

## Регионализация перинатальной помощи детям с очень низкой массой тела при рождении и недоношенным детям: Мета-анализ

Сара Мари Ласуэлл, магистр здравоохранения  
Ванда Дениз Барфилд, доктор медицины, магистр здравоохранения  
Роджер Уильям Роша, доктор медицины,  
Лириан Блэкмон, доктор медицины

**Контекст** Согласно руководствам по регионализации перинатальной помощи, опубликованным более 30 лет назад, появление на свет детей с очень низкой массой тела при рождении (НМТР) должно осуществляться в узкоспециализированных учреждениях (или учреждениях III уровня). Однако, в некоторых регионах процент детей с НМТР, появившихся на свет в учреждениях I и II уровней, до сих пор остается высоким.

**Задача** Используя опубликованные данные, оценить связь между уровнем учреждения и смертностью при рождении, неонатальной и госпитальной смертностью относительно детей с НМТР и недоношенных новорожденных.

**Источники используемых данных** Систематический поиск опубликованной литературы (за период с 1976г. по май 2010г.) в базах данных MEDLINE, CINAHL, EMBASE и PubMed, а также поиск ссылок вручную.

**Выборка исследований и извлечение данных** 41 опубликованная работа удовлетворила критериям включения априори (для оценки неонатальной или госпитальной смертности среди живорожденных младенцев с весом  $\leq 1500$ г или на сроке  $\leq 32$  недель беременности, появившихся на свет в учреждениях III уровня по сравнению с учреждениями I и II уровней, использовались рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования и исследования методом "случай - контроль"). Объединённые в пары рецензенты проводили независимую оценку публикаций и извлекали данные с использованием стандартизированных форм. Разногласия решались с привлечением третьего рецензента. Качество публикаций оценивалось тремя авторами по двум критериям: устранение влияния различных факторов и описание уровня медицинского учреждения. Мы провели расчет взвешенных, сочетанных отношений шансов (ОШ), используя модель со случайными эффектами и сравнительные нескорректированные объединённые коэффициенты смертности.

**Синтез данных** Мы выявили увеличение возможности летального исхода у детей с НМТР (38% против 23%; скорректированное ОШ, 1,62; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,44-1,83) и недоношенных детей (15% против 17%; скорректированное ОШ, 1,55; 95% ДИ, 1,21-1,98), появившихся на свет вне узкоспециализированных медицинских учреждений (III уровень). Аналогичные результаты были получены при работе с данными более высокого качества (смертность детей с НМТР, 36% против 21%; скорректированное ОШ, 1,60; 95% ДИ, 1,33-1,92 и недоношенных детей, 7% против 12%; скорректированное ОШ, 1,42; 95% CI, 1,06-1,88) и данными по детям с массой тела менее 1000 г (59% против 32%; скорректированное ОШ, 1,80; 95% ДИ, 1,31-2,46). При проведении анализа подгрупп по характеристикам исследований значительных различий выявлено не было. Мета-регрессионный анализ по году издания не выявил изменений во времени (уклон, 0,00,  $P = .87$ ).

**Заключение** Появление на свет детей с НМТР и недоношенных детей вне узкоспециализированного медицинского учреждения (III уровня) увеличивает вероятность неонатальной или госпитальной смерти.

Контактное лицо: В. Д. Барфилд, доктор медицины, магистр здравоохранения, Отделение репродуктивного здоровья, Национальный Центр по профилактике хронических заболеваний и содействию в развитии здравоохранения, Центры по профилактике и борьбе с заболеваниями (wbarfield@cdc.gov).

Концепция организации перинатальной помощи в пределах географических территорий возникла в конце 60-х, как способ максимизации доступа и расширения возможностей отделений интенсивной терапии новорождённых.<sup>1</sup> В 1976г. Комитетом по перинатальному здоровью и Фондом помощи детям с врожденными дефектами (March of Dimes) был опубликован доклад «Улучшая результаты беременности», в котором была представлена модель регионализации перинатальных служб для применения на всей территории США.<sup>2</sup> В данной модели медицинские учреждения определенной географической местности были распределены по категориям, основываясь на количестве оказываемых перинатальных услуг: учреждения I уровня обеспечивали оказание основных видов неонатальной помощи; учреждения II уровня обслуживали детей с осложнениями средней степени тяжести; и учреждения III уровня были оборудованы для оказания помощи при тяжелых неонатальных заболеваниях и патологиях, включая помощь детям с НМТР (<1500гр).<sup>2</sup> В последующие годы системы регионализации перинатальной помощи были реализованы на территории большинства штатов Америки. В основном, первые попытки регионализации добровольно предпринимались медицинскими работниками, вследствие чего было отмечено снижение уровней неонатальной и детской смертности.<sup>3</sup>

Несмотря на очевидный успех регионализации перинатальной помощи, данные конца 1980-х говорят об ослаблении этих систем.<sup>4</sup> В 1993г. Фонд помощи детям с врожденными дефектами выпустил второй доклад «Улучшая результаты беременности», в котором вновь подтверждалось значение регионализации перинатальной помощи как для пациента, так и для экономической эффективности оказываемой помощи.<sup>5</sup> Однако, продолжалась дерегионализация, отмеченная ростом числа детей с НМТР, которые появлялись на свет вне учреждений III уровня, наряду с быстрым увеличением числа небольших отделений интенсивной терапии новорождённых, конкурирующих за долю рынка в тех же регионах.

В 2004г. Американская Академия педиатрии выпустила подробно изложенные руководства для организации неонатальной помощи, снова подчеркивая значимость узкоспециализированной помощи для детей с НМТР.<sup>9</sup> Однако, согласно данным Федерального Бюро США по материнскому и детскому здоровью, в данном направлении наблюдался некоторый прогресс – 90% детей с НМТР появились на свет в узкоспециализированных центрах III уровня: предварительные данные за 2008г. показали, что только в пяти штатах был достигнут 90% уровень, тогда как в 10 ниже 70%.<sup>10</sup>

Так как руководящие лица вновь пытаются обратить внимание на регионализацию перинатальной помощи, опубликовав 7-ое издание «Руководства по перинатальной помощи» (ЛуЭнн Пэпайл, доктор медицины, председатель, Комитет по проблемам плодов и новорожденных, Американская Академия педиатрии, письменное общение, 12 апреля 2010) и третий доклад «Улучшая результаты беременности» Фонда помощи детям с врожденными дефектами,<sup>11</sup> важно выяснить: насколько уровень оказываемой помощи влияет на выживаемость детей с НМТР? Настоящий мета-анализ исследует опубликованные данные по взаимосвязи уровня медицинского учреждения и неонатальной и госпитальной смертности среди детей с НМТР и недоношенных детей за более чем 30-летний период. Анализируются также различия в методах исследований и населении, которые могут влиять на оценку эффективности и изменения имеющихся данных во времени.

## **Публикации, посвященные проблемам детей с НМТР**

Критериям включения удовлетворили 37 публикаций, содержащих информацию о массе тела детей при рождении, до проведения оценки качества.<sup>13-16, 18, 22,25-55</sup> Детали исследования представлены в таблице, с которой можно ознакомиться на сайте <http://www.jama.com>. Число детей с НМТР, принимавших участие в исследованиях, варьировалось от 29 до 27 191 и всего составило 104 944 новорожденных. 22 исследования проводились в США, остальные 15 в Канаде, Гане, Израиле, Австралии и Европе. Включались издания, опубликованные в период с 1979г. по 2008г., из которых одна работа была издана в 1970-х, 16 - в 1980-х, 5 - в 1990-х и 15 - начиная с

2000г. Общая оценка результатов исследований детей с НМТР выявила увеличение вероятности неонатальной и госпитальной смертности среди детей, появившихся на свет в учреждениях I и II уровней, по сравнению с теми, которые родились в учреждениях III уровня, на 62% (38% против 23%; скорректированное ОШ, 1,62; 95% ДИ, 1,44-1,83). Была представлена статистическая гетерогенность ( $Q=153,14$ ;  $P<.001$ ).

### Примечание

Настоящая работа впервые приводит анализ опубликованных данных за более чем 30-летний период по ключевой предпосылке регионализации перинатальной помощи - доступ к перинатальной помощи, соответствующей рискам, уменьшает детскую смертность среди детей с НМТР и недоношенных детей. Коэффициенты неонатальной и госпитальной смертности новорожденных, полученные по уровням медицинских учреждений, где проходили роды, является наиболее часто используемым показателем при оценке и сравнении результатов в рамках систем перинатальной помощи.

С момента внедрения регионализации перинатальной помощи многое изменилось в сфере перинатологии.<sup>59</sup> Применение терапии сурфактантом в конце 1980-х и дородового назначения кортикостероидов в середине 1990-х имело положительные результаты у детей с НМТР,<sup>60,61</sup> увеличилось число неонатологов<sup>62</sup>, а также увеличились аналитические возможности в эпидемиологии.<sup>63</sup> Распространение данных успехов на учреждения более низкого уровня, вслед за первоначальным применением в узкоспециализированных центрах, может привести к увеличению детской выживаемости в учреждениях всех уровней. Так как в исследованиях используются обширные и перекрывающиеся диапазоны данных по дате рождения, мы не можем измерить совокупные изменения, связанные с уровнем рождаемости в учреждении и результатами для новорожденного, в определенный отрезок времени, но мета-регрессивный анализ по дате издания показывает, что совокупность доказательств, доступных высокопоставленным и заинтересованным лицам остается состоятельной во времени.

Наша  $Q$ -статистика выявила гетерогенность результатов в полной выборке публикаций, посвященных детям с НМТР, что предполагает существование большей вариации между исследованиями, чем предполагалось. Ограничение выборки исследованиями, которые скорректированы с учетом факторов перинатального риска и/или тяжестью заболевания новорожденного, исключило значительную статистическую гетерогенность, предполагая, что возможным источником вариаций в исследованиях является распределение новорожденных, остро нуждающихся в помощи. Исследования недоношенных новорожденных были свободны от статистической гетерогенности, предлагая более однородную совокупность объектов исследования. Гетерогенность влияния является обычным явлением при анализе эпидемиологических данных,<sup>64</sup> и вариации в описаниях уровней медицинских учреждений и перинатальных систем<sup>65</sup>, вероятно, являются источником различий в этих исследованиях. Однако, выявить этого не удалось, т.к. информация по медицинским учреждениям была в недостаточной степени представлена в данных исследованиях. Суммарное значение результатов оставалось последовательным по подгруппам исследований с и без статистической гетерогенности, показывая, что вариация не изменила общего вывода: существует увеличение вероятности летального исхода у детей с НМТР и недоношенных новорожденных, появившихся на свет вне учреждений III уровня. Мы выбрали для отчета все суммарные результаты, используя модель со случайными уровнями факторов, которая предполагает вариабельность, и ограничение экстраполяции данных.

Работы, опубликованные за последнее десятилетие, зачастую использовали измерения по гестационному возрасту, наряду с весом новорожденного. Хотя вес новорожденного является более удобным и точным измерением, чем оценка гестационного возраста, последнее служит лучшим показателем физиологической зрелости и основой при принятии решений акушером в случае угрозы преждевременных родов.<sup>60</sup> Наш анализ не выявил существенных различий в комбинированных результатах исследований детей с НМТР и недоношенных новорожденных.

Наблюдение случаев с более высокой вероятностью летального исхода, где госпитальная смертность сравнивалась с неонатальной смертностью, может свидетельствовать о том, что дети с НМТР, родившиеся в учреждениях II уровня могут выжить после первых 28 дней жизни, но пропорционально меньшее число выживает до выписки по сравнению с новорожденными, появившимися на свет в учреждениях III уровня. Изменения во времени смерти среди детей с НМТР, от ранней неонатальной до постнеонатальной смертей, наблюдались в 1990-х.<sup>60,66</sup>

Мы включили исследования, проводившиеся и в других странах, несмотря на вероятность вариаций вследствие различий в инфраструктурах здравоохранения. Результаты анализа подгрупп не показали значительных различий между исследованиями, проводившимися в и за пределами США. Также в некоторых исследованиях применялись руководства Американской Академии педиатрии<sup>22</sup> или уровни оказания помощи, аналогичные изложенным в докладе «Улучшая результаты беременности»,<sup>24</sup> предлагая, таким образом, подобную организацию помощи и увеличивая сопоставимость. Исключение исследований, написанных не на английском языке, может ограничивать данную работу по числу исследований, проводившихся за пределами США, и является потенциальным источником систематических ошибок при выборке исследований. Недостаток включения неопубликованных данных также является потенциальным источником систематических ошибок, однако, представляя большой объем опубликованных работ, мы полагаем, что это вряд ли изменило бы результаты нашей работы.

Качество анализируемых исследований ограничивалось недостаточным описанием уровня или возможностей медицинского учреждения, вероятно, вследствие отсутствия четко описанных систем во многих штатах.<sup>65</sup> Измерение эффективности, основанное на представленной совокупности доказательств, объединяет данные по учреждениям I и II уровней, оценивая «наивысший уровень оказания помощи» по сравнению с «более низкими», что является основной концепцией регионализации перинатальной помощи. Однако, при попытках сравнения комбинированных результатов на определенных более низких уровнях, таких как II+ против III, межбольничная разница возможностей<sup>67-69</sup> вызывает большую обеспокоенность. Недостаточное описание уровня больниц и/или их возможностей не позволяет описать данное внедрение, а также соотносить его с другими перинатальными системами и применять на практике заинтересованными лицами.

Исследования варьировались по корректировке влияния различных факторов. Из-за аналитических ограничений последних десятилетий, такая корректировка не предполагалась. Однако, сегодня это условие необходимо, т.к. известно, что дети с НМТР определяются различными уровнями тяжести заболевания и другими переменными, которые могут влиять на вероятность выживаемости, независимо от учреждения, принимавшего роды.<sup>29</sup> Также существует риск систематических ошибок вследствие выборочной транспортировки новорожденных с наиболее высоким шансом на выживание<sup>60</sup> и возможного увеличения исходного риска в учреждениях III уровня, возникающего из-за направления беременной с выявленными осложнениями.<sup>70</sup> Определение унифицированных стандартов, с помощью которых будет оцениваться устранение влияния различных факторов в исследованиях, остается трудной задачей. Источники влияния различных факторов могут зависеть от населения или с трудом поддаваться измерению, например, как пожелание родителей на проведение агрессивной реанимации.<sup>25</sup> Исследования могут ослабить оценку эффективности, путем контроля переменных, таких как некротический энтероколит, связанный с ведением новорожденных<sup>71</sup>. Дальнейшие исследования должны обеспечить тщательную и соответствующую корректировку влияния различных факторов для точной оценки эффективности.

В используемой литературе недостаточно рассмотрены акушерские возможности медицинских учреждений. В первых докладах «Улучшая результаты беременности» акушерская помощь рассматривалась наряду с неонатальной помощью<sup>2</sup>, однако, именно последняя стала синонимом регионализации перинатальной помощи. Хотя учреждения III уровня оказывают узкоспециализированную помощь беременным женщинам (плоду и матери), также как и неонатальную помощь, в учреждениях II уровня существуют несоразмерные возможности<sup>72</sup>, и немногие исследования выверяют, учитывая различия в акушерской компетентности.

Хотя уровень медицинского учреждения, принимающего роды, неонатальная и госпитальная смертность равным образом использовались последние 30 лет для оценки эффективности регионализации перинатальной помощи, существует несколько других вариантов. Использование данных по смерти плода может иметь большое значение при определении влияния уровня акушерской помощи<sup>73</sup> наряду со снижением систематических ошибок, обусловленных различиями в оценке протоколов жизнеспособности и реанимации. Другие исследования показали, что влияние уровня медицинского учреждения, принимающего роды, изменяется в зависимости от числа детей с НМТР, появившихся на свет в этом учреждении.<sup>15,73</sup> В связи с увеличением уровня выживаемости детей с НМТР, неонатальная и госпитальная смертность не могут более быть достаточно точной единицей измерения; более точным может являться исследование, которое изучает долговременную заболеваемость.<sup>20,75</sup> Также примечательно, что исследования, рассмотренные в настоящей работе, оценивают данные по детям, рожденным в учреждениях более низкого уровня, несмотря на их последующую транспортировку в учреждения более высокого уровня для дальнейшего оказания помощи. Исследование, которое оценивало выживаемость недоношенных детей, основываясь на уровне медучреждения, где новорожденный получал помощь первые 48 часов жизни, представило ОШ 7,9 (95% ДИ, 2,2, 29,1) для смертности в учреждениях I и II уровней.<sup>76</sup> Понимание последствий дерегионализации также требует оценки результатов, когда учреждения I и II уровней не осуществляют транспортировку детей с НМТР и недоношенных детей после их появления на свет.

Настоящий обзор оценивает данные только по определенной группе новорожденных высокого риска, но не результаты для матери или другие улучшения в системах оказания помощи, для поддержки которых была разработана регионализация перинатальной помощи, такие как экономическая эффективность через централизацию дорогостоящих технологий и развитие квалификации через концентрацию относительно редких случаев в отдельных учреждениях. Дерезионализация и долговременные последствия неэффективного использования ресурсов могут оказать отрицательное влияние на семью и новорожденного, что не может быть оценено в достаточной мере в рамках данной работы.

## **Вывод**

Результаты данной работы подтверждают первичные предположения, на которых основывается система регионализации перинатальной помощи: более высокий коэффициент смертности наблюдается у новорожденных из группы высокого риска, появившихся на свет вне узкоспециализированных учреждений. Хотя к данной группе относится менее 2% новорожденных в США, 55% детских смертей приходится на детей с НМТР.<sup>77</sup> Усиление системы регионализации перинатальной помощи в штатах, где процент детей с НМТР и недоношенных детей, появившихся на свет вне учреждений III уровня, остается высоким, потенциально может спасти тысячи детских жизней ежегодно.

Дальнейшее исследование должно проводиться с применением соответствующего устранения рисков и всесторонним описанием уровня учреждения. Для полноценного понимания важности данного вмешательства необходимо изучить влияние числа больничных коек, уровня акушерской помощи, детей, которые остаются и получают помощь после рождения в учреждениях более низкого уровня, и провести дополнительное измерение результатов, таких как долгосрочная детская заболеваемость, материнская смертность и смертность плода.