

Incidence of health problems among children born preterm

Tatjana Robič Pikel, Janez Babnik,
Petra Golja

Izvleček

Izhodišča: Prezgodnje rojstvo je povezano z motnjami v razvoju organov in imunskega sistema, kar lahko vpliva na večjo pojavnost nekaterih bolezni v prvih letih življenja in tudi kasneje. V raziskavi smo primerjali pojavnost obravnavanih bolezni in nevrološki razvoj med nedonošenčki (NEDON; < 37 tednov nosečnosti) in donošenčki (DON; 37–42 tednov nosečnosti).

Material, preiskovanci in metode: Podatke za longitudinalno raziskavo smo pridobili iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije in na pregledih otrok v starostih 1, 2, 3 in 11 let. Pojavnost bolezni med skupinama smo primerjali s testom hi-kvadrat, število bolezni, sprejemov v bolnišnico in starost ob vstopu v vrtec pa s t-testom.

Rezultati: Izbrane obrojstne zdravstvene težave so bile pogostejše pri nedonošenčkih (N = 222) kot pri donošenih novorojenčkih (N = 252) ($p < 0,001$). V prvih treh letih življenja so bile hospitalizacije pogostejše ($p = 0,07$) pri zelo nedonošenih (ZNE-DON) kot pri donošenih otrocih. Pojavnost obravnavanih nalezljivih bolezni je bila v otroštvu in adolescenci v obeh skupinah podobna, le v prvih letih življenja so bile bolezni dihal pogostejše ($p < 0,05$) pri donošenih kot pri nedonošenih vrstnikih.

Zaključki: Večina preučevanih bolezni je bila v prvih letih življenja pogostejša pri nedonošenih otrocih, medtem ko so bile okužbe dihal pri zelo nedonošenih otrocih redkejšje kot pri donošenih, verjetno zaradi zgodnejšega vpisa donošenih otrok v vrtec.

Ključne besede: donošenčki, longitudinalna raziskava, motnje vida, nalezljive bolezni, nedonošenčki, nevrološki razvoj, okužbe dihal.

Abstract

Background: Preterm birth has been associated with impaired development of organs and the immune system, which may increase the incidence of some diseases in the first years of life and later on. We compared the incidence of acquired diseases and neurological development between individuals born preterm (PT; <37 weeks gestational age) and those born full-term (FT).

Materials and methods: Longitudinal study data were obtained from the Slovenian perinatal database and outpatient examinations at the age of 1, 2, 3, and 11 years. The incidence of diseases was compared between the groups with the chi-square test, the number of diseases, hospitalisations, and age at kindergarten enrolment with the t-test.

Results: Selected health disorders at birth were more frequent in PT (N=222) than in FT (N=252) infants ($p < 0.001$). In the first three years of life, hospitalisations were more frequent ($p = 0.07$) in very preterm (VPT) than in FT children. Acquired infectious diseases in childhood and adolescence had a similar incidence in both groups, although respiratory diseases in the first years of life were experienced more often ($p < 0.05$) in FT than in PT children. **Conclusions:** The majority of the investigated diseases had a higher incidence in the first years of life in PT than in FT children, although respiratory infectious diseases were less common in VPT than FT children, probably due to the earlier enrolment of the latter in kindergarten.

Key words: Full-term, infectious diseases, longitudinal study, neurological development, preterm, respiratory infections, visual impairment.

Starost (leta) / Age (years)	Rojstvo / Birth	1	2	3	11
Število preiskovancev (N) in delež dečkov (%) / Subject number (N) and percentage of males (%)					
ZNEDON	44 {54,5}	41 {51,2}	41 {51,2}	35 {54,3}	33 {51,5}
ZmNEDON	178 {50,6}	145 {49,0}	131 {52,7}	115 {53,9}	95 {51,6}
DON	252 {55,6}	221 {54,8}	212 {56,1}	163 {58,3}	151 {54,3}

TABELA 1. ŠTEVILO PREISKOVANCEV IN DELEŽ DEČKOV V POTEKU RAZISKAVE.

TABLE 1. NUMBER OF PARTICIPANTS AND THE PERCENTAGE OF BOYS OVER THE COURSE OF THE STUDY.

Legenda: ZNEDON – zelo nedonošeni, ZmNEDON – zmerno nedonošeni, DON – donošeni.

Legend: ZNEDON – very preterm, ZmNEDON – moderately preterm, DON – full-term

Izhodišča

Prezgodnji porod ima lahko zaradi nedokončanega razvoja ploda znotraj maternice dolgoročne zdravstvene in socialne posledice na kasnejši razvoj posameznika (1,2), zato so nedonošenčki (tj. rojeni pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti, šteto od prvega dne zadnje menstruacije, NEDON; angl. *preterm* (PT)) za razliko od donošenčkov (tj. rojenih z nosečnostno starostjo 37–42 tednov, DON; angl. *full-term* (FT)) (3) tipična skupina z večjim tveganjem za pojav somatskih zdravstvenih težav (4) in razvojnih problemov (5,6) v kasnejšem življenju.

Pri NEDON lahko razlikujemo med zmerno prezgodaj rojenimi (tj. z nosečnostno starostjo 32–37 tednov, ZmNEDON; angl. *moderately preterm* (MPT)) in zelo prezgodaj rojenimi (tj. z nosečnostno starostjo do 32 tednov, ZNEDON; angl. *very preterm* (VPT)) (3,7). V drugih klasifikacijah razvrščamo skupine posameznikov glede na njihovo porodno težo¹ (PM; (kg)), pri čemer razlikujemo med novorojenčki z nizko PM (t.j. manj kot 2,500 g; angl. *low birth weight* (LBW)), ki vključujejo posameznike z izjemno (ekstremno) nizko PM (t.j. manj kot 1000 g; angl. *extremely low birth weight* (ELBW)), zelo nizko PM (tj. manj kot 1500 g; angl. *very low birth weight* (VLBW)) in zmerno

nizko PM (tj. 1500–2500 g; angl. *moderately low birth weight* (MLBW)) na eni strani, in tistimi z normalno (ustrezno) PM (tj. težimi od 2500 g; angl. *normal birth weight* (NBW)) (8) na drugi strani.

Ne glede na razvrstitev velja, da prej ko se konča nosečnost, nižja je PM in večje je tveganje za obolevnost ob rojstvu (9), umrljivost v otroštvu (10) in tveganje bolezni v odrasli dobi (11). Prezgodnji porod je odgovoren za 60–70 % perinatalne in neonatalne umrljivosti (12,13) oz. celo za 85 %, če izključimo smrti, povezane s prirojenimi razvojnimi nepravilnostmi (14). Po nekaterih podatkih imajo NEDON kar 120-krat večje tveganje za smrt kot DON novorojenčki (15), medtem ko je prezgodnji porod verjetno tudi razlog za več kot 50 % dolgoročne obolevnosti, ki vključuje prirojene nepravilnosti, nevrološke nepravilnosti, slabše razvite dihalne poti ter druge nalezljive in kronične bolezni (16).

NEDON, še posebej ELBW (17), so manj fiziološko zreli od DON (18). Imajo torej tudi manj zrel imunski sistem (12,19), zato so bolj dovzetni za okužbe v obdobju novorojenčka in trpijo zaradi številnih bolezni, ki imajo lahko kratkoročne posledice, povečujejo tveganje za smrt (17), nekatere pa celo močno vplivajo na telesni razvoj (19).

Ker NEDON izkusijo prekinitve razvoja v maternici, se to odraža tudi v nezrelosti osrednjega živčevja, dihal, prebavil in srčno-žilnega sistema, kot tudi v oslajenju termoregulaciji (20). Pomembno je, ali se razvoj možganov v celoti odvija znotraj maternice ali delno tudi že zunaj maternice (21), saj zgodnejše rojstvo

pomeni pomanjkljivosti v internevronske povezavah. Zato so NEDON lahko bolj podvrženi motnjam vida in sluha (22), motnjam dihanja in dihalnim zastojem (20) pa tudi nevrološkim razvojnim težavam, kot sta avtizem in pomanjkanje pozornosti (21). Nezrelost sesalnega in požiralnega refleksa, ki se razvijata do 34. tedna nosečnosti, sta pogosto razlog delnega parenteralnega (intravenskega) hranjenja in hranjenja po sondi.

V nasprotju s podatki o perinatalni obolevnosti pa je podatkov o zdravstvenem stanju NEDON v primerjavi z DON otroki v kasnejših obdobjih življenja zelo malo. Zato smo želeli raziskati morebitne razlike v pogostosti nekaterih zdravstvenih težav med NEDON in DON posamezniki v obdobju od rojstva pa vse do zgodnje adolescence. Predpostavili smo, da se dovzetnost za nalezljive bolezni, nevrološki razvoj in pogostost motenj vida in sluha razlikujejo med ZNEDON, ZmNEDON in DON otroki.

Material, preiskovanci in metode

V raziskovalno skupino smo vključili vse NEDON (114 moških, 108 žensk), rojene v obdobju od 9. marca 1987 do 9. septembra 1987 v Porodnišnici Ljubljana, Slovenija, v kontrolno skupino pa vsakega prvega DON novorojenčka (140 moških, 112 žensk), rojenega takoj po NEDON (23). Pri vseh preiskovancih smo izračunali nosečnostno starost, šteto od prvega dneva zadnje menstruacije, in jo klinično preverili s testom po Farrovi (24).

1 Čeprav je izraz »teža« pogost v splošni uporabi, je ta termin znanstveno nepravilen; teža je po definiciji sila, ki deluje na predmet zaradi gravitacije in jo izražamo v newtonih (N) (in ne v kg), masa pa je termin, ki označuje količino snovi in jo (lahko) izražamo v kg. Na količino snovi je, denimo, vezana tudi spremenljivka ITM – indeks telesne mase (angl. *body mass index*, BMI). V prispevku zato namesto termina »porodna teža« uporabljamo termin porodna masa (PM).

Starost (leta) / Age (years)	1			2			3		
Skupina / Group	ZNEDON	ZmNEDON	DON	ZNEDON	ZmNEDON	DON	ZNEDON	ZmNEDON	DON
Nalezljive bolezni / Infectious diseases	Zboleli otroci (%) glede na skupno število otrok v skupini / Affected children (%) relative to all in the group								
okužbe zgornjih dihalnih poti / Upper respiratory tract inf.	61,0	58,6	62,9	53,7	65,6	74,1*	48,6	62,6	73,0*
otitis / Otitis	31,7	29,0	32,6	31,7	40,5	46,2	8,6	28,7	33,1*
pljučnica / Pneumonia	29,3	10,3	8,1*	17,1	13,0	11,8	14,3	5,2	8,6
bronhiolitis / Bronchiolitis	26,8	15,9	16,7	7,3	19,1	18,9	14,3	10,4	12,3

Skupina / Group	ZNEDON				ZmNEDON				DON			
Starost (leta) / Age (years)	1	2	3	4–11	1	2	3	4–11	1	2	3	4–11
Nalezljive bolezni / Infectious diseases	Število zbolelih otrok (N) / Number of affected children (N)											
norice / Chickenpox	1	1	5	13	4	3	17	45	7	13	22	62
rdečke / Rubella	2	1	1	2	0	2	5	9	4	1	6	9
ošpice / Measles	0	0	0	4	0	1	0	3	0	3	0	4
škrlatinka / Scarlet	0	1	2	2	0	1	2	7	0	2	7	9
gastroenteritis ali kolitis / Gastroenteritis or colitis	4	0	0		9	11	1		17	14	1	
akutni laringitis / Acute laryngitis	0	2	0		1	2	0		1	1	1	
hipotrofija žrelnice / Pharyngeal hypotrophy	0	0	2		0	0	4		0	0	2	
okužbe sečil / Urinary tract infections	2	1	0		7	2	1		3	3	2	
dermatitis	0	0	0		1	1	0		1	2	1	

TABELA 2. NALEZLJIVE OTROŠKE BOLEZNI IN ZNAKI BOLEZNI V PRVIH ENAJSTIH LETIH ŽIVLJENJA.

Legenda: ZNEDON – zelo nedonošeni, ZmNEDON – zmerno nedonošeni, DON – donošeni.

Opombe: V prvem delu tabele prikazujemo delež otrok s težavami v skupnem številu otrok v posamezni skupini, za katere so bili na voljo ustrezni podatki za določeno starost. Statistične razlike med skupino ZNEDON in skupino DON pri določeni starosti (hi-kvadrat) so označene z znakom *($p < 0,01$). V drugem delu tabele so zaradi majhnega števila primerov samo podatki o številu bolnih otrok.

TABLE 2. CHILDREN'S INFECTIOUS DISEASES AND SYMPTOMS IN THE FIRST ELEVEN YEARS OF LIFE.

Legend: ZNEDON – very preterm, ZmNEDON – moderately preterm, DON – full-term

Notes: In the first part, percentages of affected children were calculated relative to those from a particular group, for which data at a specific age were available (See Table 1 for exact data.). Significant differences between the ZNEDON and DON groups at a particular age (Chi-square) are indicated by *($p < 0.01$). In the second part, only the number of affected children is presented due to the small number of cases.

Preiskovance smo spremljali od rojstva do zgodnje adolescence z uporabo, združevanjem in analizo različnih že obstoječih virov podatkov: Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (ki med drugim vključuje porodne podatke vseh slovenskih novorojenčkov) in zapisov, pridobljenih ob vsakoletnih rednih zdravniških pregledih od rojstva do starosti 3 leta in pri 11 letih (23). Starši preiskovancev so podali pisno soglasje za sodelovanje v raziskavi.

Pridobili smo podatke o zdravstvenem stanju preiskovancev od rojstva do zgodnjega mladostništva, in sicer podatke o prisotnosti zdravstvenih težav ob rojstvu (distocija, distres plodu, dihalna stiska, možganska krvavitev pri otroku, periventricularna levkomalacija, hipoksija, okužbe, hiperbilirubinemija, apnoični napadi, hipoglikemija, nekrotizirajoči enterokolitis, nepravilnosti srca, prebavil in ledvic), pogostosti nalezljivih bolezni (okužbe zgornjih dihalnih poti, vnetje ušesa, pljučnica, bronhiolitis),

morebitni rabi medicinskih pripomočkov (očala, slušni aparat), številu in trajanju hospitalizacij in starosti ob vpisu v vrtec (23). Razvoj otrok smo ocenili z Denverkim razvojnim presejalnim testom (DRPT), ki vključuje ocene socializacije, finih in grobih motoričnih sposobnosti ter govora. DRPT je bil standardiziran na populaciji predšolskih otrok v Sloveniji v letu 1984 (25) in ga je Služba za produktivnost dela v Republiki Sloveniji kot priročnik objavila leta 1988 (12).

Starost (leta) / Age (years)	1			2			3		
Skupina / Group	ZNEDON	ZmNEDON	DON	ZNEDON	ZmNEDON	DON	ZNEDON	ZmNEDON	DON
Rezultati DRPT / Results of DDST	Otroci (%) glede na skupno število otrok v skupini / Children (%) relative to all in the group								
uspešno opravljen test / Successful performance	75,7	90,6	93,3*	86,5	94,4	93,0	74,3	85,1	93,7*
vprašljivo opravljen test / Questionable performance	18,9	6,3	6,0*	5,4	2,2	3,5	5,7	4,6	3,2
razvitost fine motorike / Fine motor skills	94,6	95,8	97,8	89,2	96,7	94,7	81,3	88,1	97,6*
razvitost grobe motorike / Gross motor skills	78,4	90,6	94,8*	89,2	94,4	96,5	71,9	84,5	96,4*

TABELA 3. REZULTATI DENVERJEVEGA RAZVOJNEGA PRESEJALNEGA TESTA (DRPT).

Legenda: ZNEDON – zelo nedonošeni, ZmNEDON – zmerno nedonošeni, DON – donošeni.

Opombe: Prikazano je število ZNEDON, ZmNEDON in DON otrok z uspešno in z vprašljivo opravljenim testom pri različnih starostih ter število uspešnih rezultatov glede razvitosti fine in grobe motorike. Delež otrok je izračunan glede na skupno število otrok v posamezni skupini, za katere so bili na voljo ustrezni podatki pri določeni starosti. Statistične razlike med skupino ZNEDON in skupino DON pri določeni starosti (hi-kvadrat, kjer je izvedljivo) so označene z znakom *($p < 0,05$).

TABLE 3. RESULTS OF THE DENVER DEVELOPMENTAL SCREENING TEST (DDST).

Legend: ZNEDON – very preterm, ZmNEDON – moderately preterm, DON – full-term

Notes: The number of children with successful and questionable overall performances at different ages and the number of successful results for the development of fine and gross motor components of the test at different infants' ages, are presented. The percentages of children were calculated relative to those from a particular research group, for which data at a specific age were available (See Table 1 for exact data). Statistical differences between the ZNEDON and DON groups at a particular age (Chi-square, where applicable) are indicated by *($p < 0.05$).

Protokol raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 64/07/2011) in je v skladu s Helsinško-tokijsko deklaracijo.

Za vsako zdravstveno težavo in bolezen smo izračunali pogostost pojavljanja in jo izrazili z odstotki ali s srednjo vrednostjo in standardnim odklonom (angl. *standard deviation*, SD). Statistično pomembne razlike v deležu zdravstvenih težav in bolezni ter rezultate Denverjevega presejalnega testa med NEDON in DON preiskovanci ter tudi med ZNEDON in ZmNEDON preiskovanci smo preverili s testom hi-kvadrat za atributivne spremenljivke (Microsoft Office Excel, 2007). Podatke o skupnem številu različnih zdravstvenih težav ob rojstvu, trajanju hospitalizacij in starosti ob vstopu v vrtec smo primerjali s Studentovim t-testom za numerične spremenljivke.

Rezultati

Število preiskovancev se je zaradi značilnega osipa pri longitudinalnih raziskavah v letih neizogibno zmanjševalo (Tabela 1).

Več zdravstvenih težav smo zaznali pri NEDON kot pri DON novorojenčkih ($p < 0,001$), saj se je kar 98 % ZNEDON in 69 % ZmNEDON, a le 56 % DON novorojenčkov rodilo z vsaj eno zdravstveno težavo. Pri novorojenčkih z zdravstvenimi težavami smo v povprečju (SD) zabeležili 2,4 (1,3), 1,6 (1,0) in 1,2 (0,7) različnih težav na novorojenčka v skupinah ZNEDON, ZmNEDON, in DON. V prvih treh letih so bili ZNEDON preiskovanci, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija, v povprečju hospitalizirani pogosteje ($p = 0,07$) ($N = 21$, 50 % bolnih; 2,5 (2,2) hospitalizacije) kot bolni ZmNEDON ($N = 56$, 36 % bolnih; 1,8 (1,2) hospitalizacije) in DON ($N = 85$, 36 % bolnih; 1,7 (1,2) hospitalizacije) preiskovanci.

Do starosti enega leta je bila pri NEDON otrocih pljučnica pogostejša ($p < 0,001$) kot pri DON otrocih, medtem ko so bile v starosti 2 leti in 3 leta okužbe zgornjih dihalnih poti in vnetje srednjega ušesa pogostejše ($p < 0,05$) pri DON otrocih kot pri NEDON otrocih (predvsem v primerjavi z ZNEDON; $p < 0,01$) (Tabela 2). Starost otroka ob prvem vstopu v vrtec je bila višja ($p < 0,01$) pri

ZNEDON (3,5 (1,8) leta) kot pri ZmNEDON in DON otrocih (2,4 (1,5) in 2,6 (1,5) leta).

V prvih enajstih letih so bili druge otroške nalezljive bolezni in znaki bolezni precej redkejši, zato podatkov nismo statistično analizirali (Tabela 2).

Rezultati nevrološkega razvoja po DRPT so bili slabši ($p < 0,05$) pri NEDON otrocih kot pri DON otrocih, tako v starosti 1 leto, kot tudi v starosti 3 leta. Rezultat DRPT je pri starosti 1 leto bolj pogosto ($p < 0,05$) pokazal, da je normalen razvoj otroka pri ZNEDON otrocih bolj vprašljiv kot pri DON otrocih. Večina razlik med NEDON otroki in DON otroki je bila prisotna pri fini in grobi motoriki (Tabela 3).

Nepravilnosti vida med prvim in tretjim letom starosti in uporabo očal pri 11 letih smo pogosteje zabeležili pri ZNEDON kot pri DON posameznikih ($p < 0,01$) (Tabela 4). Nepravilnosti sluha so bile v vseh študijskih skupinah do enajstega leta manj pogoste kot okvare vida (skupaj le 6 preiskovancev s to diagnozo).

Skupina / Group	ZNEDON				ZmNEDON				DON			
Starost (leta) / Age (years)	1	2	3	11	1	2	3	11	1	2	3	11
Nepravilnosti / Impairments	Delež otrok (%) z nepravilnostmi glede na skupno število otrok v skupini / Children (%) with impairments relative to all in the group											
nepravilnosti vida / Visual impairment	2,4	4,9	5,9	36,4	2,8	3,8	6,1	17,5	1,8	0,9	1,8	12,8*
nepravilnosti sluha / Hearing impairment	0,0	0,0	2,9	0,0	2,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,7

TABELA 4. NEPRAVILNOSTI VIDA IN SLUHA V PRVIH TREH LETIH ŽIVLJENJA IN UPORABA OČAL ALI SLUŠNEGA APARATA PRI STAROSTI 11 LET.

Legenda: ZNEDON – zelo nedonošeni, ZmNEDON – zmerno nedonošeni, DON – donošeni.

Opombe: Delež otrok s težavami je izračunan glede na skupno število otrok v posamezni skupini, za katere so bili na voljo ustrezni podatki pri določeni starosti. Statistične razlike med skupino ZNEDON in skupino DON pri določeni starosti (hi-kvadrat, kjer je izvedljivo) so označene z znakom *($p < 0,01$).

TABLE 4. CHILDREN'S VISUAL OR HEARING IMPAIRMENT IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE AND THE USE OF GLASSES OR HEARING AIDS AT THE AGE OF 11 YEARS.

ZNEDON – very preterm, ZmNEDON – moderately preterm, DON – full-term

Notes: The percentages of affected children were calculated relative to those from a particular research group, for which data at a specific age were available (See Table 1 for exact data.). Significant differences between the ZNEDON and DON groups at a particular age (Chi-square, where applicable) are indicated by *($p < 0.01$).

Razpravljanje

Analizirali smo pogostost zdravstvenih težav in bolezni od rojstva do zgodnjega mladostništva pri NEDON in DON posameznikih. Pri NEDON novorojenčkih smo ob rojstvu zabeležili številne zdravstvene težave, saj so se skoraj vsi ZNEDON, a le dobra polovica DON novorojenčkov, rodili z vsaj eno zdravstveno težavo. Pljučnica do prvega leta starosti je bila pogostejša pri NEDON otrocih kot pri DON otrocih, medtem ko so bili okužbe zgornjih dihalnih poti in otitis v starosti 2 leti in 3 leta bolj pogosti pri DON otrocih kot pri NEDON otrocih. Predvidevamo, da je vzrok zgodnejši vpis v vrtec pri ZmNEDON in DON otrocih v primerjavi z ZNEDON otroki ter s tem zgodnejša izpostavljenostjo nalezljivim boleznim.

Vemo, da so LBW in NEDON otroci po odpustu iz porodnišnice pogosto bolni in zato neredko potrebujejo bolnišnično zdravljenje. V naši raziskavi je bila v prvih treh letih hospitalizirana kar polovica ZNEDON otrok, in sicer kar 1,5-krat pogosteje kot DON otroci (v povprečju 2,5 (2,2) oz. 1,7 (1,2) hospitalizacij). V raziskavi, ki so jo opravili Kitchen in sod.

(26), so bili npr. vsi NEDON VLBW otroci v času od rojstva do starosti 5 let hospitalizirani v povprečju 1,7 krat, vsi DON otroci pa le 0,5 krat. Podatki drugih raziskav kažejo, da je bilo v prvih 18 mesecih ponovno hospitaliziranih 25 % (27) oz. 27 % (28) NEDON otrok, kar je v povprečju kar šestkrat pogosteje kot pri DON otrocih.

Delovanje imunskega sistema je odvisno od novorojenčkove nosečnosti starosti (20). V zadnjem trimesečju nosečnosti plod skozi posteljico prejme protitelesa IgG, ki ga zavarujejo pred bakterijami. Z dojenjem dojenčki prejmejo tudi protitelesa IgA, ki zaščitijo črevesno sluznico (19), vendar ustrezna imunizacija zaradi nerazvitosti sesalnega in požiralnega refleksa pri NEDON ni vedno mogoča (20,29).

Poročajo, da imajo NEDON novorojenčki pomanjkljivosti tako v prirojeni kot tudi pridobljeni imunosti ter v interakciji med njima (30). V primerjavi z DON novorojenčki ima imunski sistem NEDON novorojenčkov manj monocitov in nevtrofilcev, ki imajo tudi oslabiljeno sposobnost ubijanja patogenov in manjše tvorjenje cito-

kinov. To omejuje aktivacijo celic T in zmanjšuje sposobnost za boj proti bakterijam in virusom (30). Pri nosečnosti starosti 30–32 tednov je celic T za zagotavljanje zaščite sicer že dovolj, a je njihovo delovanje še okrnjeno (20). Fagociti so pri nosečnosti starosti približno 30 tednov sicer prisotni, a je njihovo delovanje šibko, prav tako tudi stopnja dejavnikov imunskega komplekta (20). Zato lahko pričakujemo, da bodo NEDON otroci v obdobju novorojenčka in po odpustu potrebovali več medicinskih posegov za preživetje kot DON vrstniki (23), kar potrjujejo tudi rezultati naše raziskave.

ZNEDON otroci imajo lahko slabše delovanje pljuč (tudi zaradi nezrelosti možganskega centra za dihanje) in so zato lahko manj telesno dejavni (31). Ob tem so za okužbe občutljivi tudi njihova dihalna, zato se pljučnica pri NEDON otrocih pojavlja pogosteje kot pri DON vrstnikih (32,33), kar potrjujejo tudi rezultati naše raziskave.

Vnetja dihalnih poti se seveda neredko širijo po grlu in Evstahijevi cevi v srednje uho. Po spremljanju 37 NEDON VLBW

otrok so Termini in sod. (27) ugotovili, da v prvih 18 mesecih zaradi okužb zgornjih dihalnih poti trpi 45 % otrok, 49 % doživi vnetja ušes, 12 % pa bronhiolitis. V našem vzorcu je v nekoliko daljšem obdobju (tj. v prvih treh letih po rojstvu) zaradi okužb zgornjih dihalnih poti trpelo 61 % ZNEDON preiskovancev, zaradi vnetja ušes 32 % in zaradi bronhiolitisa 27 % preiskovancev, kar se ujema z rezultati raziskave, ki so jo opravili Termini in sod. (27).

Kitchen in sod. (26) so 5 let spremljali razvoj 197 NEDON VLBW otrok in jih primerjali s 47 DON otroki. Ugotovili so, da so se težave z dihanjem od rojstva do starosti pet let pojavile pri 40 % NEDON in 19 % DON otrok ter okužbe ušes pri 15 % NEDON in 5 % DON otrok, medtem ko je 18 % NEDON in 11 % DON otrok imelo astmo. V nasprotju z navedenim pa so bile v naši raziskavi nekatere nalezljive okužbe, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti (faringitis, tonzilitis in bronhitis) in srednjega ušesa (otitis), v starosti 2–3 leta pogostejše pri ZmNEDON otrocih in pri DON otrocih (~65 % (okužbe zgornjih dihalnih poti) in ~30 % (otitis)) v primerjavi z ZNEDON otroki (~50 % (okužbe zgornjih dihalnih poti) in ~10 % (otitis)). Razlika je najverjetneje posledica zgodnejšega vpisa ZmNEDON in DON otrok v vrtec (v primerjavi z ZNEDON otroki), kjer so bili pogosteje izpostavljeni okužbam dihal.

Palfrey in sod. (34) v raziskavi na vzorcu 1726 otrok (NEDON in DON) poročajo o zgodnjih specifičnih razvojnih težavah (npr. motnjah govora, zmanjšani sposobnosti učenja, čustvenih motnjah, duševni zaostalosti, senzoričnih in splošnih boleznih) pri NEDON otrocih. Rezultati DRPT so bili v naši raziskavi pri otrocih pri 1. letu starosti dejansko slabši pri NEDON otrocih kot pri DON otrocih ter tudi pri ZNEDON otrocih pogosteje ovrednoteni kot »vprašljivi« kot pri DON otrocih. Večino razlik med NEDON in DON otroki smo opazili v fini in grobi motoriki, kar lahko kaže na slabši nevrološki in s tem motorični razvoj NEDEON otrok. Motorične težave ZNEDON posameznikov se lahko nadaljujejo celo v zgodnjo odraslost, o čemer smo že poročali (35).

Opozoriti moramo, da je ocena otrokovega razvoja s takšnim presejalnim testom v prvem letu življenja precej groba in da lahko otrokov psihološki in motorični razvoj v celoti zato ocenimo samo s kombinacijo rezultatov DRPT in psiholoških preiskav (12). Najprej so sicer ugotovili visoko občutljivost (delež pregledane populacije, ki je v resnici ogrožena in pravilno prepoznana s testom; 80 %) in visoko specifičnost (razmerje zdravih, ki so bili s testom pravilno izključeni iz nadaljnega ovrednotenja; 96 %) testa (12), vendar smo v raziskavi ugotovili, da DRPT pri odkrivanju otrok z visokim tveganjem prizadetosti ni poveden in da je njegova občutljivost le 26 % oz. pri VLBW otrocih 36 % (36) ter zato ni več uporaben pri postavitvi diagnoze. Tudi Yu in sod. (37) so med spremljanjem 58 otrok, rojenih med 27. in 28. tednom nosečnosti ter s PM približno 1050 g, ugotovili, da se normalno razvija kar 85 % teh otrok oz. 74 % otrok, rojenih med 24. in 26. tednom nosečnosti. Tudi Kitchen in sod. (38) poročajo, da je ocena razvoja pri 98 ELBW otrocih v starosti dve leti preveč pesimistična glede na kasnejši razvoj in da veliko otrok (33 %) funkcionalne motnje preraste.

Posledica nedonošenosti so lahko tudi nepravilnosti vida, ki so pogostejše pri NEDON kot pri DON otrocih in lahko nastanejo zaradi okvar v različnih delih vidne poti (npr. zaradi okvar na mrežnici, vidnem živcu) ter okvar na različnih ravneh možganskih struktur (39,40). Lahko so posledica izpostavljenosti nezrelega vidnega sistema zgodnji vidni stimulaciji, prehranskih primanjkljajev ter sistemskih boleznih ali zapletov, povezanih s prezgodnjim rojstvom (39). Retinopatija NEDON je najpogostejša okvara vida po prezgodnjem rojstvu in je povezana z nenormalnim razvojem mrežničnih žil (41), večjim številom postretinalnih vidnih okvar ter z refrakcijskimi napakami in ambliopijo (42). Rezultati naše raziskave so potrdili, da so ZNEDON otroci pri 11 letih značilno pogosteje nosili očala kot DON otroci.

Zaključek

Večina zdravstvenih težav (okužbe zgornjih dihalnih poti, otitis, težave z vidom) se v otroštvu pri NEDON otrocih, zlasti pri

ZNEDON posameznikov, pojavlja precej pogosteje kot pri DON vrstnikih. Izjema so nekatere okužbe dihal (pljučnica), ki so bolj pogoste pri ZmNEDON in DON posameznikov kot pri ZNEDON posameznikov. To lahko razložimo z značilno zgodnejšo vključitvijo ZmNEDON in DON otrok v vrtec. Glede na rezultate DRPT je v prvih letih življenja pri NEDON otrocih v primerjavi z DON otroki slabši predvsem razvoj fine in grobe motorike.

Literatura

1. Little J. Invited Commentary: Maternal Effects in Preterm Birth – Effects of Maternal Genotype, Mitochondrial DNA, Imprinting, or Environment? *Am J Epidemiology* 2009; 170, 11: 1382–5.
2. Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. *BJOG* 2006; 113 (4): 430–40.
3. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of Preterm Born Children. *Horm Res* 2008; 70 (6): 319–28.
4. Tideman E. Longitudinal follow-up of children born preterm: cognitive development at age 19. *Early Hum Dev* 2000; 58 (2): 81–90.
5. Cohen SE. Biosocial Factors in Early Infancy as Predictors of Competence in Adolescents Who Were Born Prematurely. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16 (1): 36–41.
6. Eide MG, Øyen N, Skjærven R, Tore Nilsen S, Bjerkedal T, Tell GS. Size at Birth and Gestational Age as Predictors of Adult Height and Weight. *Epidemiology* 2005; 16: 175–81.
7. Novak Ž, Fabjan Vodusek V, Steblovnik L, Kavšek G, Hrašovec A, Štucin – Gantar I, et al. Zelo prezgodnji porod: presejalni testi za napovedovanje tveganja. *Med Razgl.* 2008; 47: 367–78.
8. Wehkalampi K, Hovi P, Strang-Karlsson S, Räikkönen K, Pesonen A-K, Heinonen K, et al. Reduced Body Size and Shape-Related Symptoms in Young Adults Born Preterm with Very Low Birth Weight: Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *J Pediatr* 2010; 157 (3): 421–7.
9. Brundtland GH. From the World Health Organization. Reducing risks to health, promoting healthy life. *JAMA* 2002; 288 (16): 1974.
10. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *The Lancet* 2003; 362: 1106–11.
11. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341 (8850): 938–41.
12. Babnik J. Somatski in nevrološki razvoj prezgodaj rojenih otrok v primerjavi z njihovimi donošenimi vrstniki. Letno poročilo. *PORS* 09-3698, Ljubljana, 1988; 69–102.
13. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19 (12): 773–82.

14. Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The Risk of Preterm Birth Across Generations. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (1): 63–7.
15. Romero R, Mazon M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The Preterm Labor Syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 414–29.
16. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312 (2): 82–90.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292 (19): 2357–65.
18. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120 (6): 1390–401.
19. Vaughan VC, Litt I.F. Growth and development. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Nelson W.E., Vaughan V.C. *Nelson textbook of pediatrics*, 14th ed. Philadelphia, Saunders Company, 1992: 13–28.
20. Tekauc-Golob A. (Učinkoviti ukrepi takoj po rojstvu - nedonošenčki od 32 do 34 tednov). Effective care after birth - preterm babies 32 to 34 weeks. In: Novak-Antolič Ž. (ed.) *Prezgodnji porod in nedonošenček. Zbornik prispevkov 8. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino*, 2001: 139–146.
21. Toulmin H, Beckmann CF, O'Muircheartaigh J, Ball G., Nongena P, Makropoulos A, et al. Specialization and integration of functional thalamocortical connectivity in the human infant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112 (20): 6485–90.
22. Forslund M, Bjerre I. Follow-up of pre-term children: II. Growth and development at four years of age. *Early Hum Dev* 1990; 24 (2): 107–18.
23. Babnik J. Somatski razvoj prezgodaj rojenih otrok. Letno poročilo. *PORS 09*, Ljubljana, 1989; 75–96.
24. Farr V. Estimation of Gestational Age, Comparison between Radiological Assessment and Maturity Scoring. *Biol Neonate* 1968; 12: 35–40.
25. Accetto M, Kenda R, Bele-Potočnik Ž. DRPT: Denverski razvojni presejalni test: priročnik. Ljubljana, Center za psihodiagnostična sredstva, 1988: 1–75.
26. Kitchen WH, Ford GW, Doyle LW, Rickards AL, Kelly EA. Health and hospital readmissions of very-low-birth-weight and normal-birth-weight children. *Am J Dis Child* 1990; 144 (2): 213–8.
27. Termini L, Brooten D, Brown L, Gennaro S, York R. Reasons for acute care visits and rehospitalizations in very low-birthweight infants. *Neonatal Netw* 1990; 8 (5): 23–6.
28. Mitchell SH, Najak ZD. Low-birthweight infants and rehospitalization: what's the incidence? *Neonatal Netw* 1989; 8 (3): 27–30.
29. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2004: 191–304.
30. Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013; 7: 79.
31. Štucin Gantar I, Babnik J, Derganc M. Role of surfactant inhibitors in amniotic fluid in respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2002; 30 (5): 416–22.
32. Dear PRF, Fife A. *Pneumonia*. V: Greenough A, Milner AD. (eds). *Neonatal respiratory disorders*. 2nd ed. London: Arnold: 2003.21: 278–310.
33. Reiterer F. Neonatal pneumonia, Chapter 2. V: *Neonatal Bacterial Infection*. Licensee InTech, 2013: <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>.
34. Palfrey JS, Singer JD, Walker DK, Butler JA. Early identification of children's special needs: a study in five metropolitan communities. *J Pediatr* 1987; 111 (5): 651–9.
35. Robič Pikel T, Starc G, Strel J, Kovač M, Babnik J, Golja P. Impact of prematurity on exercise capacity and agility of children and youth aged 8 to 18. *Early Hum Dev* 2017; 110: 39–43.
36. Babnik J. Somatski razvoj prezgodaj rojenih otrok. Letno poročilo. *PORS 09-3698*, Ljubljana, 1990; 1–29.
37. Yu VYH, Orgill AA, Bajuk B, Astbury J. Survival and 2-year outcome of extremely preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91 (7): 640–6.
38. Kitchen WH, Ford GW, Orgill A, Rickards A, Astbury J, Lissenden J, et al. Outcome in infants of birth weight 500 to 999 g: a continuing regional study of 5-year-old survivors. *J Pediatr*. 1987; 111 (5): 761–6.
39. Madan A, Jan JE, Good WV. Visual development in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47 (4): 276–80.
40. Fazzi E, Galli J, Micheletti S. Visual Impairment: A Common Sequela of Preterm Birth. *NeoReviews* 2012; 13, 9: e542–50.
41. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013; 74 Suppl 1: 35–49.
42. Stirn-Kranjc B, Kornhauser-Cerar. Vid nedonošenčkov; Analiza nedonošenčkov, rojenih v Ljubljanski porodnišnici 1990–1999. (Visual outcome in preterm infants; Analysis of preterm infants born in Ljubljana 1990–1999.) *Zdrav Vestn* 2002; 71 Suppl II: 105–8.

dr. Tatjana Robič Pikel, univ. dipl. biol. (kontaktna oseba / contact person),
dr. Petra Golja, univ. dipl. biol.
 Oddelek za biologijo
 Biotehniška fakulteta
 Univerza v Ljubljani
 Večna pot 111, 1000 Ljubljana, Slovenija
 E-pošta: tatjana.robic@bf.uni-lj.si
 telefon: +386 1 320 34 21

Janez Babnik, dr. med.

Enota za intenzivno nego novorojenčkov, Oddelek za perinatalogijo, Klinika za ginekologijo in porodništvo, UKC Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 23. 4. 2018
 sprejeto / accepted: 20. 10. 2018