de 78,2% și respectiv de 78,9% pentru nou-născuții proveniți din maternități de nivel I sau II. În cazul nou-născuților prematuri din maternitatea de nivel III, rata de supraviețuire scade semnificativ după 78 de zile postnatal, ajungând la 23,47% la 109 zile. Acest aspect poate fi explicat de patologia complexă a acestor nou-născuți. După 78 de zile postnatal în lotul 2 de studiu rata de supraviețuire se menține la 78,9% (Tabelul 1).

Din cauza faptului că durata de supraviețuire nu prezintă o distribuție omogenă și nu este normală, compararea timpului de supraviețuire s-a realizat pe baza valorilor mediane (Fig. 1, Tabelul 2).

Timpul de supraviețuire a fost semnificativ mai mare (HKruskal-Wallis=15,93, p<<0,01) în lotul nou-născuților prematuri proveniți din maternitatea de nivel III cu LISA (39,4±13,5DS) (Fig. 2, Tabelul 2). Aceste date indică faptul că această metodă poate fi folosită cu succes în managementul respirator al nou-născutului prematur, cu posibilitatea de a evita intubarea. Conform unui studiu, vârsta optimă de gestație pentru aplicarea acestei metode este 28-32 de săptămâni. De asemenea, acest studiu a arătat faptul că această metodă este la fel de eficientă ca ventilația convențională în reducerea și menținerea constantă a FiO₂ după administrarea surfactantului pe sonda endotraheală (Aguar et al., 2014). Astfel, ținând cont de efectele adverse mult mai pregnante ale ventilației convenționale, metoda LISA captează un interes tot mai mare în secțiile de terapie intensivă neonatală.

Vârsta de gestație a fost semnificativ mai mică în cazul nou-născuților decedați, aceasta fiind de 27,6 săptămâni ± 2,1 DS în cazul nou-născuților din lotul 1 (nivel III), de 28,5 săptămâni ± 0,7 DS în cazul nou-născuților din lotul 3 (nivel III – LISA) și de 29,6 săptămâni ± 2,9 DS în cazul celor din lotul 2 (nivel I și II) (Fig. 3, Tabelul 3, Tabelul 4).

Severitatea SDR a prezentat o corelație semnificativă cu decesele înregistrate în loturile de studiu, 70,73% din nou-născuții decedați prezentând detresă respiratorie severă (Fig. 4, Tabelul 5). Dacă în lipsa detresei respiratorii și la prematurii cu formă ușoară de SDR mortalitatea este de 7,53%, respectiv 12,32%, la nou-născuții cu SDR formă severă rata de deces crește până la 70,73%. Aceste date indică faptul că la prematurii cu forme severe de SDR, rata de deces este destul de ridicată, în pofida progreselor obținute în managementul îngrijirii. Totodată, incidența SDR scade o dată cu creșterea vârstei de gestație (Stevenson et al., 2015).

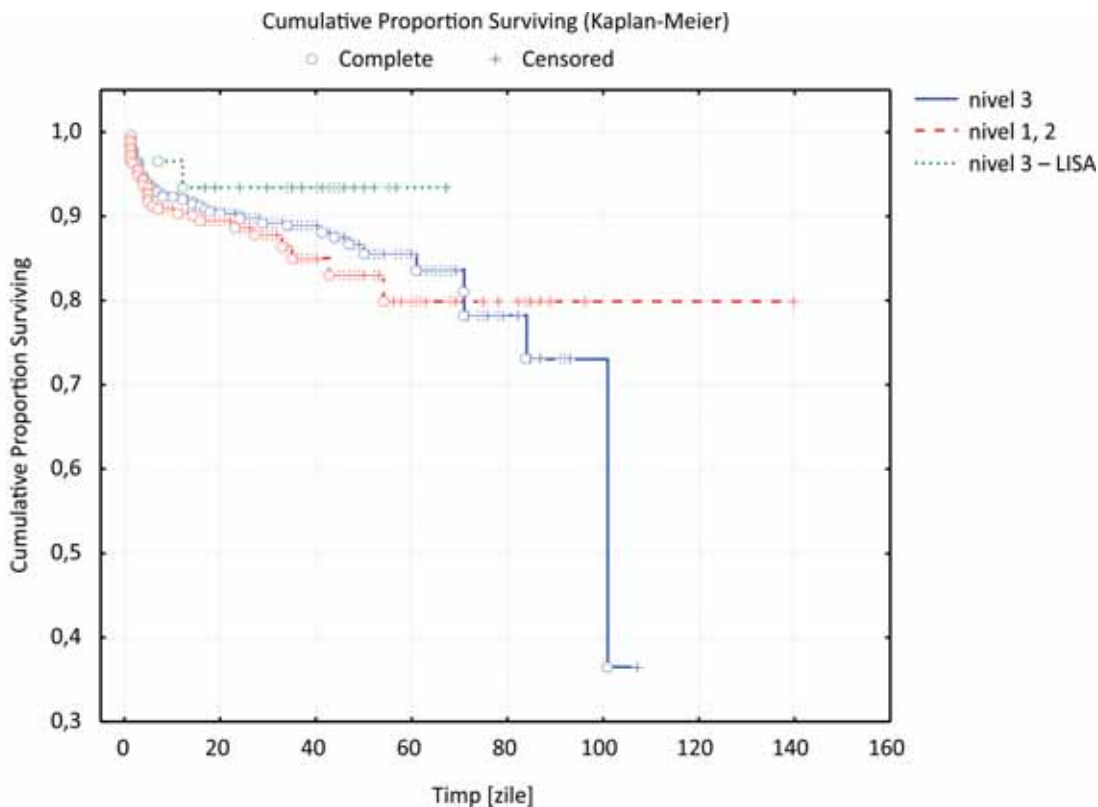


FIGURA 1. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier vs. lot de studiu

TABELUL 1. Rezultatele pentru evaluarea ratei de supraviețuire în loturile studiate

Time (momentul evaluării) [zile]	% supraviețuire cumulativă lot 1 – nivel III	% supraviețuire cumulativă lot 2 – nivel I, II	% supraviețuire cumulativă lot 3 – nivel III-LISA
1,000000	100,0000	100,0000	100,0000
16,44444	90,4651	88,1235	93,3333
31,88889	88,4696	86,6171	93,3333
47,33334	86,0704	82,0583	93,3333
62,77778	83,6287	78,9022	93,3333
78,22222	78,2333	78,9022	93,3333
93,66666	70,4099	78,9022	
109,1111	23,4700	78,9022	
124,5555		78,9022	
140,0000		78,9022	
	Cox'sF-Test	F = 10,863358	p = 0,012169
	Log-Rank Test	Test statistic = 7,9137233	p = 0,036086

TABELUL 2. Indicatorii statistici ai duratei de supraviețuire în loturile de studiu

Lot	Time mediu suprav.	Media		Std. dev	Std. er	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Nivel III	16,1	9,9	22,2	23,2	3,1	1,0	101,0	2,0	5,0	18,0
Nivel I, II	10,5	5,4	15,6	13,9	2,5	1,0	54,0	1,0	5,0	14,0
Nivel III – LISA	9,5	-22,3	41,3	3,5	2,5	7,0	12,0	7,0	9,5	12,0

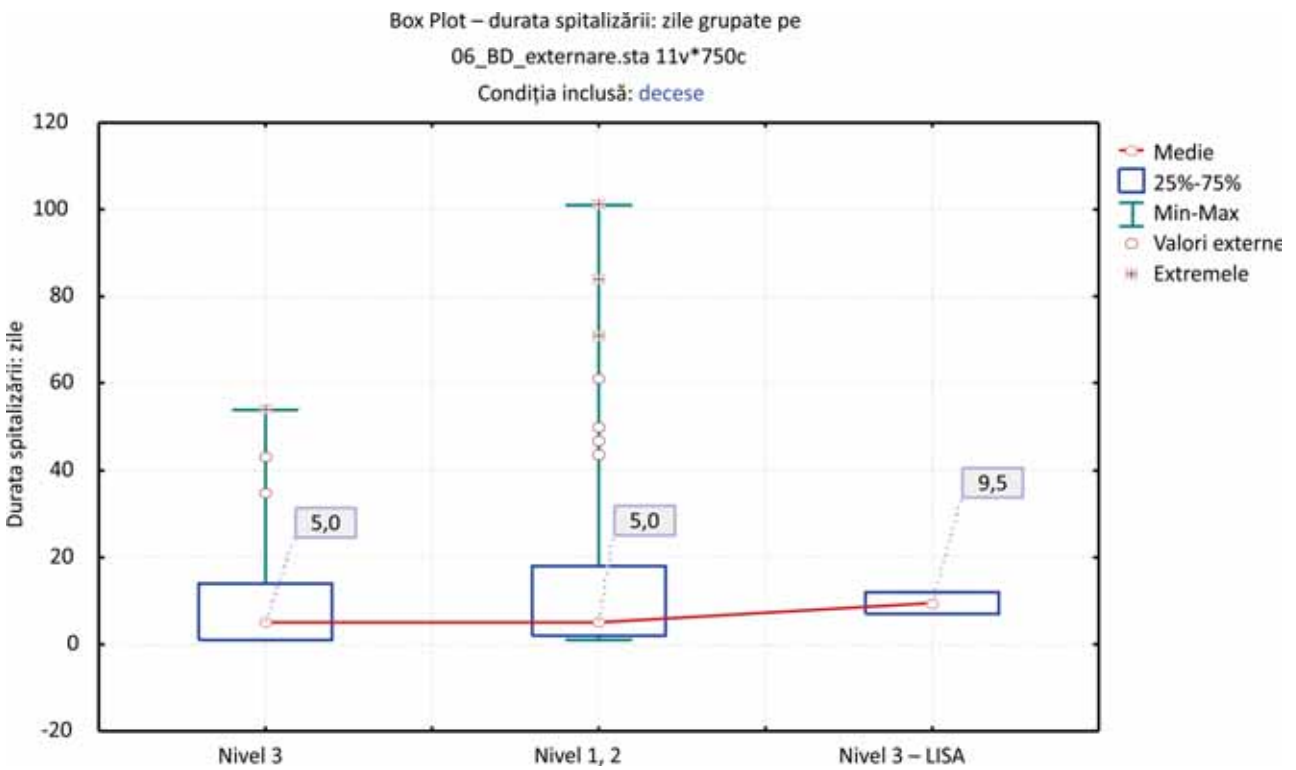


FIGURA 2. Valorile medii ale timpului de supraviețuire în loturile de studiu

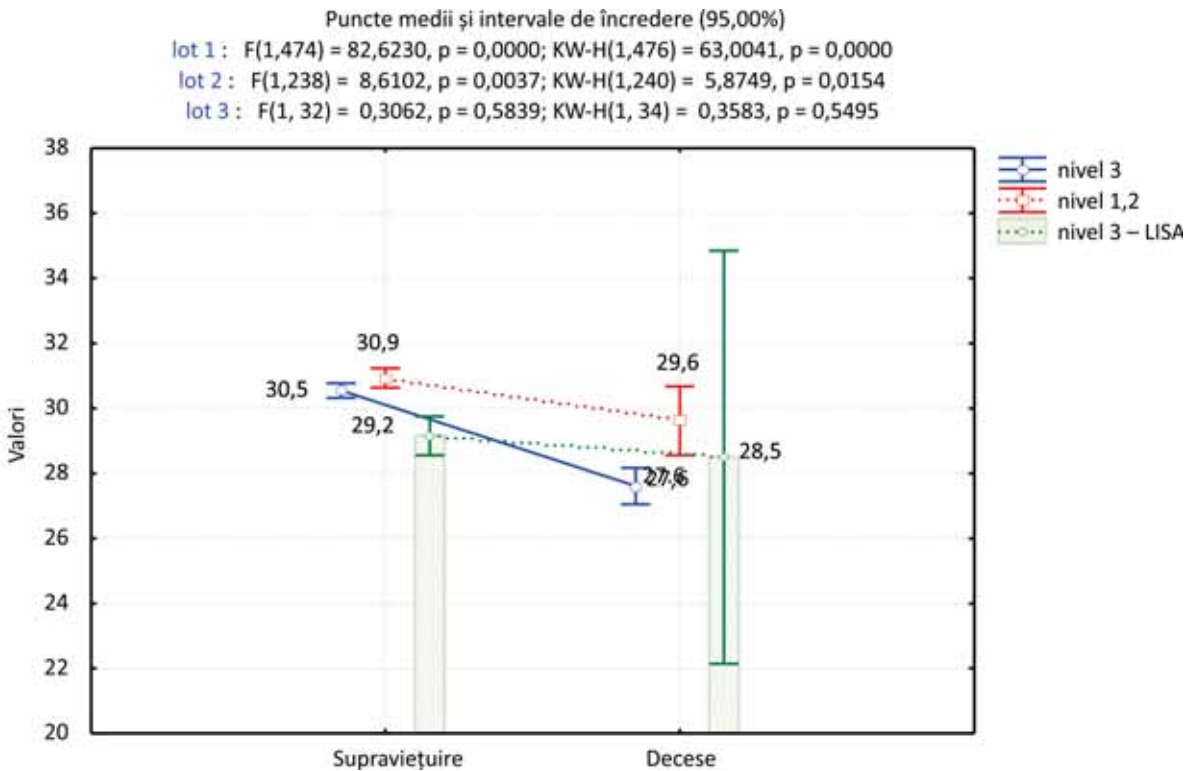


FIGURA 3. Valorile medii ale vârstei de gestație în loturile de studiu

TABELUL 3. Indicatorii statistici ai vârstei de gestație în loturile de studiu vs. supraviețuire

Lot		VG medie	Media		Std. std	Std. er	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
			-95%	+95%							
Nivel III	Suprav.	30,5	30,3	30,8	2,3	0,1	24,0	34,0	29,0	31,0	32,0
	Deces	27,6	27,1	28,2	2,1	0,3	23,0	34,0	26,0	28,0	29,0
Nivel I, II	Suprav.	30,9	30,6	31,2	2,2	0,2	24,0	34,0	30,0	31,0	33,0
	Deces	29,6	28,6	30,7	2,9	0,5	25,0	34,0	27,0	29,0	32,0
Nivel III – LISA	Suprav.	29,2	28,6	29,8	1,6	0,3	26,0	32,0	28,0	29,0	30,0
	Deces	28,5	22,1	34,9	0,7	0,5	28,0	29,0	28,0	28,5	29,0

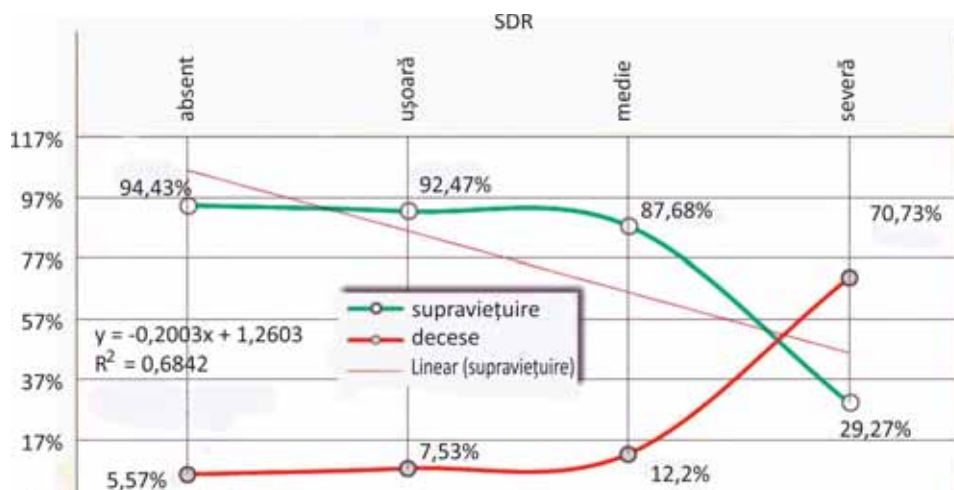
TABELUL 4. Testul pentru compararea vârstei de gestație vs. supraviețuire

Test	95% CI	p
Test Levene de omogenitate a variației	3,773988	0,002212
Test Kruskal-Wallis	22,46461	0,000000

Analiza multivariată a permis realizarea unui model care să definească factorii predictivi semnificativi care influențează decesul nou-născuților prematuri cu vârstă de gestație mai mică de 34 de săptămâni (Fig. 5). Pentru acest studiu s-a aplicat metoda „ENTER“ în care toți factorii predictivi au

fost incluși într-un singur pas. Rezultatele testului Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 6,51$, $df = 6$, $p = 0,314$, $95\%CI$) indică faptul că modelul este corespunzător. Valoarea R^2 Nagelkerke a fost de 0,679, sugerând faptul că modelul are valoare predictivă înaltă, contribuția variabilelor în predicție este semnificativă statistic, iar mărimea efectului este mare.

Valoarea coeficientului de corelație $R=0,761$ indică o corelație mare între variabilele predictive simultan cu variabila independentă (resuscitare). Valoarea lui R^2 (0,579) indică faptul că în 57,9% dintre cazuri supraviețuirea a fost semnificativ influențată de variabilele independente introduse în studiu (Tabelul 6, Tabelul 7).

**FIGURA 4.** Severitatea SDR în loturile studiate vs. decese**TABELUL 5.** Severitatea SDR în loturile studiate vs. decese

	Supraviețuire		Deces		Total
Grupuri SDR	N	%	N	%	
Absentă	271	94,43%	16	5,57%	287
Ușoară	135	92,47%	11	7,53%	146
Moderată	242	87,68%	34	12,32%	276
Severă	12	29,27%	29	70,73%	41
Total	660		90		
M-L Chi-square				93,28579	p=0,0000
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)				,5810946	p=0,0000

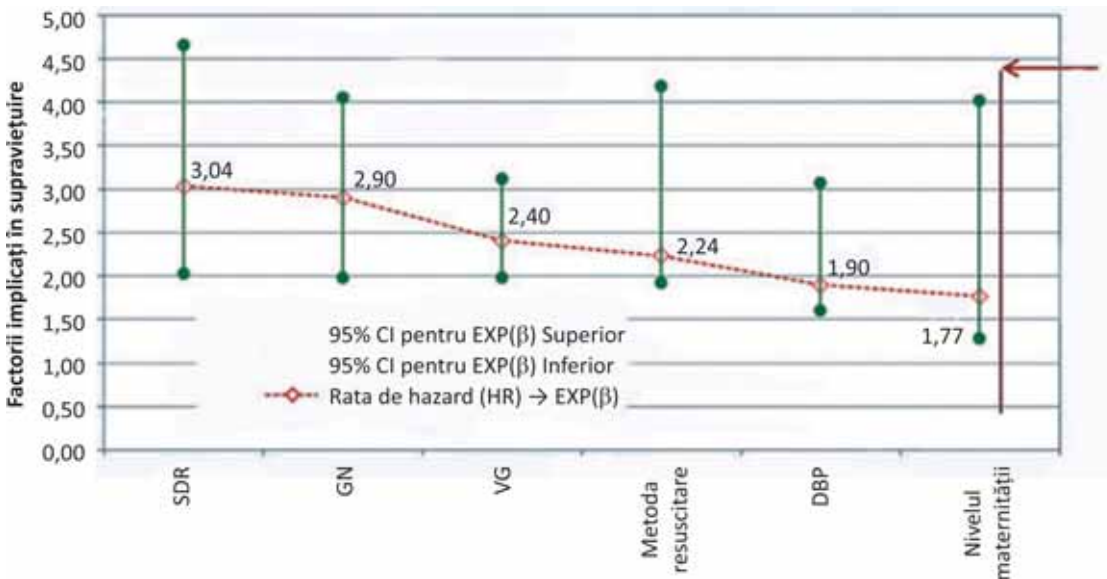


FIGURA 5. Valorile Hazard Ratio (HR) în cadrul analizei multivariate privind factorii de risc în decesul nou-născuților prematuri

TABELUL 6. Testul pentru verificarea validității modelului (metoda „ENTER“)

Testul Hosmerand Lemeshow			
Pas	Chi-square (Testul χ^2)	df (grade de libertate)	Sig.p (nivel de semnificație)
1	6,517	6	0,3147

TABELUL 7. Rezultatul verificării puterii de predicție a modelului

Caracteristicile modelului				Eroarea standard a estimării
	R	R ²	R ² corectat	
1	0,761	0,5791	0,607	0,00217

Rezultatul regresiei multiple demonstrează faptul că severitatea sindromului de detresă respiratorie reprezintă cel mai important factor de risc pentru deces (HR=3,04 → 95%CI: 2,02-4,65), fiind urmat de greutatea la naștere (HR=2,901 → 95%CI: 2,31-4,05), vârsta de gestație (HR=2,40 → 95%CI: 1,98-3,12), metoda de resuscitare (HR= 2,23 → 95%CI: 1,92-4,18), BPC (HR=1,89 → 95%CI: 1,59-3,07) și nivelul maternității de proveniență a

nou-născuților (HR=1,77 → 95%CI: 1,28-4,01). Acești factori pot fi considerați factori predictivi pentru decesul nou-născutului prematur cu vârsta de gestație mai mică de 34 de săptămâni (Tabelul 8).

Cea mai actuală tendință în medicina neonatală este de a reduce invazivitatea metodelor de îngrijire. Până de curând, intervențiile primare în managementul nou-născuților prematuri erau intubarea precoce urmată de ventilație mecanică, deseori cu administrare de oxigen în concentrație de 100% și administrarea surfactantului prin tubul endotraheal.

DISCUȚII

Nașterea prematură este definită ca nașterea înainte de 37 de săptămâni de gestație (s.g.) complete sau mai puțin de 259 de zile de la prima zi a ultimei menstruații (OMS,1977). Nașterea prematură poate fi în continuare subdivizată în funcție de vârsta gestațională (VG): extrem de prematură (≤28 s.g.), foarte prematură (28-≤32 s.g.) și moderat prematură (32<37 s.g.). Noțiunea de prematuritate re-

TABELUL 8. Coeficienții calculați și testul Wald în regresia multiplă privind factorii de risc în decesul nou-născutului prematur

Factori de risc	β	ES	Wald	p-val. semnif.	Rata hazardului (HR) Exp(β)	95% CI for EXP(β)	
						Lower	Upper
VG	6,048	0,035	1,949	0,0163	2,4049	1,981	3,123
GN	9,018	0,019	7,797	0,0344	2,9018	2,311	4,058
Metoda resuscitare	4,751	0,059	2,739	0,0190	2,2352	1,927	4,182
SDR	2,047	0,091	0,620	0,0142	3,0351	2,026	4,657
DBP	1,017	0,046	4,135	0,0271	1,8983	1,599	3,076
Nivelul maternității	2,002	0,007	3,099	0,0275	1,7702	1,289	4,015

CI – interval de confidență, df – grade de libertate, HR – rata hazardului (risc), ES – eroare standard

prezintă combinarea indicatorului de greutate la naștere (GN) cu VG. Dacă VG este un element principal în prognostic, atunci greutatea la naștere reflectă creșterea „in utero”, fiind un element independent și suplimentar (WHO – „Born too soon”, 2012; Copetti & Cattaross, 2007; Onland et al., 2011).

Vârsta de gestație reprezintă unul dintr criteriile de viabilitate a nou-născutului. Nașterile la vârste de gestație mici nu sunt frecvente, 93% dintre nașterile premature având loc la VG >28 s.g. și doar 6% având loc la 22-27 s.g. (Onland et al., 2011; Seckl, 2008; Shinwell & Eventov-Friedman, 2009; van Bel & Heijnen, 2009).

Prematurii cu GN ≤ 999 g reprezintă mai puțin de 1% din totalul nou-născuților, mortalitatea în rândul lor fiind de 50%. 90% dintre aceștia decedează în perioada neonatală, dintre care 2/3 decedează în primele 72 de ore de viață și numai 8% din prematurii extrem de mici decedează după 28 de zile de viață. Conform majorității autorilor, cea mai mică vârstă de gestație viabilă este de 23 s.g. (Onland et al., 2011; Shinwell & Eventov-Friedman, 2009).

În Republica Moldova, ponderea nou-năsuților prematuri cu GN < 1.000 g este de 0,4%, în România 0,3%, în SUA 0,7%, iar în Rusia 0,28% (Onland et al., 2011).

Mortalitatea neonatală a prematurilor este invers proporțională cu vârsta de gestație la naștere. Prematurii născuți la 23-24 s.g. au o mortalitate de 4 ori mai mare decât prematurii născuți la ≥ 28 s.g. Stabilirea unei conexiuni eficiente între echipa de consiliere și părinți, precum și între membrii echipei ce va asista la nașterea prematură este cheia succesului în luarea deciziilor. Copiii cu VG < 32 de săptămâni de gestație reprezintă aproximativ 16% din totalul nașterilor premature. În toate regiunile, ratele de mortalitate și morbiditate sunt cele mai ridicate în acest grup, cu toate că îmbunătățirea îngrijirii medicale a condus la creșterea supraviețuirii și la rezultate mai bune pe termen lung printre copiii născuți extrem prematuri, mai ales în țările cu venituri ridicate (Saigal & Doyle, 2008; Wilson-Costello et al., 2005; Tsou & Tsao, 2003). În toate regiunile ponderea înaltă a deceselor este reprezentată de cea a copiilor născuți prematur, în special în țările cu venituri mici, în care de multe ori chiar lipsește asistența de bază.

Există un decalaj extrem în indicatorii de supraviețuire în funcție de locul nașterii. În țările cu nivel economic scăzut, mai mult de 90% dintre copiii născuți extrem de prematur decedează în primele zile, inclusiv 50% dintre copiii născuți la 32 s.g.

decedează din cauza lipsei îngrijirilor cu cost scăzut și eficacitate înaltă. Prin utilizarea măsurilor adecvate de terapie intensivă neonatală, 50% dintre copiii născuți la 24 s.g. supraviețuiesc în țările cu nivel economic înalt. Tot acolo, decedează mai puțin de 10% dintre născuții cu vârstă de gestație mai mică de 28 s.g. Astfel, corelația indicatorilor supraviețuirii este de 10:90. În ultimul deceniu, în unele țări s-a redus la jumătate mortalitatea asociată cu nașterea prematură cu ajutorul măsurilor disponibile și necostisitoare.

În anul 2012, conform datelor oferite de Ministerul Sănătății, nivelul de supraviețuire a copiilor cu GN < 1.000 g a fost de 43,7%, iar în categoria 1.000-1.499 g ≈ 80,6%, versus anul 2000 când la copiii cu greutatea la naștere până la 1.000 g exista o rată de supraviețuire de ≈ 1,64%, iar în grupul cu greutatea 1.000-1.499 g ≈ 52,2%. Trebuie să recunoaștem că nivelul de supraviețuire a copiilor sub 1.000 g rămâne scăzut, cu toate că a crescut cu 35% în perioada ultimei decade. De asemenea, se poate preciza că supraviețuirea acestei categorii de copii a crescut mai exact după anul 2006, după introducerea noilor tehnologii cu un grad înalt de eficiență (Onland et al., 2011; Niemarkt & Kuypers, 2014).

Una dintre problemele mortalității și morbidității nou-născuților prematuri este nașterea la domiciliu, caz în care copilul este lipsit de îngrijiri esențiale cum sunt: controlul termic, reanimarea neonatală cu utilizarea metodelor contemporane de susținere a respirației și administrarea de surfactant.

O creștere globală a incidenței maladiilor neinfecțioase, cum ar fi diabetul și hipertensiunea arterială, precum și riscul crescut de naștere prematură asociat cu acestea necesită o atenție deosebită față de sănătatea maternă, inclusiv față de diagnosticul antenatal, tratamentul bolilor neinfecțioase și altor stări, care sunt cunoscute pentru creșterea riscului de naștere prematură.

La rândul lor, nou-născuții prematuri au ei înșiși un risc crescut de a dezvolta maladii neinfecțioase, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiune arterială, precum și alte tulburări grave de sănătate în perioade mai tardive ale vieții (Hovi et al., 2007; Roberts & Dalziel, 2006; Tsou & Tsao, 2003).

CONCLUZII

Deși rata mortalității nou-născuților prematuri s-a îmbunătățit semnificativ în ultimele 3-4 decenii, supraviețuirea acestor copii rămâne o problemă importantă, întrucât ei rămân vulnerabili în fața multor complicații legate de prematuritate.

Factorul principal ce determină rata de deces a acestor nou-născuți îl reprezintă sindromul de

detresă respiratorie, fiind urmat de greutatea la naștere, vârsta de gestație, metoda de resuscitare, displazia bronhopulmonară și, nu în ultimul rând, nivelul maternității unde are loc nașterea. Acești factori pot fi considerați predictivi pentru decesul nou-născuților cu VG < 34 de săptămâni.

LISA, o metodă minim invazivă de administrare a surfactantului, care în prezent se poate realiza

doar în maternitățile de nivel III, s-a demonstrat că reduce semnificativ rata intubației, durata spitalizării și rata mortalității, precum și potențialele complicații multiorganice asociate, în special morbiditatea pe termen lung a nou-născuților prematuri.