

# Практические аспекты выхаживания детей ЭНМТ.

Соответствует наша практика  
доказательным данным?

Фомичев М.В.  
2014

# Летальность детей 500-1000 г

	Сургут (2008-2011)	National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (США) 2007
Средняя масса тела	802 г	836 г
Смертность	17% (13% переведены в другие стационары ХМАО)	28% (до выписки из стационара)

# Аntenатальные практики

- Антенатальный перевод в ПЦ.
- Законченный курс АГК.
- Повторные курсы АГК.
- Роды путем КС.
- Применение  $MgSO_4$

**Roberts D, Dalziel S.**

**АГК для созревания легких плода у женщин с риском преждевременных родов. Cochrane Database Syst Rev. 2006**

- Показано снижение неонатальной смертности, частоты РДС, ВЖК, ЯНЭК, частоты респираторной поддержки, перевода в ОРИТН и генерализованной неонатальной инфекции в первые 48 часов жизни.

# Смертность рожденных 23-26 недель гестации в Израиле [Shinwell E. 2012]

Масса тела перцентили	АГК	Гестационный возраст (недель)			
		26	25	24	23
> 75	Да нет	<b>0%</b> 22%	<b>17%</b> 39%	<b>34%</b> 56%	<b>51%</b> 73%
25-75	Да нет	<b>16%</b> 38%	<b>33%</b> 55%	<b>50%</b> 72%	<b>67%</b> 89%
25 <	Да нет	<b>32%</b> 54%	<b>49%</b> 71%	<b>66%</b> 88%	<b>83%</b> 100%

# Аntenатальные кортикостероиды

**Сургут  
(2008-2011)**

**Швеция (2004-2007)**

*JAMA. 2009;301:2225*

National Institute of Child  
Health and Human  
Development Neonatal  
Research Network (США)  
2007

*Pediatrics. 2010 126: 443*

78%

(курс закончен у 90%)

87%

83%

McKinlay C, Crowther C, Middleton P, Harding J.  
Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane  
Systematic Review.

Am J Obstet Gynecol. 2012;206(3):187

- 10 исследований включили 4730 женщин и 5700 новорожденных. Лечение повторной дозой (дозами) снижает риск РДС, (RR, 0.83; 95% ДИ, 0.75-0.91) и серьезной неонатальной заболеваемости (RR, 0.84; 95% ДИ, 0.75-0.94).
- Обследование проведенное в возрасте 2-х и 3-х лет (4 исследования, 4170 детей) не показало очевидной пользы или вреда.
- Повторные дозы глюкокортикоидов следует рассмотреть для женщин с риском преждевременных родов через 7 или более дней после начального курса в связи с преимуществами для новорожденных.

**Belteki G, Smith G. Single versus multiple antenatal steroids in threatened preterm delivery: more benefit or harm?**

**Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009;94:5**

- По сравнению с одним курсом еженедельные снижают неонатальную заболеваемость.
- В настоящее время недостаточно данных о том, чтобы судить о вреде на развивающийся мозг.
- Следует думать о возможности повторных доз в случае высокого риска родов экстремально недоношенных детей (до 29 недель гестации) когда 20% снижение заболеваемости может перевесить теоретические риски в детстве.



# «Rescue course» АГК

Условия:

- Предыдущий был закончен 2 недели назад.
- ГВ < 32 6/7 недель.
- Вероятны роды в течение следующей недели.

# АГК и крайняя незрелость

- Культура легочной ткани плода человека с 12 недель гестации реагирует на КС повышением созревания эпителия и появлением ламеллярных тел.

Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R, Williams MC. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:678-91.

# АГК и крайняя незрелость

- В отличие от ретроспективных исследований показавших пользу от АГК [Mori R, 2011; Carlo W, 2011 и др.], и проспективного когортного исследования Manktelow [2010].
- Систематический обзор (9 исследований) применения АГК до 26 недель гестации [Onland W, 2011] не показал статистически значимого снижения заболеваемости и смертности у детей получивших АГК.

## Mori R. J Pediatr - 2011;159:110

- Ретроспективный анализ 11 607 новорожденных 22 - 33 weeks of gestation в 2003 - 2007 в Японии.
- АГК снижали смертность до момента выписки новорожденных 22 - 23 ГВ (АНР = 0.72; 95% ДИ = 0.53- 0.97; P = .03).

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C,  
Higgins RD; National Institute of Child Health and  
Human Development Neonatal Research  
Network. Intensive care for extreme prematurity:  
moving beyond gestational age. N Engl J Med - 2008;358:1672-81.

- Исследование показало, что ГВ («зрелость») повышался у детей 22-24 недель на 1.1, 1.2, и 1.3 недели кто получал АГК в виде снижения смертности и заболеваемости.

# АГК и крайняя незрелость

- Предположить с 22 (0) недель если роды произойдут в 23 недели.
- Рекомендованы с 23(0) недель ГВ.

Joint workshop by National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014

**Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013**

- ДМ по сравнению с БМ снижает частоту ВЖК (4 исследования, 549 детей).
- 1 исследование (105 новорожденных) показало, что получающие ДМ чаще поступают в ОРИТН.
- Нет разницы в следующих исходах: частота РДС, БЛД, тяжелые ВЖК, ПВЛ, смертность, масса тела.
- Выводы: ДМ снижает частоту ВЖК по сравнению с БМ, но возможно дети чаще поступают в ОРИТН.

KC vs BP



# КС

- Рекомендуется с 23 недель по показаниям со стороны плода.

Joint workshop by National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014

Kaneko M, et al. Mortality rates for extremely low-birthweight infants: a regional, population-based study in Japan during 2005–2009. J Obstet Gynaecol Res 2012;38:1145

- Летальность детей массой  $< 1000$  г = 9.2%
- Смертность КС vs ВР = (9.8% vs. 28.8%,  $p < 0.05$ )

# Влияние КС на неонатальную смертность детей ОНМТ в США

2000 – 2003 гг.

*Pediatrics* 2008;122:285–292

- Гестация 22-31 недели
- За 4 года умерло 13 733, выжило 106 809
- Снижение неонатальной смертности при КС:
  - 22 недели (OR=0.58)
  - 23 недели (OR=0.52)
  - 24 недели (OR=0.72)
  - 25 недель (OR=0.81)

Распределение всех родов 22-25 недель гестации для выживших и умерших в соответствие с днем смерти и методом родоразрешения.

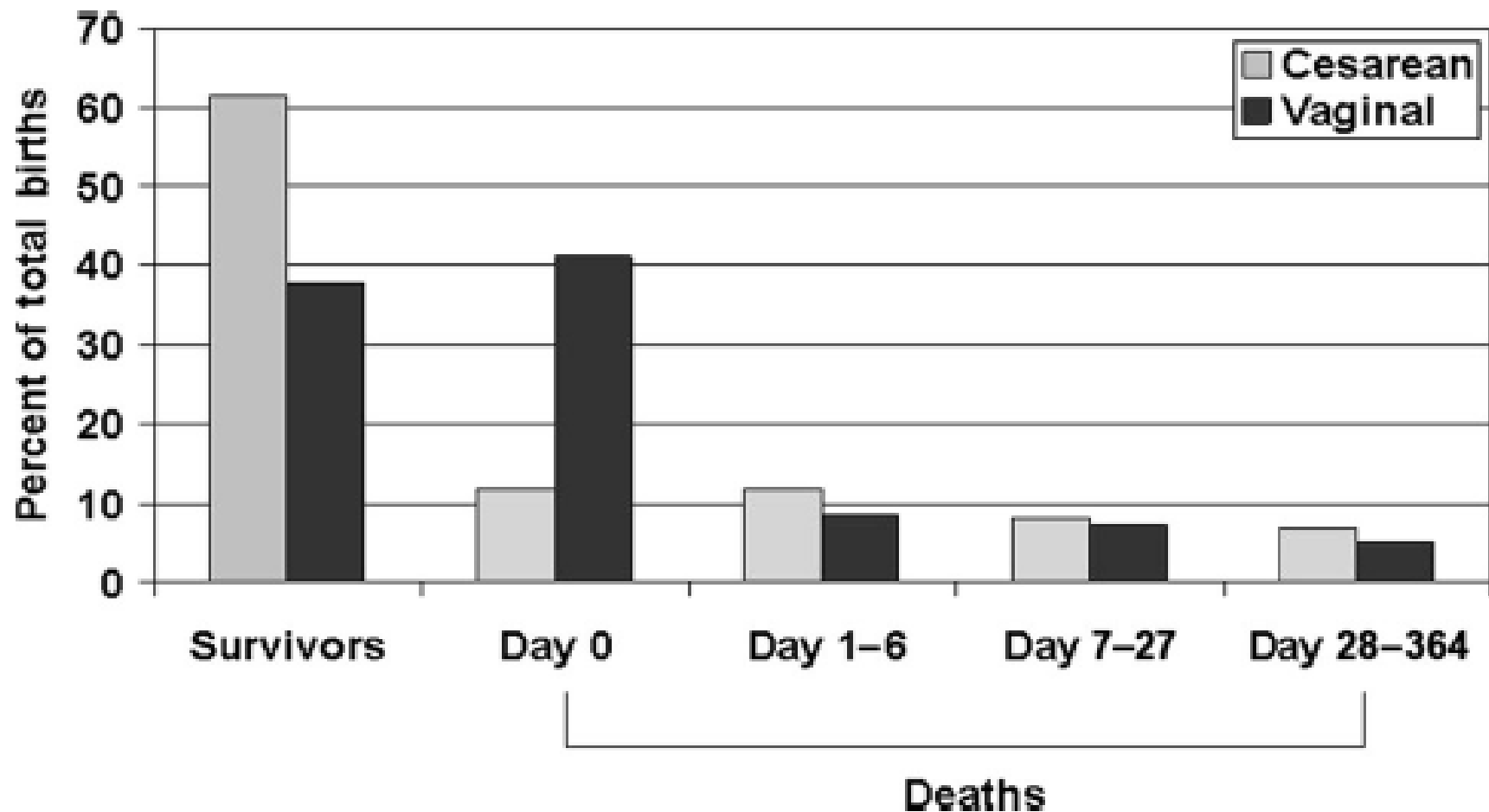
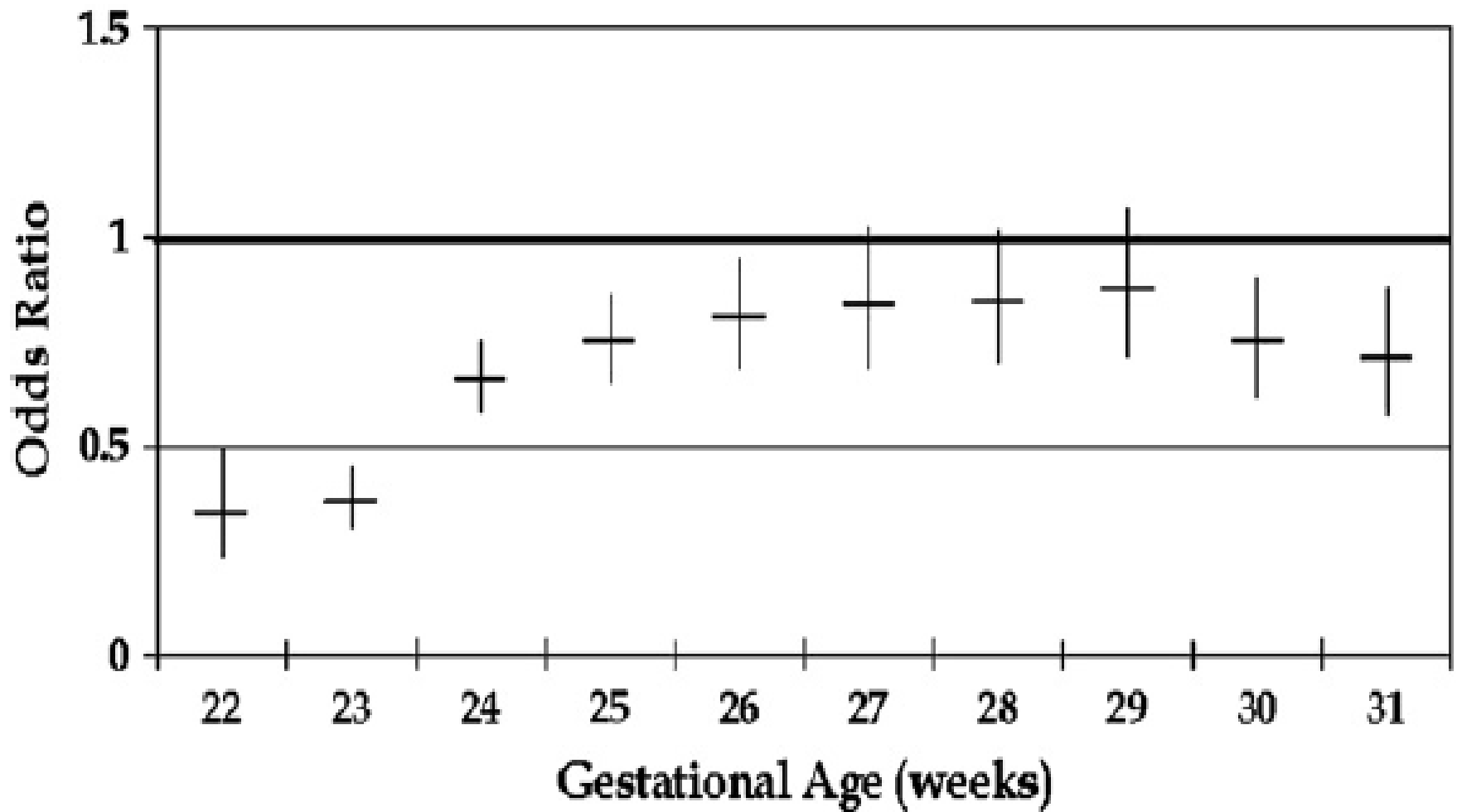


FIGURE 1

# Риск неонатальной смертности при беременности высокого риска, КС vs вагинальные роды. США.

Clin Perinatol 35 (2008) 421



# Частота КС.

<p>Сургут (2008-2011)</p>	<p>Швеция (2004-2007)</p> <p><i>JAMA. 2009;301:2225</i></p>	<p>National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (США) 2007</p> <p><i>Pediatrics. 2010 126: 443</i></p>
<p>55%</p>	<p>50%</p>	<p>60%</p>

**Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection.**

- Мета-анализ 5 РКИ (6145 детей)
- Снижает частоту ДЦП (RR)=0.69; 95% ДИ=0.54-0.87)
- Снижает частоту значительных моторных дисфункций в раннем детстве (RR=0.61; 95% ДИ=0.44-0.85).
- Снижает частоту комбинированного исхода смерть или ДЦП (RR=0.86; 95% ДИ=0.74-0.98)

Рассмотреть если роды произойдут при сроке гестации с 23 недель.

Joint workshop by National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014

Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007;119:e643-9.

- Влияние гипотермии при поступлении в NICU у недоношенных новорожденных рожденных до 24 недель гестации.
- 72% имели при поступлении  $T < 36^{\circ}\text{C}$  и 34%  $< 34^{\circ}\text{C}$ .
- Каждый градус снижения  $T$  увеличивал на 11% частоту позднего сепсиса и на 28% риск смерти.



# Постнатальные практики

# Питание

- ГМ снижает риск смерти и НЭК.
- Начальная В/В инфузия должна содержать АК.
- Раннее начало трофического энтерального питания.

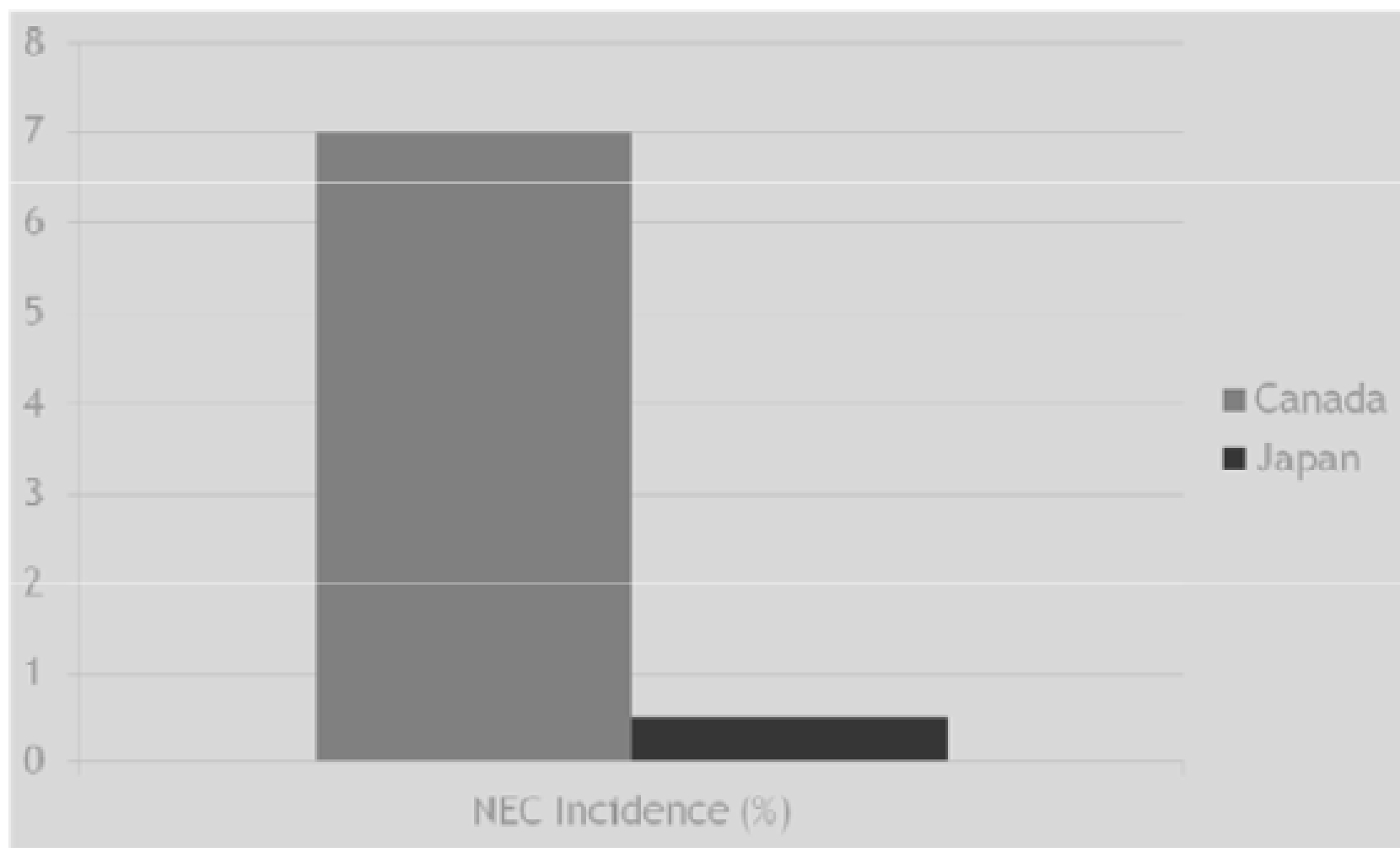
Joint workshop by National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014



# Necrotizing Enterocolitis

The Japanese Way

# NEC Incidence: Canada & Japan

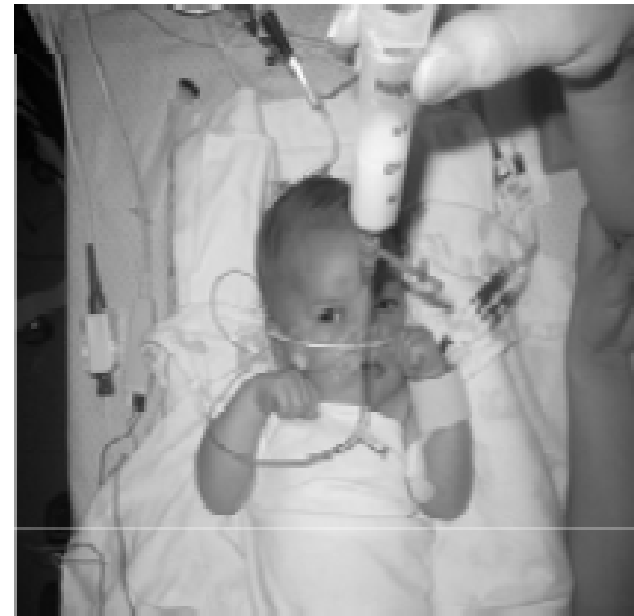


# Japan HЭК стратегия

- Питание исключительно ГМ для <28 ГВ.
- Агрессивное питание – переход на полное ЭП в течение недели.

# AAP Recommendations on Breastfeeding Management of Preterm Infants (Ped 2012)

- The potent benefits of human milk are such that all preterm infants should receive human milk
- Mother's Own Milk, fresh or frozen, should be the primary diet, and it
- should be fortified "appropriately" for the infant born < 1500g.
- If mother's milk is unavailable despite significant lactation support, pasteurized donor milk should be used







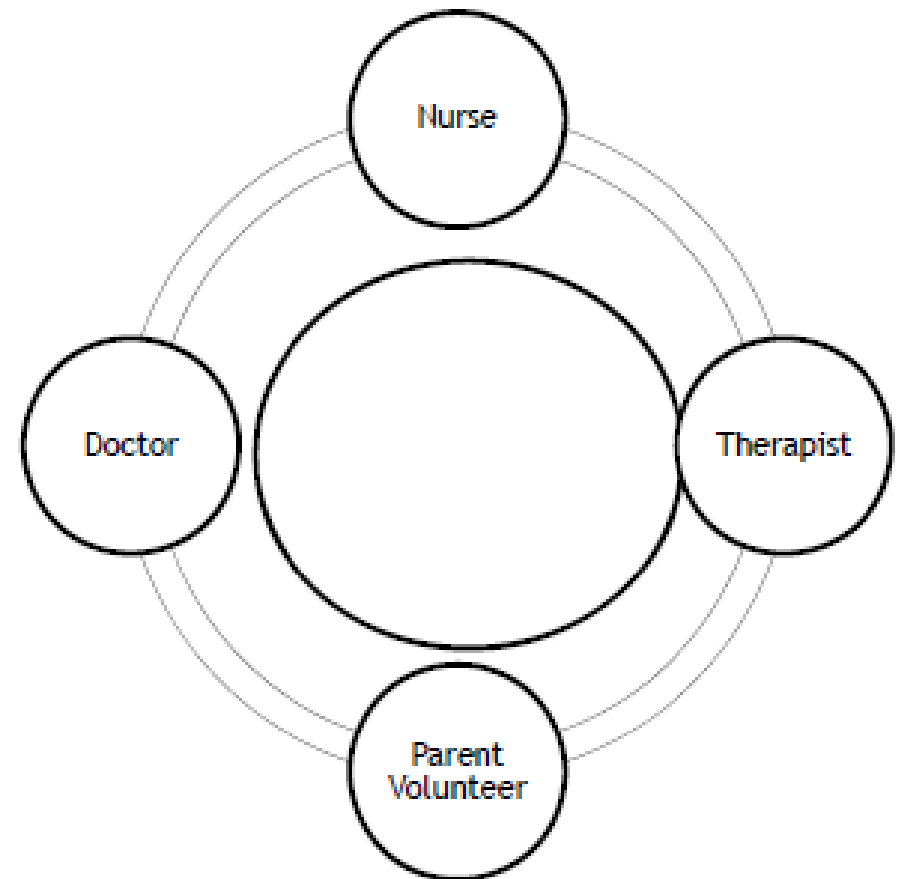






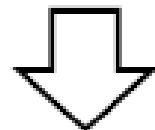
# Family Integrated Care

- Parents are primary care-givers, not RN
- Parents responsible for all care, except IV and procedures
- Parents participate in rounds, reports, charting
- Kangaroo & developmental care
- Nurses are teachers & consultants



# Outcomes of Pilot Trial

- Weight gain - increased 25%
- Breastfeeding - increased 42% to 85%
- Nosocomial infection - decreased 9% to 0%
- ROP - decreased 14% to 0%
- Incident reports - decreased 25%
- Parental stress - PSS decreased 3.0 to 2.3



**Cluster randomized controlled trial at 20 hospitals**

Wheeler K, Klingenberg C, Morley C, Davis P. **Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Neonatology 2011;100:219

### *Применение VTV:*

- Снижает частоту комбинированного исхода смерть или БЛД. ЧБНЛ = 8.
- Снижает частоту пневмоторакса ЧБНЛ= 17.
- Дней на ИВЛ [разница 0.8 суток ],
- Частоту гипокапнии ЧБНЛ=4.
- Снижает частоту комбинированного исхода ПВЛ или ВЖК 3-4 степени. ЧБНЛ=11

Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal Continuous Positive  
Airway Pressure in Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis.  
Indian Pediatr 2012 Oct 5

14 РКИ (1052 новорожденного).

NIPPV:

- Снижает частоту перевода на ИВЛ (OR=0.44, 95% CI:0.31-0.63)
- Повышает частоту удачных экстубаций (OR=0.15, 95% CI:0.08-0.31)
- Лучше исходы (смерть или БЛД) (OR=0.57, 95% CI:0.37-0.88).
- Снижает частоту эпизодов апное.

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3

Цель:

- Сравнить эффект профилактического введения с лечебным у очень недоношенных новорожденных с риском РДС.

Проводилось сравнение 2 типов вмешательства:

1. Профилактическое введение: интубация новорожденных с риском РДС с целью ввести сурфактант до или после первого дыхания.
2. Назначение сурфактанта детям с диагнозом РДС кто нуждается в интубации.

Оценивались исследования всех типов сурфактанта (синтетический, синтетический с протеином и полученным от животных).

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3

## Результаты

- 11 исследований (9 без рутинного применения СРАР в группе лечения и 2 с рутинным применением СРАР).
- Мета-анализ исследований проведенных до рутинного применения СРАР показал снижение частоты СУВ и смертности при профилактическом введении сурфактанта.
- Анализ исследований с рутинной стабилизацией на СРАР показал снижение риска ХЛЗ или смерти у новорожденных стабилизированных на СРАР (RR 1.12 [1.02, 1.24]). Когда все исследования суммировались вместе, польза профилактического сурфактанта более не была показана.

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3

- **Выводы:**
- Несмотря на то, что ранние исследования показали пользу профилактического введения сурфактанта по сравнению с лечебным, недавние крупные исследования показали что современная практика (более широкое применение антенатальных глюкокортикоидов и рутинная стабилизация после рождения на СРАР) не показывает эту разницу и показывает меньший риск ХЛЗ или смерти у новорожденных стабилизированных на СРАР с назначением сурфактанта только тем кто нуждается в вентиляции легких.



# ОАП у недоношенных детей

- Не существует доказательств того, что медикаментозное или хирургическое лечение ОАП снижает смертность, БЛД, НЭК или другую заболеваемость.
- У большинства детей АП закрывается спонтанно, без лечения.
- С каждой неделей жизни вероятность спонтанного закрытия увеличивается.

**Poets C, Franz A, Koehne P (eds).** Controversies around treatment of the open duct. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011

Poets C, Franz A, Koehne P (eds). Controversies around treatment of the open duct. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011

- Кроме эффективного закрытия протока операция не снижает смертность или частоту других осложнений, кроме этого добавляет риски самого оперативного вмешательства и увеличивает риск паралича голосовых связок, приводит к нарушению роста; повышает риск БЛД, ретинопатии; сколиоза; и неврологических нарушений.
- Отсутствие ясных доказательств пользы от хирургического закрытия протока в сочетании с риском потенциально худших исходов после перевязки не поддерживают использование этого варианта лечения ОАП как рутинного.

- Наилучший подход для больного - это не агрессивное раннее лечение гемодинамически значимого ОАП, а индивидуальный, консервативный подход.
- Ограничение жидкости, СРАР (всем с гемодинамически значимым ОАП после экстубации), ИВЛ с РЕЕР > 5 см вод. ст., Поддерживаем SpO<sub>2</sub> 85-90%, Желателен небольшой ацидоз рН = 7.2 – 7.3, Ht ≥ 35%. При *сопутствующей артериальной гипотензии* Допамин 5 - 10 мкг/кг/мин.
- Хирургическая перевязка протока остаётся резервом лечения для больных ОАП у которых формируется застойная сердечная недостаточность.

Каempf J, Wu Y, Каempf A, et al. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? *Journal of Perinatology* 2011 32, 344

Poets C, Franz A, Koehne P (eds). *Controversies around treatment of the open duct*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman R. Early Surgical Ligation Versus a Conservative Approach for Management of Patent Ductus Arteriosus That Fails to Close after Indomethacin Treatment. *J Pediatr* - 2010;157:381

Hamrick S, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2010;125:1020

Optimal Oxygenation of Extremely Low  
Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen  
Saturation Target Studies. *Neonatology* 2014;105:55

Мета-анализ 5 исследований (4911 детей)

Рандомизация в течение первых суток жизни низкой (85–89%)  
или высокой сатурации (91–95%) .

Результаты: низкая vs высокая SpO<sub>2</sub>

- Смерть до момента выписки RR = 1.41 (95% ДИ=1.14–1.74).
- Тяжелая ретинопатия RR = 0.74 (0.59–0.92)
- БЛД. RR = 0.95 (0.86–1.04)
- НЭК . RR = 1.25 (1.05–1.49)

Выводы: SpO<sub>2</sub> = 90–95% должна поддерживаться у детей с ГВ  
<28 недель до достижения ПМВ 36 недель.

Acta Paediatr. 2014 May 16.

Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants. Can we avoid hypoxia and hyperoxia?

Международная «команда» неонатологов и м/с

- $SpO_2 = 85-89\%$  может увеличивать смертность,  $91-95\%$  может быть причиной гипероксии и её эффектов.
- Ни один из этих диапазонов не может быть рекомендован.
- Возможно безопасны  $87\%-94\%$  или  $88\%-94\%$ .

**Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates**

- Сепсис врожденный и нозокомиальный.
- Результаты исследования INIS (3493 детей массой менее 1500 г) бесспорно показали, что отсутствует разница в смертности или каких-либо нарушений в здоровье в возрасте 2 лет.
- Рутинное назначение в/в иммуноглобулинов при сепсисе не рекомендуется.