

Závažné komplikácie u predčasne narodených novorodencov

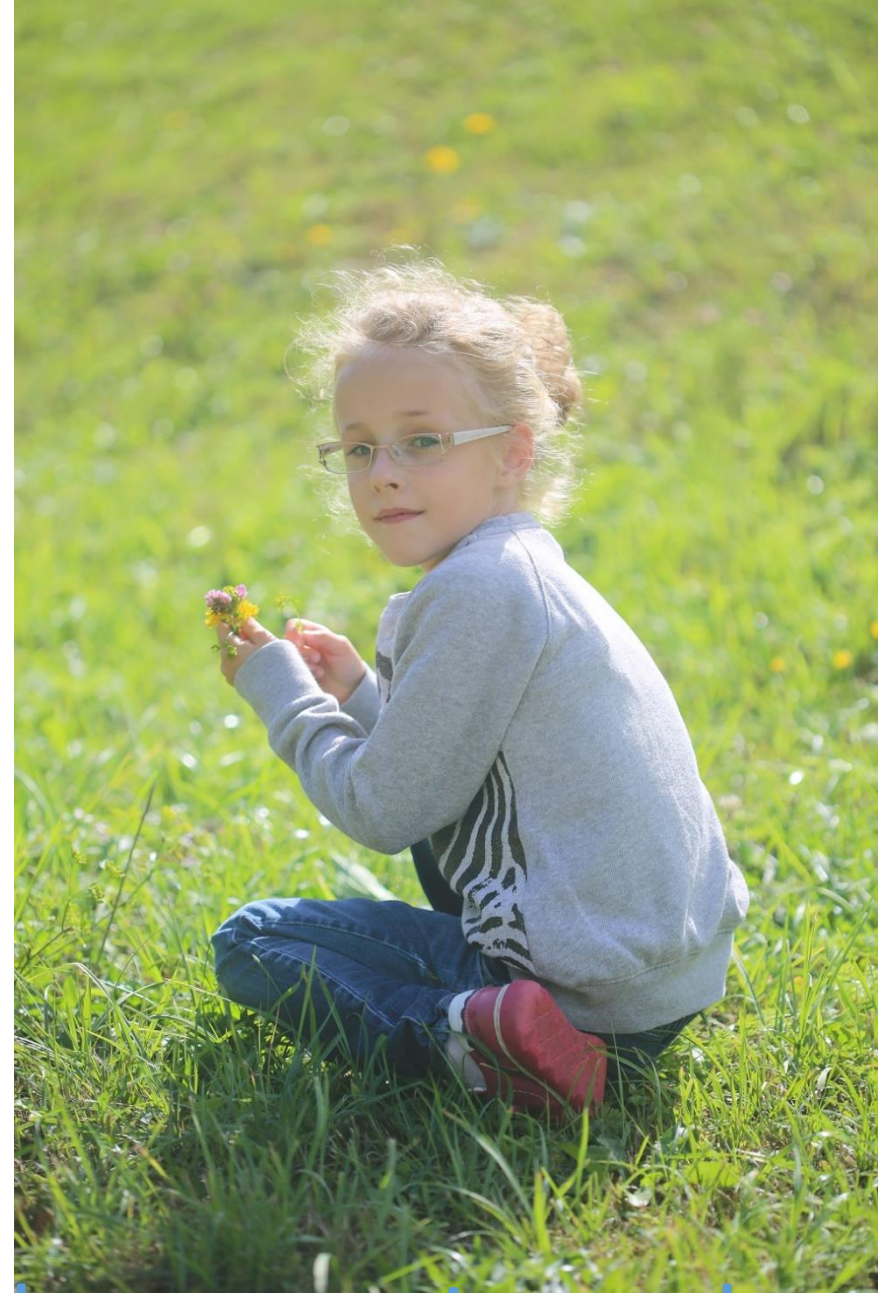
MUDr. Peter Krcho, PhD

Klinika neonatológie LF UPJŠ a DFN v Košiciach



25 week 680 g





When she grow up, would like to be a veterinary doctor...

- PIVH
- cPVL
- ROP
- sluchové postihnutie
- PDA
- BPD
- NEC
- neonatálna hypokalciémia



PIVH- *Peri- Intra- Ventricular Hemorrhage*

- - vyskytuje sa najčastejšie u prenatúrnych novorodencov zvyčajne s hmotnosťou nižšou ako 1500g (20% novorodencov), gestačného veku nižšieho ako 34 týždňov
-
- - ***je úzko späté s multifaktoriálnymi hemoragickými léziami germinálnej matrix (zásobovaná tenkostennými a fragilnými cievami, ktoré sú náchylné na zmeny intracerebrálneho tlaku— následne dochádza k ruptúre týchto ciev)***

PIVH

- zmeny v cerebrálnom tlaku:
- vaginálny pôrod,
- umelá pľúcna ventilácia,
- pneumotorax,
- asfyxia,
- apnoe,
- hyperkapnia, hypokapnia
- kardiopatia, PDA
- závažné infekcie, sepsa a šok, masívne tekutinové infúzie

PIVH

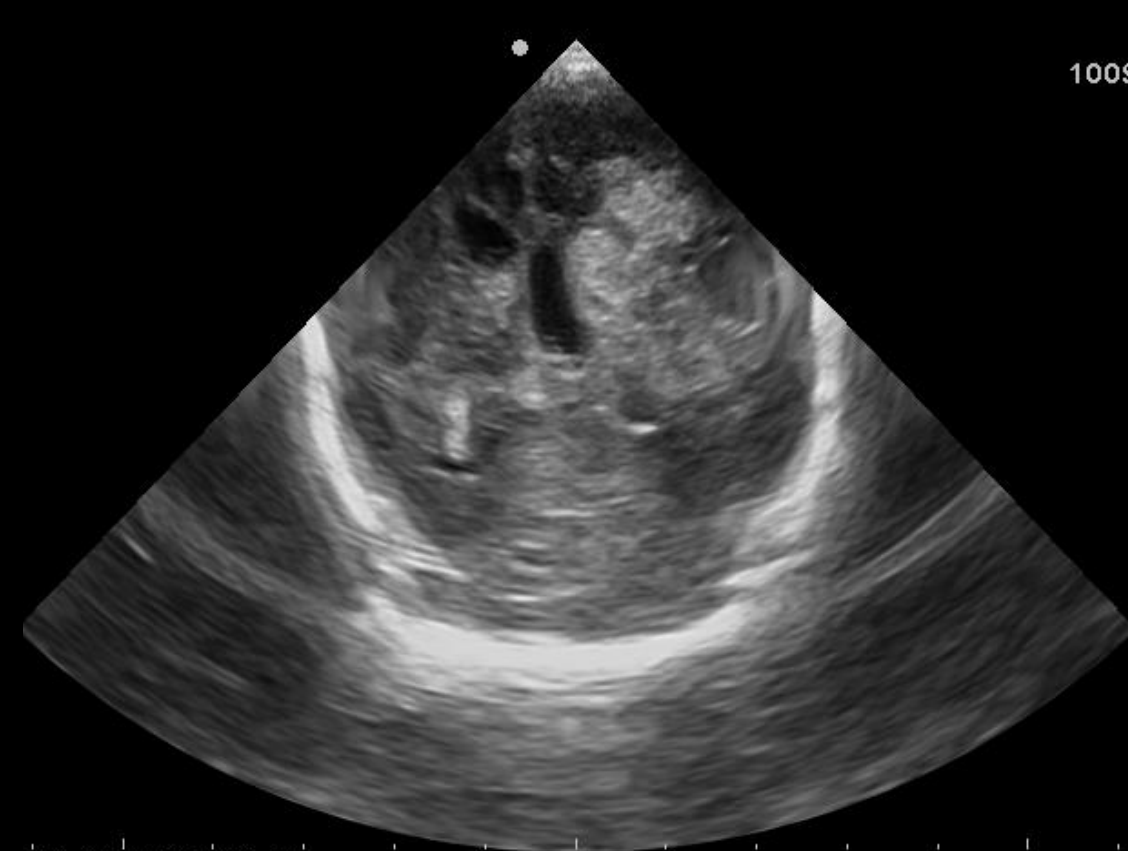
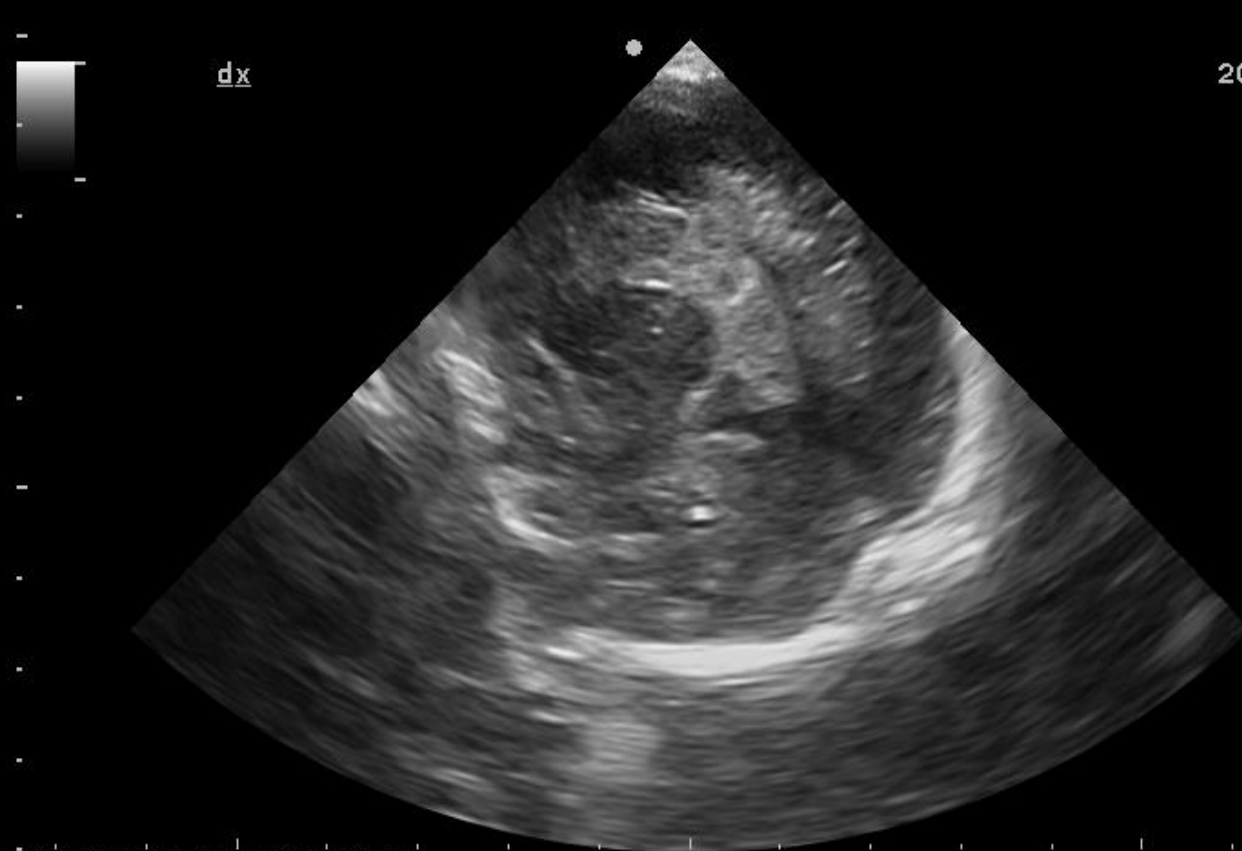
- - *klinicky* asymptomaticky/ symptomaticky- zmeny vedomia (stupor/ kóma), znížená spontánna aktivita, hypotónia, hypoventilácia až apnoe, generalizované tonické kŕče, areaktívne zrenice, hypotenzia, bradykardia, instabilita telesnej teploty, metabolická acidóza, zmeny metabolizmu glukózy, znížený hematokrit, SIADH
- - parenchymálne krvácanie- väčšinou unilaterálne

PIVH - klasifikácia

- Grade 1: izolované subependymálne krvácanie
- Grade 2: intraventrikulárne krvácanie bez dilatácie komôr
- Grade 3: intraventrikulárne krvácanie s dilatáciou komôr
- Grade 4: intraventrikulárne krvácanie s dilatáciou komôr a intraparenchymálnym krvácaním

26 t 830g, HAP až anhydramnion od 19 týždňa,
pľúcna hypoplazia, cord milking, 1. deň

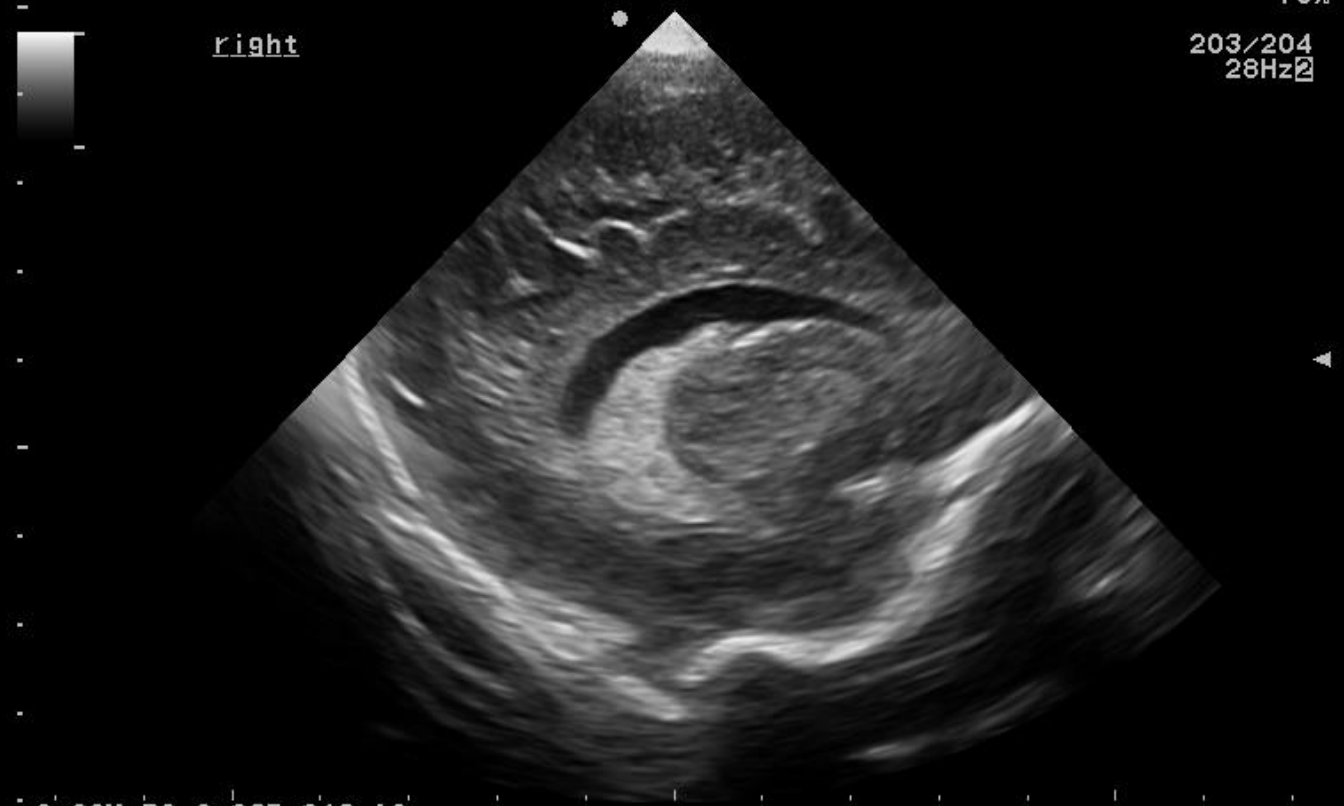
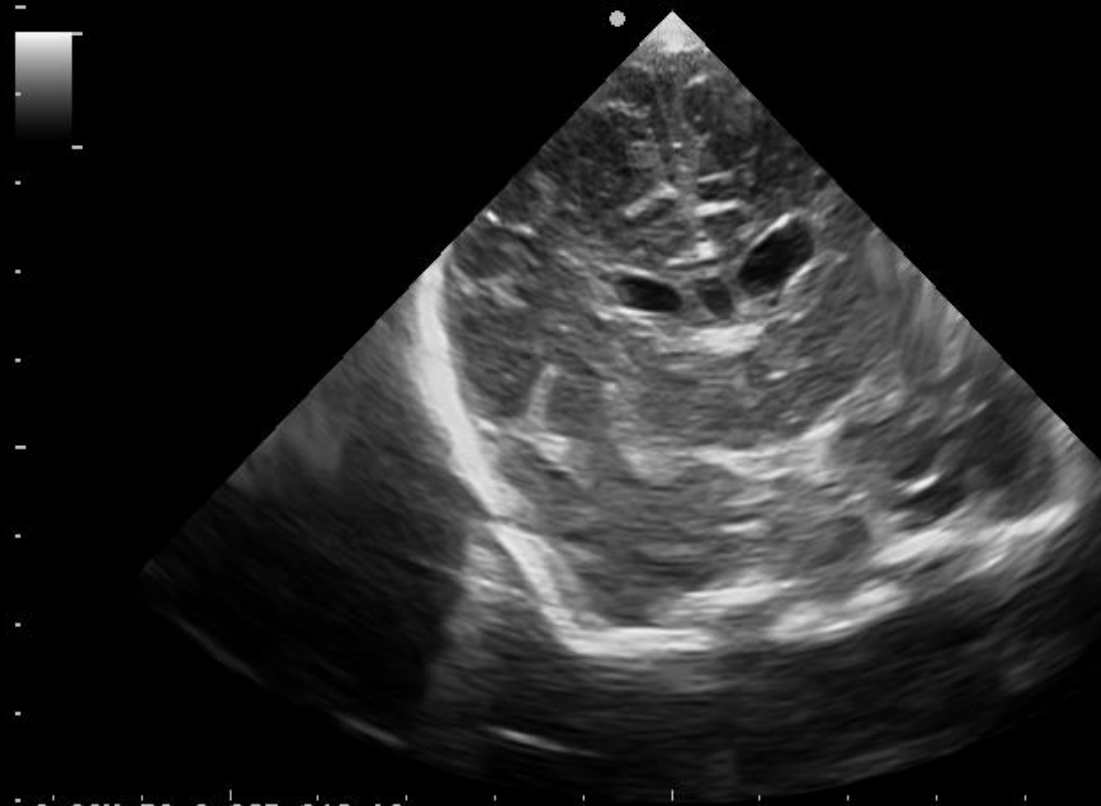




5:hlavicky PA Probe:5298 AIP

:ky PA Probe:5298 AIP

PIVH III (IV) stupňa s HIZ vpravo 3 deň ,



5:hlavicky PA Probe:5298 AIP

5:hlavicky PA Probe:5298 AIP

PIVH vpravo vstrebané , minimálne zmeny cPVL ?

Kontrola vo veku 4 mesiacov



Prevenencia

- *Antenatálna*- pôrod v špecializovanom centre
- prevenencia prematurity
- *Postnatálna*- vyhýbanie sa rapídnej objemovej expanzii
- korekcia koagulačných abnormalít
- zabezpečenie stabilného systémového tlaku
- vitamín K

Liečba a zníženie trvalých následkov

- Udržanie mozgovej cirkulácie v zóne autoregulácie
- Voľba optimálnej ventilačnej podpory podľa klinického stavu pacienta
- Liečba a prevencia apnoe

- Cord milking ?
- Postnatálne podanie autológnej transfúzie pupočníkovej krvi ?

cPVL- *cystická periventrikulárna leukomalácia*

- vzniká na podklade ischemických zmien mozgu prenatálnych novorodencov (5-15%), gestačného týždňa menej ako 32 týždňov, pôrodnej hmotnosti menej ako 1500 g v bielej hmote mozgu, ktorá obklopuje laterálne komory

cPVL - etiopatogenéza

- ***hypoxia-ischémia/ reperfúzia, infekcia (chorioamniitis) s uvoľňovaním voľných kyslíkových radikálov a cytokínov, výsledkom je zánik nezrelej oligodendroglie s poškodením myelínu, súčasne aj axonálne poškodenie***

cPVL

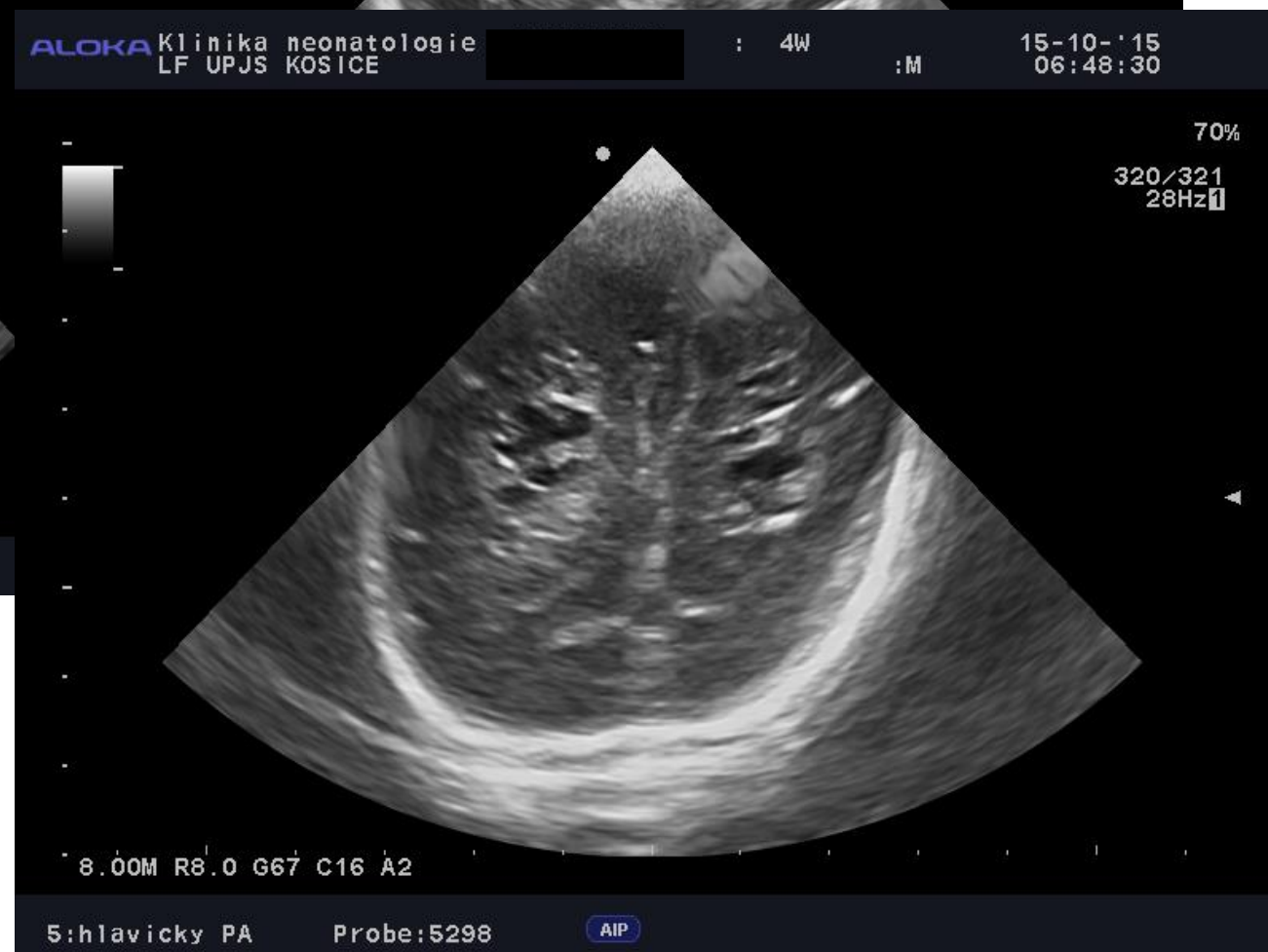
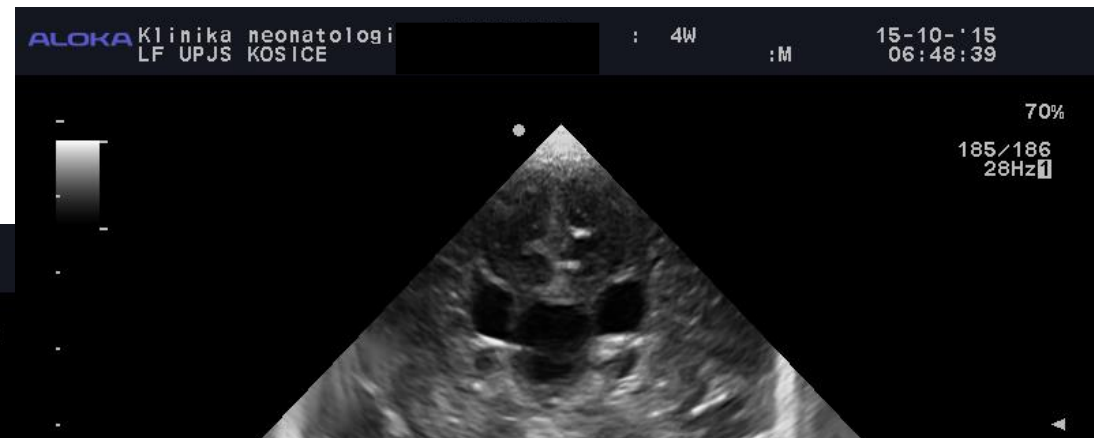
- dochádza k poškodeniu bielej hmoty- následne dochádza k spomaleniu neurologického vývoja
- môže vyústiť do spastickej diplégie, kvadruplégie, mentálnej retardácie a senzorického deficitu
- je to hlavný predisponujúci faktor pre rozvoj DMO (bilaterálna okcipitálna periventrikulárna leukomalácia verifikovaná v novorodeneckom období- rozvoj DMO s 99% istotou)

Rizikové faktory

- predčasná ruptúra plodových obalov, chorioamnionitída, twin to twin transfusion syndrome, poruchy krvného prietoku v pupočníku, redukcia plodovej vody
- USG verifikácia
- MRI- difúzne/ fokálne lézie (cysty)

27 t 900 g





Liečba a zníženie trvalých následkov

- Udržanie mozgovej cirkulácie v zóne autoregulácie
- Voľba optimálnej ventilačnej podpory podľa klinického stavu pacienta
- Liečba a prevencia apnoe

- Cord milking ?
- Postnatálne podanie autológnej transfúzie pupočníkovej krvi ?

ROP- *retinopathy of prematurity*

- - v r. 1940 popísaná ako *rentrolentálna fibrodysplázia*
- Predčasný pôrod
- Nezrelá sietnica
- Kyslíková liečba – kolísavá FiO₂, hypoxia, hyperoxia
- Podávanie krvných transfúzií opakovane

ROP- *rizikové faktory*

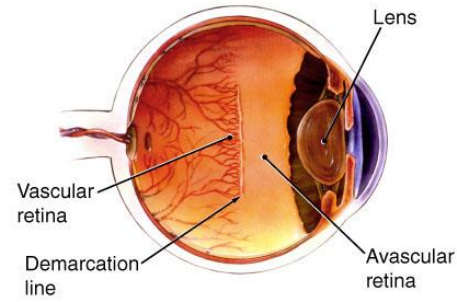
- pôrodná hmotnosť,
- gestačný týždeň,
- použitie kyslíka pri pôrode,
- transfúzia krvi,
- perinatálna infekcia,
- bronchopulmonálna dysplázia,
- anémia

ROP – priebeh, nálezy

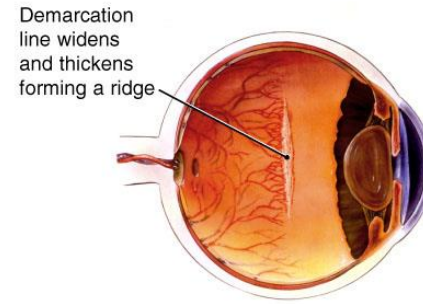
- počínajúca ROP- avaskulárna periféria, dilatácia na konci ciev, nové kapiláry, fibróza
- progresia nálezu- rozšírenie ciev, počínajúci ťah v mieste fibrotických zmien
- počiatkové odchlípenie sietnice- zdvíhanie valu od sklovca, odchlípenie, závažné zmeny v sklovci

RETINOPATHY OF PREMATURITY

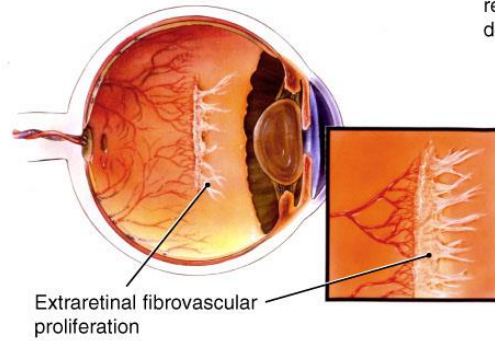
STAGE ONE



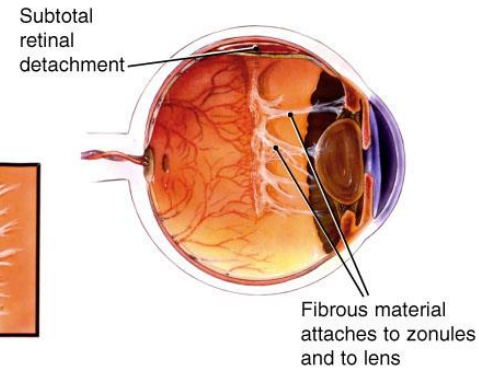
STAGE TWO



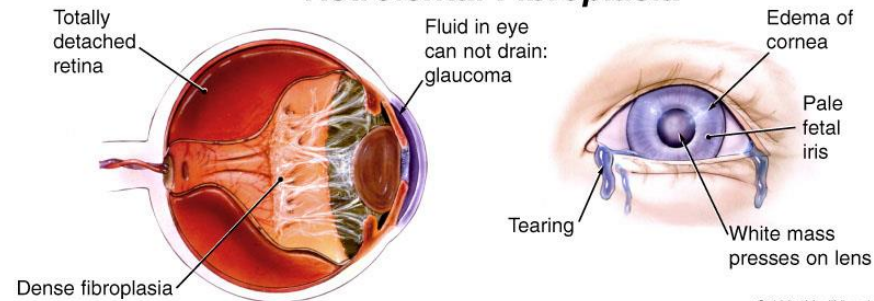
STAGE THREE



STAGE FOUR



STAGE FIVE RETINOPATHY "Retrolental Fibroplasia"



Prevencia

- Alarmové rozhranie na pulzovej oxymetrii
- 90 – 95 (za každých okolností)
- *screening*- všetky deti narodené pred 32. týždňom, s pôrodnou hmotnosťou nižšou ako 1500 g

- (a) Retina vessels in the process of their formation and progressive covering of the retina surface. (b) Hyperoxia at this formative stage suppresses VEGF and, consequently, results in regression of newly formed vessels. (c) Upon return to normal air, the ischemic retina upregulates VEGF to high levels, causing excessive formation of leaky vessels. To antagonize VEGF at this stage has been suggested as a strategy to reduce adverse vessel formation. (d) An alternative strategy proposed by Shih et al. (2) is to protect retina vessels from oxygen-induced obliteration through administration of PlGF-1.

Terapia

- Včasná diagnostika
- Laserkoagulácia ablácia periférnej avaskulárnej sietnice- kryoterapia, fotokoagulácia diode laserom
- intravitrálné anti- VGF- Avastin (Bavacizumab)
- zastavenie patologickej neoangiogenézy u závažných a agresívnych foriem ak nie je odozva na fotokoaguláciu a kryokoaguláciu



ROP – následky

- najčastejšia príčina slepoty v detskom veku vo vyspelých krajinách
- anatomické a funkčné zmeny sietnice
- zníženie zrakovej ostrosti
- sekundárny glaukóm
- myopia
- amblyopia
- strabizmus

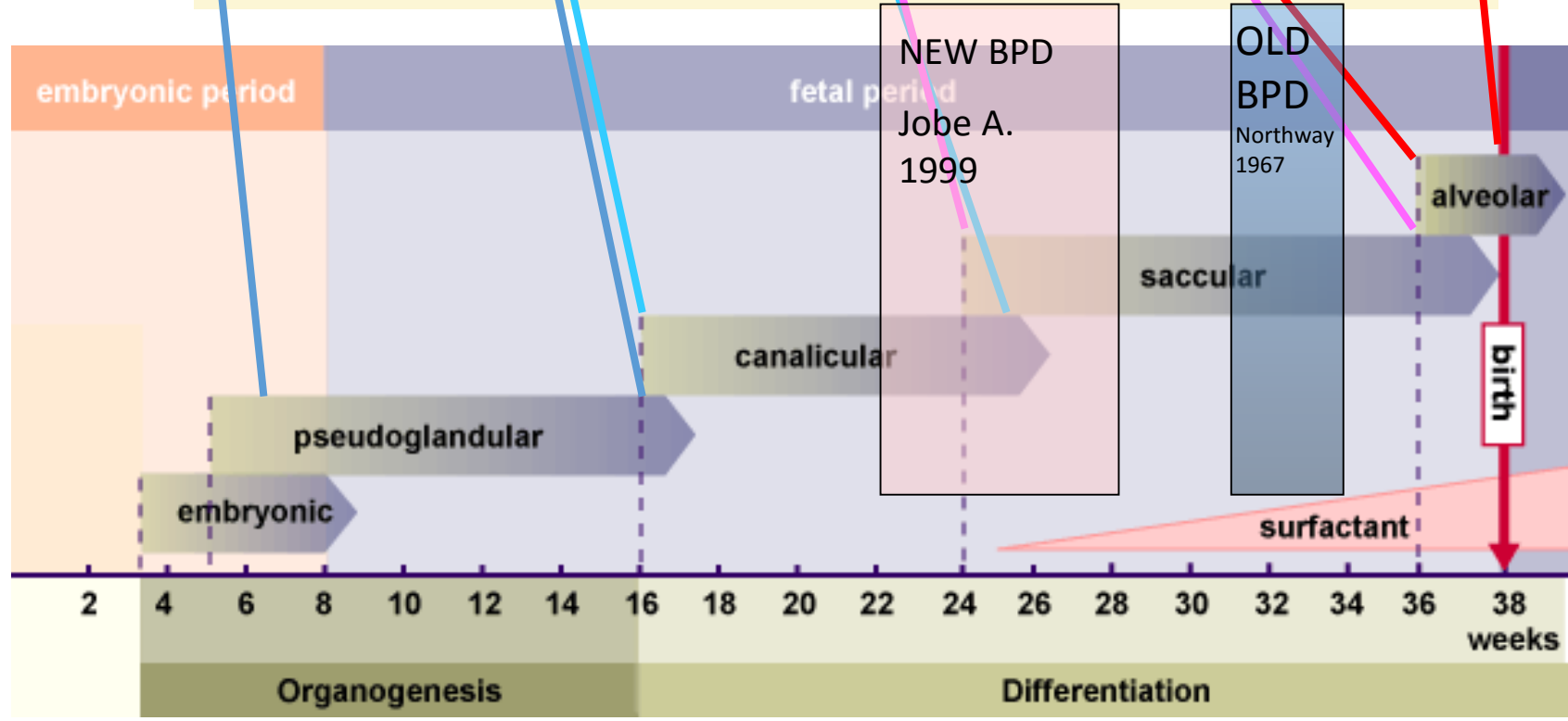
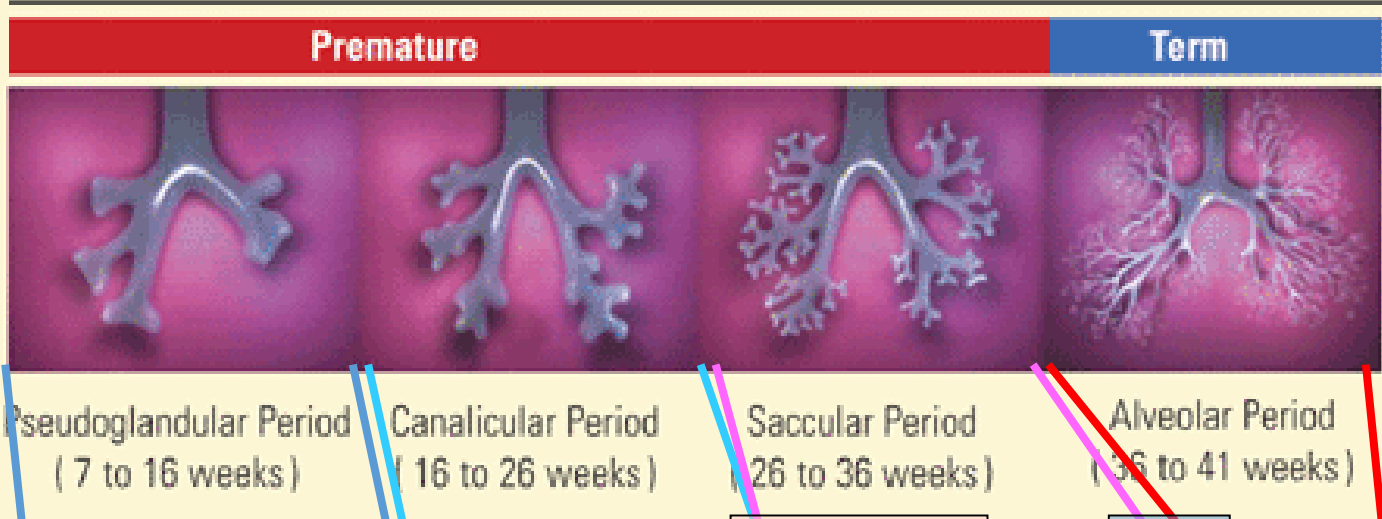
BPD- *bronchopulmonálna dysplázia*

- chronické fibroproliferatívne pľúcne ochorenie prenatálnych novorodencov, ktorí sa liečili pre včasnú pneumopatiu mechanickou ventiláciou (viac ako 28 dní). Prejavuje sa pretrvávajúcou alebo opakujúcou sa respiračnou tiesňou

BPD – etiológia

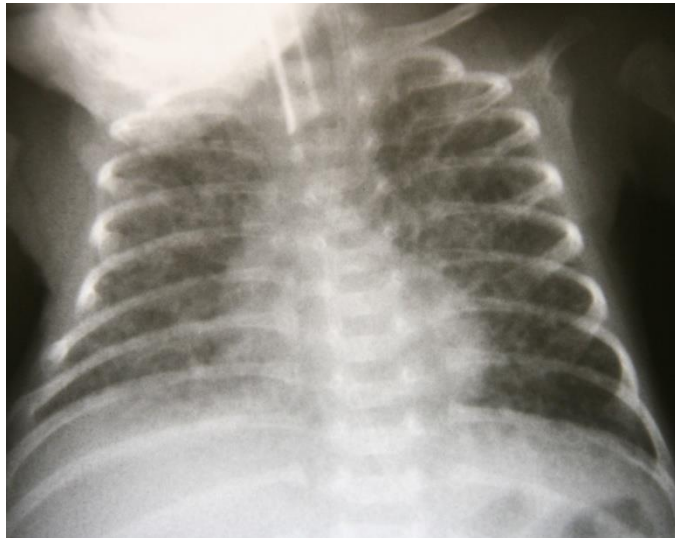
- ***multifaktoriálna***
- ***Plúca prenatálneho novorodenca sú citlivejšie na zápalové zmeny, ktoré môžu vzniknúť po ventilačnej podpore alebo mechanickej ventilácii. Vývoj normálnej pľúcnej architektúry je porušený, dochádza k vzniku zväčšených alveolov a stenčeniu interstícia. Pulmonálna vaskulatúra je zmenená, zvýšená pulmonálna rezistencia pľúc a vývoj pľúcnej hypertenzie.***

Normal lung development

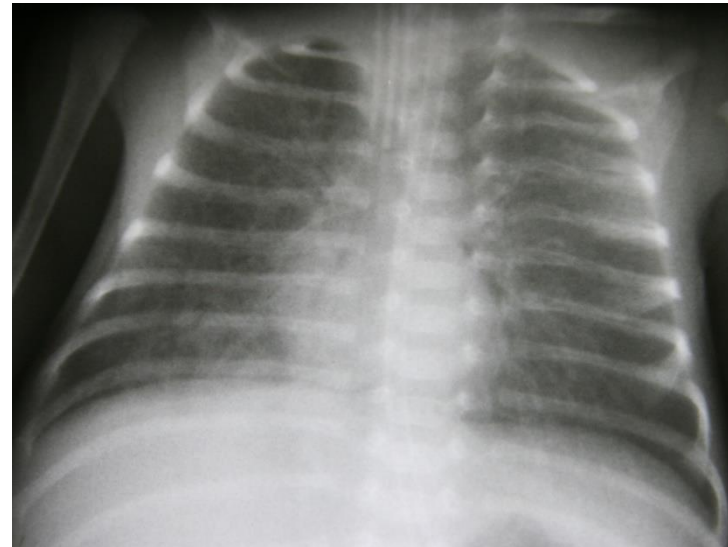


Classic and New BPD

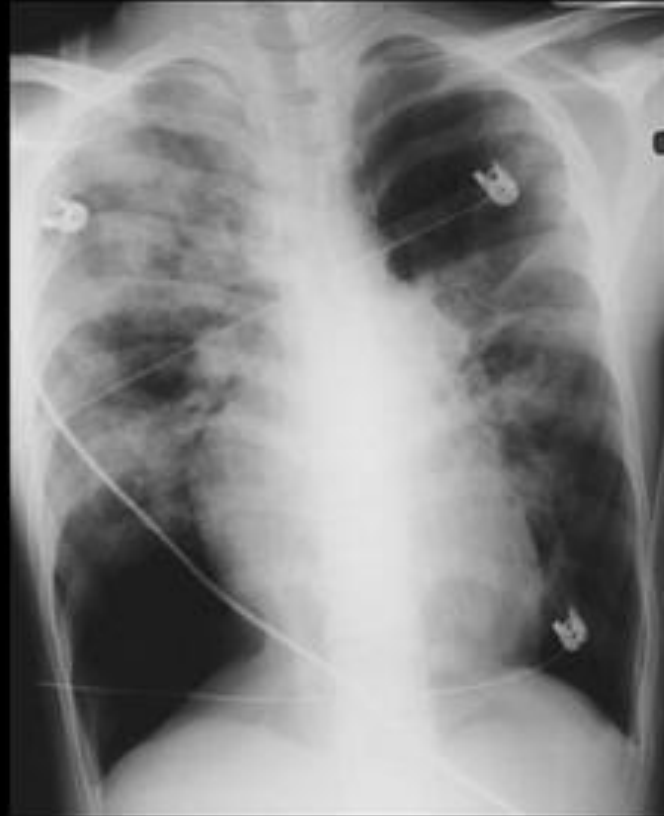
- Extensive fibroproliferation
- Atelectasis and or hyperinflation
- Airway epithelial and smooth muscle lesions
- Decreased alveoli and abnormal vessels



- Less fibrosis
- Less regional heterogeneity
- Milder airway disease
- Reduced alveolarisation
- Dysmorphic vascular growth



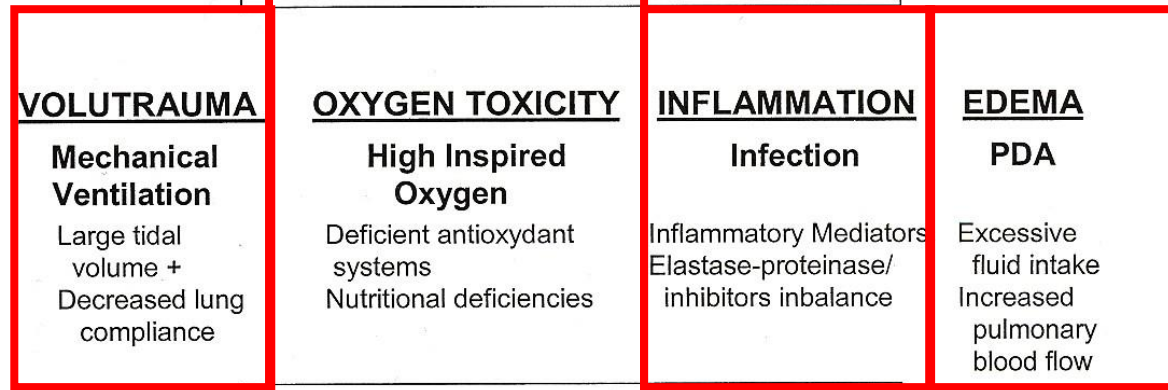
“Old” BPD



“New” BPD



Prematurity - Respiratory Failure



**Acute Lung Injury
Inflammatory Response
Cytokines Activation**

Airway Damage

Metaplasia
Smooth muscle hypertrophy

Vascular Injury

Increased permeability
Smooth muscle hypertrophy
↓Vascularization

Disrupted Lung Development

↑ Fibronectin
↑ Elastase
↓ Alveolar septation and vascular development

**Airways Obstruction
Emphysema-Atelectasis**

**Pulmonary Edema
Hypertension**

**Fibrosis
Decreased Number of Alveoli and Capillaries**

Bronchopulmonary Dysplasia

BPD rizikové faktory

- mechanická ventilácia alebo neskoré a nesprávne CPAP
- vysoká koncentrácia inšpirovaného O₂
- včasné pneumopatie (syndróm hyalínových blaniek, aspirácia mekónia)
- infekcia (chorioamniitída, sepsa)
- stupeň prematurity- anatomická a funkčná nezrelosť pľúc
- postnatálne poškodenie pľúc

Ostatné rizikové faktory rozvoja BPD

- intersticiálny pulmonálny emfyzém
- vysoký peak inspiračného tlaku
- opakovaný alveolárny kolaps
- zvýšená rezistencia dýchacích ciest
- zvýšený pulmonálne arteriálny tlak
- mužské pohlavie

Ventilator Induced Lung Injury (VILI)

- Barotrauma
- Volutrauma
- Atelectotrauma
- Biotrauma
- Rheotrauma

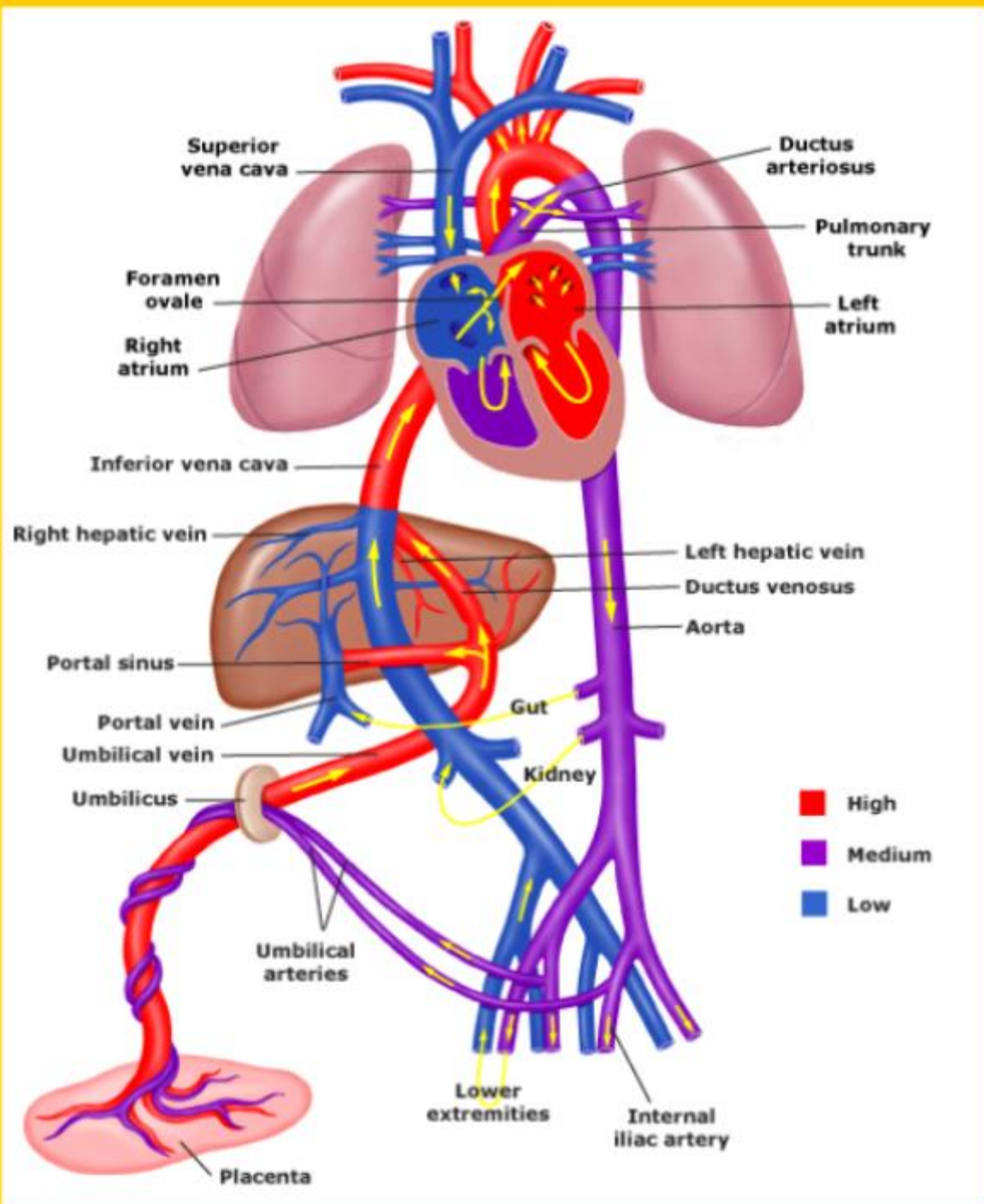
Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants.
Seminars in Neonatology. 2002;7:353-60.

BPD komplikácie

- neprospievanie,
- prechodná psychomotorická retardácia,
- osteopénia,
- stenóza subglotického priestoru (tracheostómia)
- Cor pulmonare chronicum

BPD prevencia

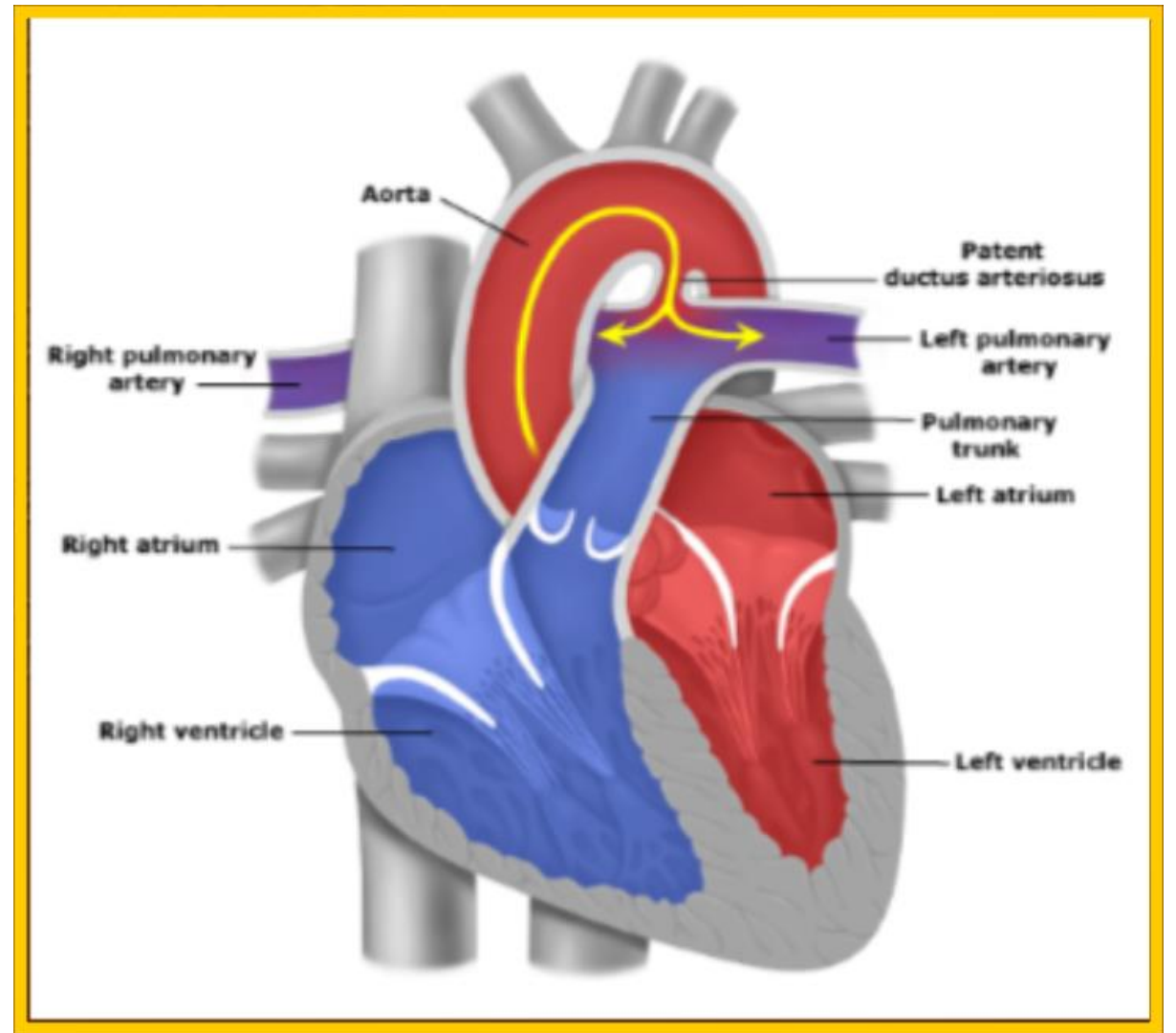
- Prenatálna príprava
- Správne načasovanie pôrodu
- Lung recruitment vo včasnom popôrodnom období
- Manažment ventilačnej podpory
- Alarmové rozhrania pre $StcO_2$ 90 - 95



DAP – perzistencia arteriálneho duktu

- Fetálna cirkulácia
- Systémová rezistencia
- Pľúcna rezistencia
- Pravo – ľavý tok cez DA

- Postnatálne ľavoprávy tok
- Uzatvára – ↓ PGE2, ↑ O2, kortikoidy
- Otvára - ↑ PGE2 ↓ O2 NO



Spontánny uzáver PDA

24 hrs - 50%

48 hrs - 90%

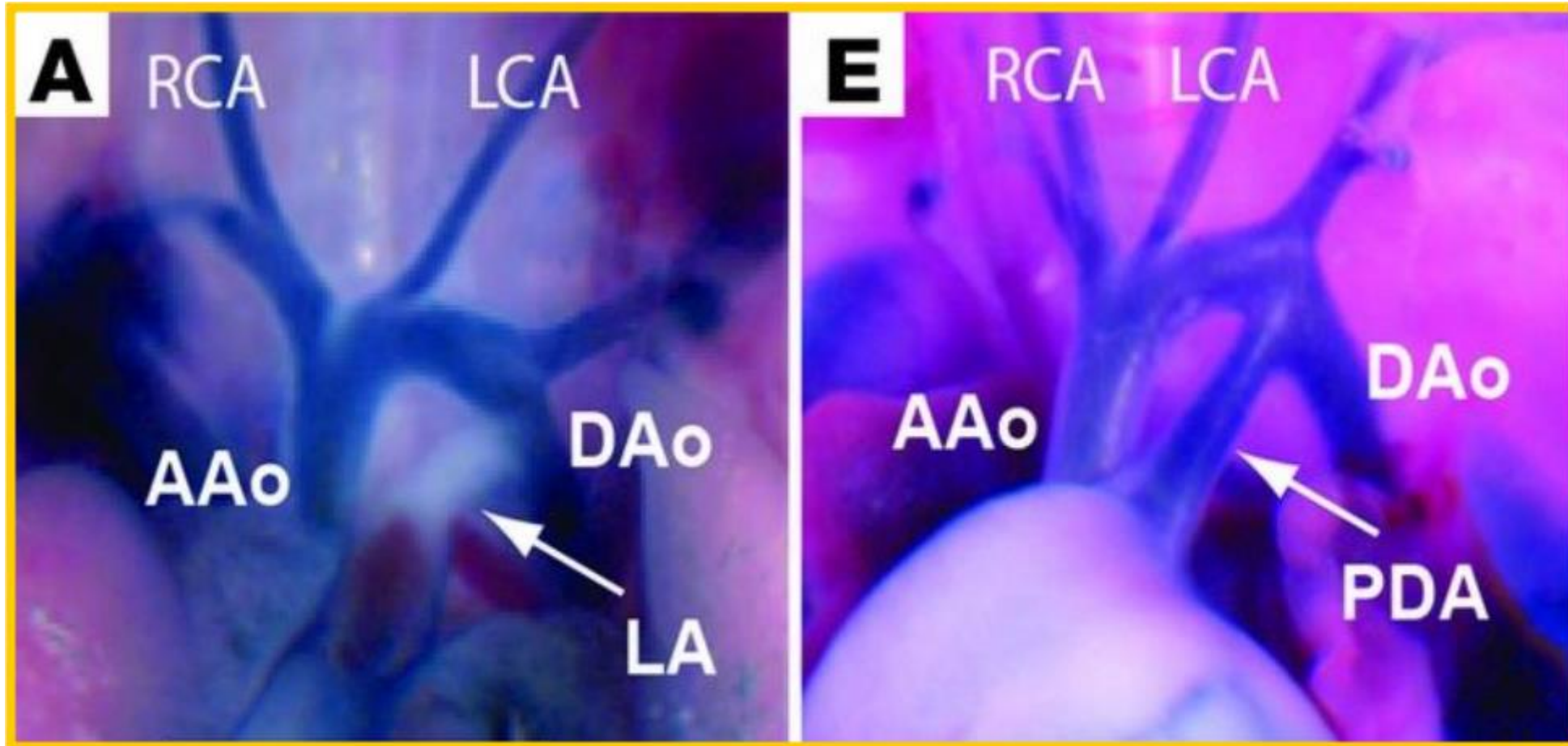
72 hrs - 99.9%

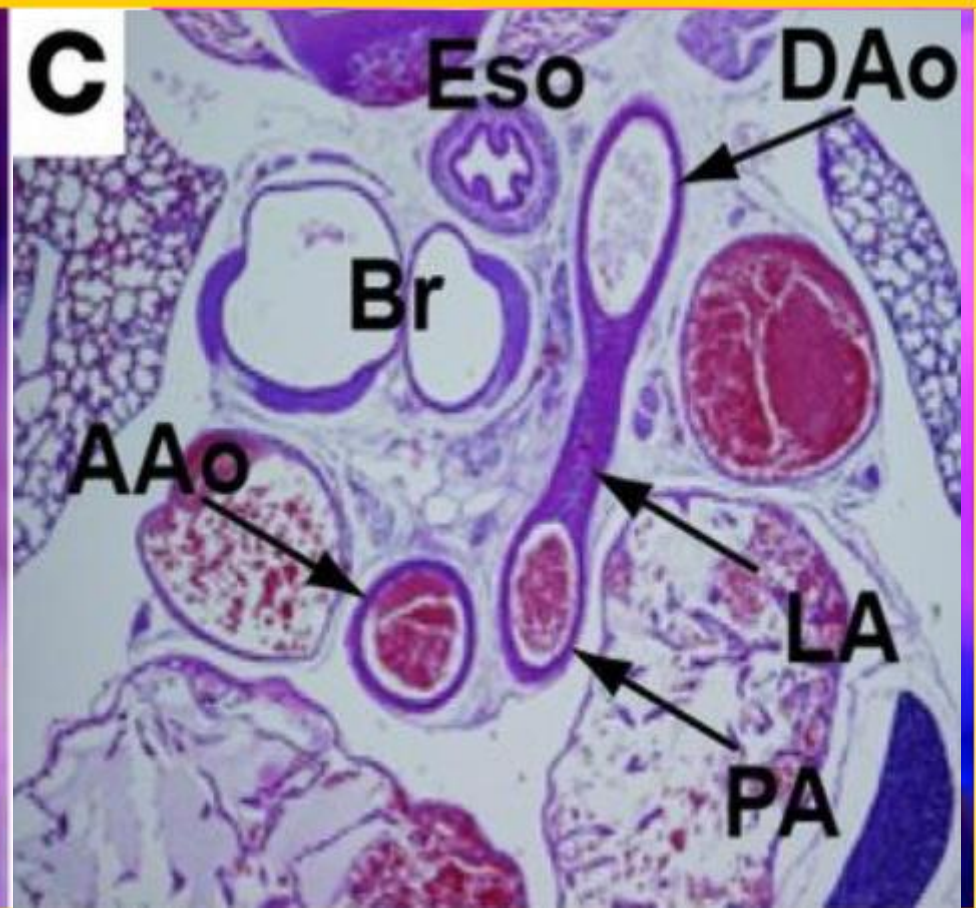
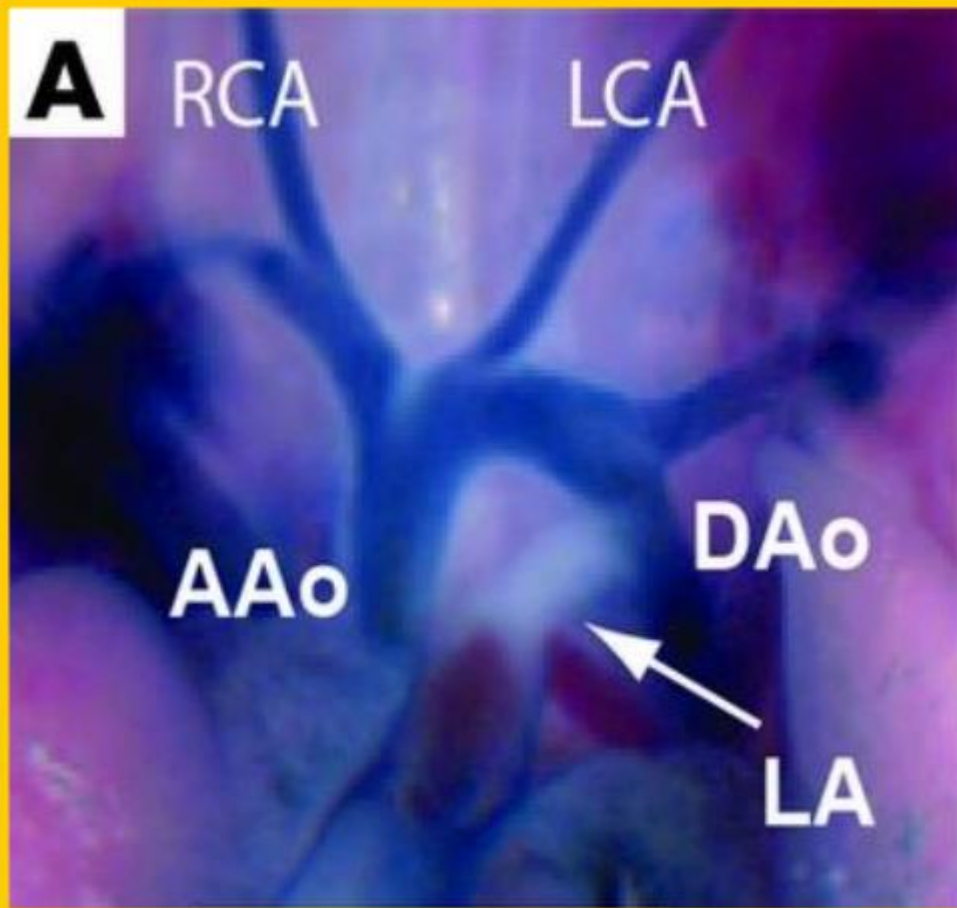
U nezrelých individuálny priebeh podľa
priebehu adaptácie pľúc a srdca

Prečo je sledovanie PDA dôležité ?

- Priebeh adaptácie
- Ústup PVR
- Riziko PIVH , NEC
- Voľba podpory ventilácie CPAP verzus UPV – Volume / AC
- Voľba terapie - Surfaktant
- Stanovenie závažnosti PPHN
- Hodnotenie cirkulácie

Zníženie prietoku a obliterácia





Kedy neliečime PDA

- Dobrá prenatálna príprava a správne načasovaný pôrod
- Spontánne sa uzatvára
- Nie je riziko pre PIVH, NEC, BPD
- Nebola nutná intubácia a UPV

Kedy liečime a prísne sledujeme PDA

- Bez prenatálne prípravy
- Podozrenie na nie ideálne načasovaný pôrod
- Vysoké riziko PIVH a NEC
- Neustupuje alebo sa rekanalizuje
- Nedostupnosť kardiochirurga
- Riziko zhoršenia stavu počas transportu

Ako liečime PDA

- Indomethacín - prevencia PIVH III, IV , prevencia NEC
- Ibuprofen - prevencia NEC
- Paralen ?

- Chirurgická ligácia

NEC- *Nekrotizujúca enterokolitída*

- získané akútne gastrointestinálne ochorenie
- - 90% detí s NEC- prenatálne, mortalita 20-40%
- - predominantne postihuje deti s pôrodnou hmotnosťou nižšou ako 1000 g
- fulminantné prípady- progresia minimálnych symptómov do peritonitídy a smrti do 12 hod.
- najčastejšie *postihuje terminálne ileum a colon*

NEC

- ***Etiológia- multifaktoriálna, na vzniku NEC sa podieľa nezrelosť intestinálnej mukózy, intestinálna ischémia a následná reperfúzia, následná infekcia a nezrelá imunitná odpoveď. Dochádza k endogénnej produkcii mediátorov zápalu (cytokíny, PAF, TNF.)***

NEC – rizikové faktory

- prematurita
- enterálna výživa
- nedojčené deti- formuly (hyperosmolárne), 6x častejšie ako u dojčených
- bakteriálna kolonizácia- E.coli, Klebsiella, Enterobacter, C. difficile
- ischemia čreva
- podávanie indometacínu- inhibícia cyklooxygenázy- zníženie intestinálnej perfúzie
- PDA, L-P skraty, poruchy adaptácie , VVCH srdca
- umbilikálny arteriálny (UAC) a venózný katéter (UVC)
- RDS

NEC – prevencia kolostrom a materským mliekom

- Kolostrum – vyšší obsah bielkovín, laktoferín aktivuje enterocyty, IgA, optimálne zloženie pre nezrelý GIT, probiotiká, prebiotiká, vytváranie optimálnej ochrannnej mukózy
- Materské mlieko- IgA, laktoferín, lyzozýmy, prebiotiká (oligosacharidy), kyselina mliečna, laktoferín- udržanie kyslého pH a tvorba zdravého črevného osídlenia
- Umelá výživa- vyššie pH, menej prebiotík,

NEC

- *Symptómy*- distenzia a citlivosť bruška, začervenaná/ modrasto sfarbená brušná stena, krvavá stolica, pneumatóza črevnej steny, nepočuteľná peristaltika, nešpecifické príznaky (instabilita teploty, instabilita glukózovej tolerancie, letargia, apnoe/ bradykardia, hypotenzia)

NEC

- *Komplikácie*- intestinálne striktúry, nekróza, perforácia, septický šok
-
- *Dlhodobé následky*- syndróm krátkeho čreva, malabsorpcia, chronické hnačky s následným neprospievaním a osteopéniou

Neonatálna hypokalciémia

- vzniká nerovnováha hladiny Ca-P
- Nedostatočný príjem
- Nadmerné straty
- Dlhodobá TPN

Early onset neonatal hypocalcemia (ENH) (48- 72 hod.):

- vyskytuje sa prvé 3 dni života
- prenatúrni novorodenci- zvýšené riziko- gestačný týždeň nižší ako 32
-
- **Etiológia**
- znížený príjem, hypoalbuminémia, znížená odpoveď na vit. D
- prerušenie transplacentárneho prísunu Ca
- prudký postnatálny pokles kalciémie
- znížená odpoveď cieľových orgánov na parathormón
-
- *klinicky*- často asymptomaticky, sympt.- letargia, nedostatočný príjem potravy, zvracanie, distenzia bruška

Late onset neonatal hypocalcemia (LNH)

- **Late onset neonatal hypocalcemia (LNH)**
- zriedkavo
- zvyčajne symptomaticky- neonatálna tetánia
- etiológia- formuly bohaté na fosfáty/ kravské mlieko, hypoparathyroidizmus

- U prenatúrnych môže viesť k patologickým fraktúram dlhých kostí a rebier

Postihnutie sluchu prenatúrnych novorodencov

- 1-5/ 100 rizikových novorodencov, vzniká ako následok hypoperfúzie
- **Prenatálne**- CMV, rubeola, toxoplazmóza, syfilis, HSV, toxické látky
-
- **Perinatálne**- hyperbilirubinémia (nekonjugovaná), asfyxia, prematurita, hypotrofia, infekcie, ototoxické ATB- aminoglykozidy (streptomycin, neomycin, kanamycin, gentamycin, viomycin, polymyxin B)- kumulácia vo vnútornom uchu, ničia vonkajšie a neskôr aj vnútorné vlásokové bunky a dochádza k lézii stria vascularis a gangliových buniek
-
- **Postnatálne**- meningitída, inf. ochorenia, úraz hlavy, hluk, choroby sluchového orgánu
-
- - skríning sluchu novorodenca- OAE, vyš. kmeňových evokovaných potenciálov