

УДК: 616.211/.232-008.4-053.31-085.36

Д.О. Добрянський, О.П. Борисюк

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
Львівська обласна клінічна лікарня
(м. Львів, Україна)

СУРФАКТАНТНА ТЕРАПІЯ І ФОРМУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ГЛИБОКОНЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ

Ключові слова: глибоконедоношені новонароджені, екзогенний сурфактант, бронхолегенева дисплазія.

Резюме. У проспективному когортному дослідженні вивчали асоціацію між сурфактантною терапією і формуванням (важкістю) бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у глибоконедоношених немовлят, які після народження потребували лікування з використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ), з урахуванням їх віку на момент уведення, дози і застосування певного препарату сурфактанту. 88 дітей отримали екзогенний сурфактант й утворили основну групу. 29 немовлят із групи контролю лікували за стандартними протоколами, але без сурфактанту. 21 дитина (24%) отримала раннє лікування екзогенним сурфактантом (в перші 2 год. життя), а решті 67 (76%) немовлят сурфактант вводили, у середньому, через 10 год. після народження. 24 пацієнтам з лікувальною метою призначали кілька доз сурфактанту, а 64 – одну дозу. 31 дитина отримала Неосурф, а 57 немовлят – Куросурф. Поширеність більшості перинатальних чинників ризику була приблизно однаковою в обох групах. Результати дослідження засвідчили, що у дітей, які потребують ШВЛ після народження, введення екзогенного сурфактанту не запобігає формуванню БЛД, проте, зменшує частоту виникнення синдромів витоку повітря, дозволяє скоротити загальну тривалість ШВЛ і може зменшувати важкість легеневого ураження.

Ефективне виходжування глибоконедошених новонароджених у більшості випадків є неможливим без використання дихальної підтримки і застосування препаратів екзогенного сурфактанту. З покращенням показників виживання цієї категорії немовлят в усіх розвинених країнах світу відзначається тенденція до зростання частоти важкого хронічного захворювання легень – бронхолегеневої дисплазії (БЛД) [1, 2], формування якої визначає не лише підвищений ризик смерті у пізньому неонатальному і постнеонатальному періодах, а і суттєво вищі показники респіраторної і неврологічної захворюваності у більш старшому віці [3].

Нещодавно у відкритому когортному дослідженні було встановлено, що провідну роль у формуванні важких форм БЛД продовжують відігравати такі класичні чинники ризику, як менший гестаційний вік при народженні та важкість респіраторного дистрес-синдрому (РДС), що визначають потребу застосовувати штучну вентиляцію легень (ШВЛ) [4]. Отже, теоретично терапія спрямована на зменшення важкості РДС [5], потреби у ШВЛ і тривалості додаткового призначення

кисню, якщо не запобігатиме розвитку БЛД, то принаймні може полегшувати її клінічний перебіг.

Вже понад 20 років замісна терапія сурфактантом є стандартом лікування РДС. Відповідно до висновків систематичного огляду Cochrane раннє лікування сурфактантом з екстубацією і переводом дитини на самостійне дихання під постійним позитивним тиском (CPAP) (методика INSURE), порівняно з пізнім вибіркоvim уведенням сурфактанту і продовженням ШВЛ, зменшує потребу в інвазивній дихальній підтримці (відносний ризик (ВР) – 0,67; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,57–0,79), а також частоту БЛД, визначеної за потребою призначення додаткового кисню до 28 дня життя (ВР – 0,51; 95% ДІ: 0,26–0,99), і синдромів витоку повітря (ВР – 0,52; 95% ДІ: 0,28–0,96) [6]. Однак, у «ранніх» дослідженнях INSURE не оцінювали вплив терапії сурфактантом на формування БЛД у скоригованому віці (СВ) 36 тиж. Переваги введення сурфактанту за методикою INSURE було встановлено у чотирьох рандомізованих дослідженнях [6]. Тим не менше, статистично значуще зменшення частоти БЛД не спо-

стерігалосся у жодному з них. Пізніше Rojas і співавт. також показали, що раннє введення сурфактанту в пологовому залі з наступним переведенням дитини на назальний СРАР, хоча і зменшує потребу в ШВЛ, проте, не впливає на частоту БЛД [7].

Інший систематичний огляд Cochrane засвідчив, що порівняно з пізнім, раннє селективне лікувальне введення сурфактанту в перші 2 години життя новонародженим з РДС, які перебували на ШВЛ, забезпечувало не лише вірогідне зниження смертності (ВР – 0,84; 95% ДІ: 0,74-0,95), а і зменшення частоти БЛД у СВ 36 тиж (ВР – 0,69; 95% ДІ: 0,55–0,86), а також зменшення сумарної кількості випадків БЛД і смерті до досягнення СВ 36 тиж (ВР – 0,83; 95% ДІ: 0,75–0,91) [8]. Аналогічні висновки зроблено і щодо ефективності натуральних сурфактантів у порівнянні зі штучними. Мета-аналіз Seger і співавт. засвідчив, що застосування природного сурфактанту у немовлят з РДС, які потребують ШВЛ, зменшує ризик виникнення пневмотораксу, легеневої інтерстиціальної емфіземи і смерті (як до 28 днів життя, так і до виписки), а також сумарний показник частоти БЛД або смерті до 28 днів [9].

Водночас, за підсумками систематичного огляду Cochrane (2012 р.) профілактичне введення сурфактанту порівняно з раннім застосуванням СРАР вірогідно збільшувало ризик формування БЛД або смерті до досягнення СВ 36 тиж (ВР – 1,13; 95 % ДІ: 1,02–1,25) [10]. Описано також і вірогідну асоціацію між застосуванням екзогенного сурфактанту і зростанням частоти БЛД в екстремально недоношених немовлят [11].

Пізнє (після 48 год життя) застосування сурфактанту також може зменшувати важкість дихальних розладів, ризик баротравми, кисневу токсичність й інтенсивність запальних реакцій, пов'язаних з періодами погіршення функції легень у недоношених немовлят, в яких розвивається БЛД. Результати пілотного дослідження Laughon і співавт. виявили тенденцію до зменшення частоти БЛД або смерті у СВ 36 тиж після такого лікування [12]. Проте, цей висновок вимагає підтвердження в масштабніших дослідженнях.

Таким чином результати досліджень ефективності застосування екзогенних сурфактантів у новонароджених дітей з РДС для профілактики БЛД на сьогодні є суперечливими.

Мета роботи: оцінити наявність зв'язку

між сурфактантною терапією і формуванням (важкістю) БЛД у глибоконедоношених немовлят, які потребують лікування з використанням ШВЛ після народження, з урахуванням віку новонароджених на момент введення, дози і застосування певного препарату сурфактанту.

Матеріали та методи

У проспективне когортне дослідження було залучено 117 новонароджених з масою тіла < 1500 г і гестаційним віком < 32 тиж, які потребували ШВЛ в першу добу життя і лікувались у відділенні інтенсивної терапії недоношених новонароджених (ВІТН) Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) у 2008–2010 рр. Критеріями виключення були смерть дитини протягом перших 28 днів життя або до досягнення СВ 36 тиж за відсутності патоморфологічних ознак БЛД на автопсії.

88 дітей отримали екзогенний сурфактант й утворили основну групу, а 29 немовлят, яких лікували за стандартними протоколами, але без використання сурфактанту (у певні періоди часу препарат у відділенні був відсутній), увійшли до групи контролю.

Оцінювали наявність асоціації між сурфактантною терапією і виживанням немовлят без дихальної підтримки і додаткового призначення кисню у віці 28 днів і СВ 36 тиж, а також важкістю БЛД. У немовлят з основної групи вивчали ефективність використання певного препарату сурфактанту, часу введення (раннє або пізнє), дози (одна або декілька) у профілактиці БЛД або зменшенні частоти розвитку важких форм захворювання. Наявність і важкість БЛД визначали з використанням критеріїв, рекомендованих Національним інститутом здоров'я дитини і людського розвитку (2000) у модифікації Walsh та співавт. (2003) [13,14].

Крім того у сформованих групах порівнювали тривалість ШВЛ, неінвазивної дихальної підтримки (СРАР, ШВЛ через носові канюлі) й оксигенотерапії, потребу повторних інтубацій, динаміку параметрів вентиляції, індексів оксигенації і вентиляції упродовж перших 120 год життя. Додатково вивчали поширеність основних чинників ризику, з якими традиційно пов'язують розвиток БЛД. Зокрема, брали до уваги стан здоров'я матері, особливості перебігу вагітності і пологів, потребу й обсяг невідкладної допомоги в пологовому залі, оцінювали важкість стану дитини після народження і в першу добу госпіталізації (за

шкалою SNAPPE-II [15]). Враховували стать, гестаційний вік і масу тіла немовлят при народженні. Брали до уваги важкість РДС, яку визначали за рентгенологічною стадією.

Патологічні стани неонатального періоду діагностували за стандартними критеріями. Під час дослідження використовували стандартні протоколи інтенсивної терапії, дихальної підтримки [16], спостереження за станом життєвих функцій, обстеження (зокрема, загальний аналіз периферичної крові, газовий склад артеріальної крові, рівень електролітів, глюкози і білірубину).

У роботі використано стандартні методи описового і порівняльного статистичного аналізу із застосуванням критеріїв χ^2 , Стьюдента і Мана-Уїтні, а також логістичний регресійний аналіз. Показники, які характеризують нормальний розподіл даних, представлено як середнє \pm стандартне квадратичне відхилення (SD). Непараметричні дані представлено як медіану [нижній і верхній квартилі]. Усі ре-

зультати вважали достовірними, якщо $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середня маса тіла немовлят при народженні і гестаційний вік істотно не відрізнялись у групах і становили відповідно $1114,0 \pm 226,47$ г і $28,21 \pm 1,77$ тиж проти $1160,0 \pm 231,52$ г і $28,62 \pm 1,50$ тиж ($p > 0,05$ для обох показників). На момент госпіталізації середній вік дітей, залучених у дослідження, становив 6 [3; 21] год.

Сформовані групи достовірно не відрізнялись за поширеністю основних перинатальних чинників ризику. Не було статистично значущих відмінностей за частотою антенатального призначення стероїдів й антибіотиків, відсотковою кількістю пологів за допомогою кесарського розтину, а також часткою дітей, оцінених за шкалою Апгар на 5 хв. менше 4 балів, потребою в реанімаційних заходах після народження, важкістю стану в першу добу госпіталізації за шкалою SNAPPE-II (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна захворюваність у групах

Показник	Основна група (n=88)	Контрольна група (n=29)	p
Реанімаційні заходи після народження ¹	86 (98)	27 (93)	>0,05
Інтубація трахеї відразу після народження	57 (65)	17 (59)	>0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв. < 4 балів	10 (11)	4 (14)	>0,05
Важкість стану за шкалою SNAPPE-II, бали ²	32 [23; 39,5]	32 [23; 38]	>0,05
Внутрішньошлуночкові крововиливи 3-4 ступеня	5 (6)	2 (7)	>0,05
Важкий РДС (3-4 стадія)	37 (42)	12 (41)	>0,05
Пневмоторакс	2 (2)	3 (10)	0,06
Легенева гіпертензія	9 (10)	4 (14)	>0,05
Підвищення перивентрикулярної ехоцильності	51 (58)	12 (41)	>0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	6 (7)	2 (7)	>0,05
Гідроцефалія	3 (3,4)	1 (3)	>0,05
Некротизуючий ентероколіт	7 (8)	3 (10)	>0,05
Клінічні ознаки відкритої артеріальної протоки	50 (57)	10 (34)	<0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 2 – медіана, у дужках – верхній і нижній квартилі.

Групи не відрізнялись за частотою важкого РДС, який виявляли у 37 (42%) дітей з основної групи й у 12 (41%) новонароджених, які не отримали сурфактант ($p > 0,05$). Випадків легеневої кровотечі не було в жодній із груп, а ознаки синдрому витоку повітря частіше траплялись у немовлят, яким не вводили сурфактант. Частота важких внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК), а також підвищеної перивентрикулярної ехоцильності (ПВЕ) і перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) не відрізнялась між групами.

Водночас, відкриту артеріальну протоку (ВАП) діагностували частіше у дітей, яких лікували сурфактантом (табл. 1).

Початкові і максимальні значення відсоткових концентрацій кисню, середнього тиску в дихальних шляхах, а також максимальні концентрації кисню в дихальній суміші на 1, 3–5 і 14 добу життя достовірно не відрізнялись у групах (табл. 2). Загальна тривалість ШВЛ у новонароджених, яким вводили сурфактант, з клінічної точки зору була істотно

меншою, ніж у немовлят, яких лікували без використання сурфактанту (63 год проти 86 год; $p > 0,05$), незважаючи на відсутність ста-

тистично вірогідних відмінностей. Проте, діти, які отримали сурфактант, достовірно триваліше перебували на СРАР (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльні особливості дихальної підтримки новонароджених

Показник	Основна група (n=88)	Контрольна група (n=29)	p
Початкова частка кисню (FiO ₂) у дихальній суміші, % ¹	50 [40; 60]	60 [40; 60]	> 0,05
Початковий середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O ₂	9,80 ± 0,99	9,60 ± 1,56	> 0,05
Максимальний показник FiO ₂ , %	60 [40; 60]	60 [40; 60]	> 0,05
Максимальний середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O	10,24 ± 1,24	9,83 ± 1,76	> 0,05
Початковий індекс оксигенації	6,7 [5,50; 8,26]	7,33 [4,65; 8,48]	> 0,05
Початковий індекс вентиляції	606,0 [473,33; 627,60]	609,60 [542,40; 627,60]	> 0,05
Максимальний індекс оксигенації	8,87 [6,13; 11,11]	8,65 [5,98; 9,57]	> 0,05
Максимальний індекс вентиляції	612,0 [577,20; 636,0]	612,0 [564,0; 651,0]	> 0,05
Тривалість першого періоду ШВЛ, години	44,50 [21,50; 90,50]	58,0 [24,0; 109,0]	> 0,05
Загальна тривалість ШВЛ, години	63,0 [25,0; 119,50]	86,0 [36,0; 122,0]	< 0,05
Загальна тривалість СРАР, години	167,50 [121,0; 346,0]	132,0 [87,0; 160,0]	> 0,05
Тривалість оксигенотерапії, дні	7,0 [0; 20]	6,0 [0; 20,0]	> 0,05
Тривалість ШВЛ більше 3 днів ³	39 (44)	17 (59)	> 0,05
Тривалість ШВЛ більше 7 днів	10 (11)	6 (21)	> 0,05
СРАР у віці 14 днів	27 (31)	6 (21)	> 0,05
Більше 1 епізоду ШВЛ	25 (28)	8 (28)	> 0,05
Максимальна FiO ₂ на 1 добу життя	52,5 [40; 60]	60 [45; 60]	> 0,05
Максимальна FiO ₂ на 3 добу життя	30 [25; 40]	35 [25; 50]	> 0,05
Максимальна FiO ₂ на 4 добу життя	25 [21; 30]	25 [21; 35]	> 0,05
Максимальна FiO ₂ на 5 добу життя	25 [21; 30]	25 [21; 30]	> 0,05
Максимальна FiO ₂ на 14 добу життя	21 [21; 30]	21 [21; 25]	> 0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі; 2 – тут і далі зазначено середнє значення ± SD; 3 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Загалом відсутність відмінностей між групами за найважливішими клінічними показниками, зокрема, за гестаційним віком і масою тіла при народженні, потребою в ШВЛ, початковими параметрами дихальної підтримки тощо визначала можливість порівнювати ефективність застосування екзогенного сурфактанту у сформованих групах за допомогою відповідних статистичних методів, незважаючи на кількісну нерівноцінність груп. Частота формування БЛД не відрізнялась у групах і становила 35% у дітей, які отримали сурфактант, проти 31% у групі порівняння ($p > 0,05$). Проте, у немовлят, яких не лікували сурфактантом, переважали важчі форми захворювання (5 – 17% випадків проти 8 – 9% в основній групі), хоча достовірної відмінності за цією ознакою не було (рис. 1).

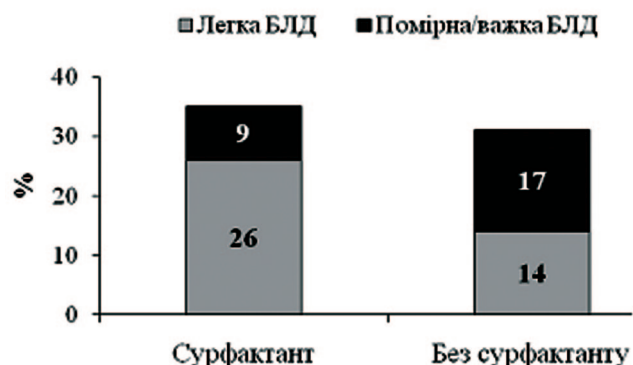


Рис. 1. Порівняльна структура важкості БЛД у групах (зазначено частки випадків БЛД різної важкості від загальної кількості дітей у групах; $p > 0,05$)

Враховуючи когортний дизайн дослідження і наявність кількох зазначених вище досто-

вірних відмінностей між сформованими групами, ми оцінили потенційний вплив відповідних чинників у багатофакторній логістичній регресійній моделі. Проведений багатофакторний аналіз підтвердив попередній висновок – імовірність формування БЛД вірогідно залежала від тривалості (години) ШВЛ (коефіцієнт співвідношення шансів [КСШ] – 1,023; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,01–1,035; $p < 0,001$) і СРАР (КСШ – 1,01; 95% ДІ: 1,004–1,015; $p < 0,001$) і не була пов’язаною з сурфактантною терапією (КСШ – 0,71; 95% ДІ: 0,13–3,84; $p = 0,71$), виникненням пневмотораксу (КСШ – 0,76; 95% ДІ: 0,053–10,77; $p = 0,84$) або відкриттям артеріальної протоки (КСШ – 2,72; 95% ДІ: 0,76–9,69; $p = 0,12$).

Важливим аспектом сурфактантної терапії, який істотно впливає на її ефективність, є вік дитини на момент введення препарату [8]. У нашій когорті пацієнтів лише 21 дитина (24%) отримала раннє лікування екзогенним сурфактантом (в перші 2 год життя), а решті 67 (76%) немовлят сурфактант вводили пізніше (у середньому, через 10 [4; 32] год після народження). Більшість дітей отримували сурфактант вже після госпіталізації у ВІТН ЛОКЛ, оскільки народжувались в медичних закладах I–II рівня надання допомоги, переважно в акушерських відділеннях централь-

них районних лікарень, де не було в наявності відповідних препаратів.

Ми не виявили достовірних відмінностей за терміном гестації, масою тіла при народженні, а також частотою антенатального призначення стероїдів залежно від віку дітей на момент уведення сурфактанту. Проте, у матерів немовлят, які отримали раннє лікування сурфактантом, було майже вдвічі більше випадків інфекційних захворювань сечостатевої системи і ГРВІ під час вагітності (відповідно 71% проти 40%; $p < 0,05$). Частка дітей з оцінкою за Апгар на 5 хв. < 4 балів також була у 8 разів більшою в цій групі, і більшість з них потребували інтубації трахеї після народження (табл. 3).

У дітей, які отримали сурфактант в перші 2 години життя, вірогідно частіше траплялись некротизуючий ентероколіт (НЕК) і ВАП (табл. 3). У цих немовлят було вдвічі менше випадків важкого РДС, що, ймовірно, обумовлено ефективністю раннього введення першої дози препарату. Незважаючи на це, вони, однак, удвічі довше потребували лікування з використанням ШВЛ (табл. 4). Натомість, тривалість СРАР і оксигенотерапії достовірно не відрізнялись залежно від віку дитини на момент уведення сурфактанту.

Таблиця 3

Порівняльна перинатальна характеристика новонароджених залежно від віку на момент уведення екзогенного сурфактанту

Показник	Раннє лікування сурфактантом (n= 21)	Пізнє лікування сурфактантом (n=67)	p
Гестаційний вік, тижні ¹	29,00 ± 1,93	28,00 ± 1,73	> 0,05
Маса тіла, грами	1066,67 ± 250,61	1129,10 ± 218,24	> 0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв. < 4 балів ²	7 (33)	3 (4)	< 0,05
Інтубація трахеї відразу після народження	20 (95)	37 (55)	< 0,05
Важкість стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	32 [23; 40]	31 [23; 39]	> 0,05
ВШК 3-4 ступеня	2 (10)	3 (4)	> 0,05
Важкий РДС	5 (24)	32 (48)	0,052
Пневмоторакс	0 (0)	2 (3)	> 0,05
Легенева гіпертензія	3 (14)	6 (9)	> 0,05
Підвищення перивентрикулярної ехоцильності	14 (67)	37 (55)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	2 (9)	4 (6)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт	4 (19)	3 (4)	< 0,05
Клінічні ознаки ВАП	15 (71)	35 (52)	> 0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено середнє значення ± SD; 2 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 3 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній кuartили.

Іншою важливою особливістю сурфактантної терапії, що впливає на її ефективність, є кількість доз сурфактанту, що використову-

валась для лікування РДС [17]. Так, 24 нашим пацієнтам з лікувальною метою вводили кілька доз сурфактанту, а 64 новонароджених

отримали лише одну дозу. Водночас, слід зазначити, що призначення повторних доз сурфактанту в окремі періоди обмежувалось через недостатнє забезпечення препаратом.

У матерів дітей, які отримали кілька доз сурфактанту, достовірно частіше виявляли клінічні ознаки хоріоамніоніту (10 (42%) проти 11 (17%); $p < 0,05$), і вони достовірно частіше отримували антибактеріальну терапію до пологів (відповідно 33% проти 11%; $p < 0,05$). Діти, яким вводили кілька доз сур-

фактанту, в першу добу госпіталізації мали значно важчий загальний стан за шкалою SNAPPE-II (36,5 [23; 42] балів проти 29,5 [23; 34] балів; $p < 0,05$); у них було також вірогідно більше випадків важкого РДС, ускладненого легеневою гіпертензією (табл. 5). Ці немовлята також потребували достовірно вищих максимальних концентрацій кисню загалом і, зокрема, на 5 і 14 доби життя, й у них були достовірно вищі максимальні значення індексу оксигенації.

Таблиця 4

Порівняльні особливості дихальної підтримки у новонароджених залежно від віку на момент уведення екзогенного сурфактанту

Показник	Раннє лікування сурфактантом (n= 21)	Пізнє лікування сурфактантом (n= 67)	p
Початкова частка кисню (FiO ₂) у дихальній суміші, % ¹	50 [40; 50]	50 [40; 60]	> 0,05
Початковий середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O ²	9,25 ± 1,42	9,99 ± 0,76	> 0,05
Максимальний показник FiO ₂ , %	50 [40; 60]	60 [40; 60]	> 0,05
Максимальний середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O	10,19 ± 2,06	10,26 ± 0,86	> 0,05
Початковий індекс оксигенації	6,10 [4,65; 7,81]	6,89 [5,57; 8,48]	> 0,05
Початковий індекс вентиляції	573,60 [328,0; 627,60]	609,60 [540,0; 627,60]	0,07
Максимальний індекс оксигенації	8,43 [6,10; 10,89]	8,97 [6,15; 11,11]	> 0,05
Максимальний індекс вентиляції	627,60 [493,75; 636,0]	612,0 [577,20; 642,0]	> 0,05
Тривалість першого періоду ШВЛ, години	49,0 [31,0; 119,0]	40 [20; 74]	> 0,05
Загальна тривалість ШВЛ, години	119 [48; 142]	59 [21; 104]	< 0,05
Загальна тривалість СРАР, години	177,0 [128; 360]	167 [120; 328]	> 0,05
Тривалість оксигенотерапії, дні	5 [0; 23]	7 [0; 19]	> 0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній кuartили;
2 – тут і далі зазначено середнє значення ± SD. 3 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній кuartили.

Тривалість першого періоду ШВЛ, як і тривалість СРАР й оксигенотерапії, з клінічної точки зору були істотно довшими у дітей, які отримали декілька доз сурфактанту, незважаючи на відсутність статистично вірогідних відмінностей для всіх цих показників (табл. 6).

З 88 немовлят, яким вводили сурфактант, 31 дитина отримала Неосурф, а 57 новонароджених – Куросурф. Частки немовлят з різною масою тіла при народженні (рис. 2) і середній гестаційний вік істотно не відрізнялись (табл. 7). Проте, у матерів дітей, які отримували Куросурф, вагітність вірогідно частіше перебігала із загрозою переривання (відповідно 32 (57%) випадки проти 2 (29%) випадків; $p < 0,05$). У 30% випадків тривалість безводного періоду

перевищувала 24 год, тоді як у групі дітей, які отримували Неосурф, – тільки в 7% ($p < 0,05$).

У 16% матерів дітей, які отримали Куросурф, відмічали фебрильну температуру під час пологів. Цього ускладнення не було в жодній з матерів немовлят, яким вводили Неосурф ($p < 0,05$). Гістологічні ознаки хоріоамніоніту виявляли також частіше у матерів немовлят, яких лікували Куросурфом (відповідно 25 (52%) проти 8 (30%); $p=0,06$), хоча статистично вірогідної відмінності між цими показниками не було.

Підгрупи новонароджених, яким вводили різні препарати сурфактанту, не відрізнялись за частками дітей з оцінкою за Апгар на 5 хв. < 4 балів і важкістю загального стану за шкалою SNAPPE-II в першу добу госпіталізації. Проте, у більшій кількості дітей, які отримували Куросурф, було

Таблиця 5

Порівняльна характеристика новонароджених, які отримали різну кількість доз сурфактанту

Показник	Більше однієї дози (n=24)	Одна доза (n=64)	p
Гестаційний вік, тижні ¹	27,75 ± 1,87	28,38 ± 1,71	> 0,05
Маса тіла, грами	1049,58 ± 234,06	1138,44 ± 220,54	> 0,05
Оцінка за Апґар на 5 хв. < 4 балів ²	3 (13)	7 (11)	> 0,05
Важкість стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	36,5 [23; 42]	29,5 [23; 34]	< 0,05
ВШК 3-4 ступеня	2 (8)	3 (15)	> 0,05
Важкий РДС	13 (54)	24 (38)	> 0,05
Пневмоторакс	1 (4)	1 (2)	> 0,05
Легенева гіпертензія	4 (16)	5 (8)	> 0,05
Підвищення перивентрикулярної ехощільності	13 (54)	38 (59)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	3 (13)	3 (5)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт	5 (8)	2 (8)	> 0,05
Клінічні ознаки ВАП	14 (58)	36 (56)	> 0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі;

2 – тут і далі зазначено середнє значення ± SD. 3 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі.

Таблиця 6

Оцінка ефективності введення кількох доз сурфактанту порівняно з однією

Показник	Більше однієї дози (n=24)	Одна доза (n=64)	p
Початкова частка кисню (FiO ₂) у дихальній суміші, % ¹	60 [40; 60]	50 [40; 60]	>0,05
Початковий середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O ₂	9,95 ± 0,85	9,77 ± 1,05	>0,05
Максимальний показник FiO ₂ , %	60 [55; 70]	50 [40; 60]	<0,05
Максимальний середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O ₂	10,36 ± 0,77	10,20 ± 1,39	>0,05
Початковий індекс оксигенації	7,73 [5,66; 8,79]	6,52 [5,20; 8,24]	>0,05
Початковий індекс вентиляції	606,0 [556,80; 627,60]	606,0 [466,67; 627,60]	>0,05
Максимальний індекс оксигенації	10,63 [7,08; 12,50]	8,37 [5,87; 10,26]	<0,05
Максимальний індекс вентиляції	627,60 [597,0; 644,10]	612,0 [512,38; 636,0]	>0,05
Тривалість першого періоду ШВЛ, години	55 [39; 112,5]	34 [19,5; 88]	>0,05
Загальна тривалість ШВЛ, години	80,5 [48,5; 141,5]	58,5 [21; 116,5]	>0,05
Загальна тривалість СРАР, години	202,0 [140,50; 434,0]	144 [119,5; 326]	>0,05
Тривалість оксигенотерапії, дні	12,5 [0,5; 26,0]	4,5 [0; 17]	>0,05
Більше одного епізоду ШВЛ	9 (38)	16 (25)	>0,05
Максимальний FiO ₂ на 5 добу життя	27,5 [25; 30]	25 [21; 30]	<0,05
Максимальний FiO ₂ на 14 добу життя	30 [21; 37,5]	21 [21; 30]	<0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі;

2 – середнє значення ± SD. 3 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі.

діагностовано важкий РДС, важкі ВШК і некротизуючий ентероколіт. Водночас, вірогідно більше дітей, які отримали Неосурф, мали ознаки підви-

щеної перивентрикулярної ехощільності на нейросонограмі (табл. 7).

У перші 2 год життя Куросурфом лікували

Таблиця 7

Порівняльна перинатальна характеристика новонароджених, які отримали Неосурф або Куросурф

Показник	Лікування Неосурфом (n=31)	Лікування Куросурфом (n=57)	p
Гестаційний вік, тижні ¹	28,13 ± 1,88	28,27±1,72	> 0,05
Чоловіча стать ²	18 (58)	27 (47)	> 0,05
Інтубація трахеї відразу після народження	21 (68)	36 (63)	> 0,05
Оцінка за Апґар на 5 хв. < 4 балів	4 (13)	6 (11)	> 0,05
Важкість стану за шкалою SNAPPE-II, бали ³	33 [23; 41]	32 [23; 34]	> 0,05
ВШК 3-4 ступеня	0	5 (9)	0,089
Вентрикулодилатація	2 (6)	8 (14)	> 0,05
Важкий РДС	9 (29)	28 (49)	0,068
Пневмоторакс	1 (3)	1 (2)	> 0,05
Легенева гіпертензія	3 (10)	6 (11)	> 0,05
Підвищення перивентрикулярної ехощільності	23 (74)	28 (49)	< 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	2 (6)	4 (7)	> 0,05
Некротичний ентероколіт	0	7 (12)	> 0,05
Клінічні ознаки ВАП	21 (68)	29 (51)	> 0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено середнє значення ± SD;

2 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

3 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі.

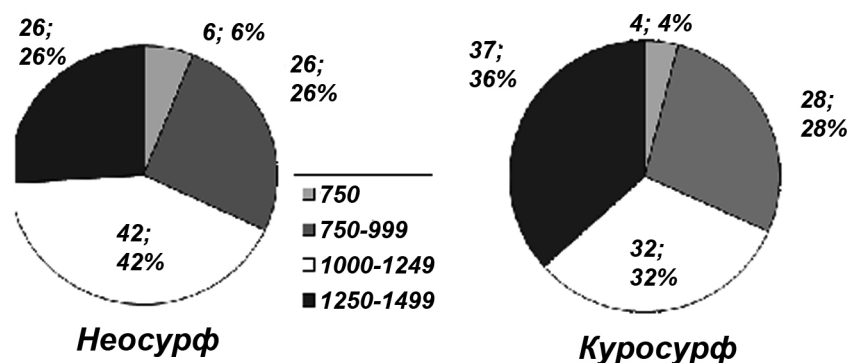


Рис. 2. Порівняльний розподіл немовлят за масою тіла при народженні ($p > 0,05$).

13 (23%), а Неосурфом – 8 (26%) немовлят ($p > 0,05$). Відповідно 16 (28%) і 8 (26%) новонароджених отримали більше 1 дози препарату ($p > 0,05$).

Тривалість першого періоду ШВЛ у дітей, яким вводили Куросурф, була статистично недостовірно довшою, ніж у немовлят, які отримали Неосурф. Водночас, діти, яких лікували Неосурфом, довше потребували СРАР і оксигенотерапії (табл. 8).

Хоча початкові і максимальні параметри вентиляції достовірно не відрізнялись залежно від застосування різних препаратів сурфактанту, у дітей, які отримали Куросурф, значення максимального індексу вентиляції

були вищими, можливо, за рахунок важчого первинного ураження легень (табл. 8).

Таким чином, відповідно до наших даних використання екзогенного сурфактанту для лікування РДС не запобігає формуванню БЛД у глибоконедоношених немовлят, які потребують ШВЛ в ранньому неонатальному періоді, проте, зменшує частоту виникнення синдромів витoku повітря, дозволяє скоротити загальну тривалість ШВЛ і може зменшувати важкість легеневого ураження. Ці дані узгоджуються з висновками інших дослідників [9], зокрема щодо скорочення потреби в ШВЛ і зменшення частоти пневмотораксів внаслідок сурфактантної терапії.

Нам не вдалось створити достатню за кількістю пацієнтів контрольну групу з етичних міркувань, оскільки призначення сурфактанту є сучасним стандартом лікування РДС.

Ми не виявили жодних переваг застосування певного препарату сурфактанту у профілактиці БЛД або зменшенні частоти її важких форм (рис. 3). Раннє лікування сурфактантом також не впливало ані на

частоту захворювання, ані на його важкість. Діти, які отримували раннє лікування сурфактантом, народжувались у важчому стані, на користь чого свідчили потреба в інтубації і ШВЛ відразу після народження, а також нижча оцінка за Апгар на 5 хв. Перебіг РДС у них також був важчим, оскільки вони триваліше знаходились на ШВЛ.

Проте, частота формування БЛД і, зокрема,

Таблиця 8

Порівняльні особливості дихальної підтримки у немовлят, які отримали Неосурф або Куросурф

Показник	Лікування Неосурфом (n=31)	Лікування Куросурфом (n=57)	p
Початкова частка кисню (FiO ₂) у дихальній суміші, % ¹	50 [40; 60]	50 [40; 60]	> 0,05
Початковий середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O ²	9,75 ± 0,84	9,85 ± 1,08	> 0,05
Максимальний показник FiO ₂ , %	55 [40; 60]	60 [40; 60]	> 0,05
Максимальний середній тиск у дихальних шляхах, см H ₂ O	9,93 ± 0,80	10,41 ± 1,40	0,054
Початковий індекс оксигенації	6,47 [5,66; 8,74]	6,72 [5,43; 8,24]	> 0,05
Початковий індекс вентиляції	588 [466,67; 627,60]	609,60 [477,50; 627,60]	> 0,05
Максимальний індекс оксигенації	8,69 [5,98; 11,55]	8,97 [6,23; 10,57]	> 0,05
Максимальний індекс вентиляції	609,60 [493,75; 627,60]	627,60 [597,0; 660,0]	<0,05
Тривалість першого періоду ШВЛ, години	32,0 [18; 87]	46,0 [23,0; 104,0]	> 0,05
Загальна тривалість ШВЛ, години	60 [21; 102]	65,0 [27,0; 139,0]	> 0,05
Загальна тривалість СРАР, години	181,0 [120,0; 368,0]	158,0 [122,0; 328,0]	> 0,05
Тривалість оксигенотерапії, дні	11 [0; 22]	2 [0; 17]	0,057
Тривалість ШВЛ більше 7 днів ³	2 (6)	8 (14)	> 0,05
СРАР у віці 14 днів	10 (32)	17 (31)	> 0,05
Успішна екстубація ⁴	23 (74)	44 (77)	> 0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній кuartилі;

2 – тут і далі зазначено середнє значення ± SD;

3 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

4 – не було повторних інтубацій.

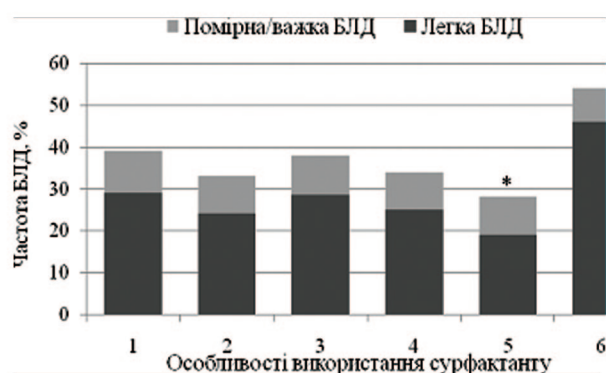


Рис. 3. Частота і важкість БЛД залежно від особливостей сурфактантної терапії.

Примітки: 1 – лікування Неосурфом; 2 – лікування Куросурфом; 3 – уведення сурфактанту в перші 2 год життя; 4 – уведення сурфактанту після 2 год життя; 5 – уведення однієї дози сурфактанту; 6 – уведення більше однієї дози сурфактанту (* - p<0,05 за цією ознакою).

помірно важкої або важкої форм захворювання, не відрізнялась від показника тих дітей, які отримували сурфактант у віці понад 2 год життя, можливо, завдяки саме дії екзогенного сурфактанту. Логістичний регресійний аналіз також не виявив незалежної достовірної захисної дії раннього введення сурфактанту щодо наступного формування БЛД (скоригований КСШ – 0,32; 95% ДІ: 0,07–1,41; p=0,13).

У підгрупі дітей, які отримали декілька доз сурфактанту, частота БЛД була достовірно вищою, але переважали легкі форми захворювання. Такі діти народжувались від матерів з клінічними ознаками хоріоамніоніту, а тому,

ймовірно, на момент народження вони вже мали запальний процес в легенях. Це могло бути однією з причин того, що ці новонароджені в першу добу госпіталізації знаходились у важкому стані, й РДС у них мав важчий перебіг, на що вказували потреба у вищих максимальних концентраціях кисню, триваліше перебування на ШВЛ і гірша клінічна відповідь на введення екзогенного сурфактанту. На користь цього свідчать також результати логістичного регресійного аналізу, які не підтвердили незалежного вірогідного впливу більшої кількості введених доз сурфактанту на ризик формування БЛД (скоригований КСШ – 1,35; 95% ДІ: 0,39-4,64; $p=0,63$).

Висновки

1. Використання екзогенного сурфактан-

ту не запобігає формуванню БЛД у немовлят, які потребують ШВЛ після народження, проте, удвічі зменшує частоту важчих форм захворювання (відповідно 5 (17%) проти 8 (9%) випадків у дітей, які не отримали сурфактант; $p > 0,05$), частоту пневмотораксів (відповідно 2 (2%) проти 3 (10%); $p = 0,06$), а також дозволяє скоротити загальну тривалість ШВЛ (відповідно 63,0 [25,0; 119,50] год проти 86 [36,0; 122,0] год; $p > 0,05$).

2. У нашій когорті глибоконедоношених дітей вік новонароджених на момент першого введення екзогенного сурфактанту (раннє лікувальне порівняно з пізнім), його сумарна доза (кілька проти однієї) і застосування певного препарату сурфактанту (Куросурф або Неосурф) не були пов'язані з формуванням БЛД або її важкістю.

Література

1. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants / M.J. de Kleine, A.L. den Ouden, L.A. Koll [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 15–25.
2. Bhandari A. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, V. Bhandari // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P. 1562–1573.
3. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth weight infants / S.F. Jeng, C.H. Hsu, P.N. Tsao [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2008. – Vol. 50. – P. 51–57.
4. Клінічні передумови формування бронхолегеневої дисплазії у глибоконедоношених немовлят / О.П. Борисюк, Д.О. Добрянський, З.В. Салабай [та ін.] // *Проблеми клінічної педіатрії.* – 2011. – Т. 4, № 14. – С. 24–33.
5. Halliday H.L. Surfactants: past, present and future / H. L. Halliday // *J. Perinat.* – 2008. – Vol. 28. – P. 47–56.
6. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome / T.P. Stevens, M. Blennow, E.H. Myers [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Issue 4. – CD003063.
7. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial / M.A. Rojas, J.M. Lozano, M.X. Rojas [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P. 137–142.
8. Bahadue F.L. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome / F.L. Bahadue, R.Soll // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2012. – Issue 11. – CD001456.
9. Seger N. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome / N. Seger, R. Soll // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Issue 2. – CD007836.
10. Rojas-Reyes M.X. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants / M.X. Rojas-Reyes, C.J. Morley, R. Soll // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2012. – Issue 3. – CD000510.
11. Changing use of surfactant over 6 years and its relationship to chronic lung disease / E. Chong, J. Greenspan, S. Kirkby [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – P. 917–921.
12. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia / M. Laughon, C. Bose, F. Moya [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P. 89–96.
13. Jobe A. H. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBIORD Workshop / A.H. Jobe, E. Bancalari // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729.
14. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia / M.C. Walsh, D. Wilson-Costello, A. Zadell [et al.] // *J. Perinatol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 451–456.
15. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores / D.K. Richardson, J. D. Corcoran, G. J. Escobar [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138. – P. 92–100.
16. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям (дихальні розлади новонароджених) // *Мистецтво лікування.* – 2008. – № 8 (54). – С. 29–33.
17. Soll R. F. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. / R. Soll, E. Ozek // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 2. CD000141.

**СУРФАКТАНТНАЯ ТЕРАПИЯ
И ФОРМИРОВАНИЕ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ
У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ
МЛАДЕНЦЕВ**

Д.А. Добрянский, Е.П. Борсюк

**Львовский Национальный медицинский
университет имени Данилы Галицкого
Львовская областная клиническая больница
(г. Львов, Украина)**

Резюме. В проспективном когортном исследовании изучали ассоциацию между сурфактантной терапией и формированием (тяжестью) бронхолегочной дисплазии (БЛД) у глубоко недоношенных младенцев, нуждавшихся после рождения в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с учетом их возраста на момент введения, дозы и использования определенного препарата сурфактанта. Основную группу образовали 88 детей, получивших экзогенный сурфактант. 29 новорожденных контрольной группы лечили по стандартным протоколам, но без введения сурфактанта. 21 ребенок (24%) получил раннее лечение экзогенным сурфактантом (в первые 2 часа жизни), а остальным 67 (76%) детям сурфактант вводили, в среднем, через 10 часов после рождения. 24 пациентам с лечебной целью вводили несколько доз сурфактанта, а 64 – одну дозу. 31 ребенок получил Неосурф, а 57 младенцев – Куросурф. Распространенность большинства перинатальных факторов риска была приблизительно одинаковой в обеих группах. Результаты исследования показали, что у детей, нуждавшихся в ИВЛ после рождения, введение экзогенного сурфактанта не предотвращает формирования БЛД, но уменьшает частоту возникновения синдромов утечки воздуха, позволяет сократить общую длительность ИВЛ и может уменьшать тяжесть легочного поражения.

Ключевые слова: глубоко недоношенные новорожденные, экзогенный сурфактант, бронхолегочная дисплазия.

**SURFACTANT THERAPY
AND BRONCHOPULMONARY
DYSPLASIA
DEVELOPMENT
IN VERY PRETERM INFANTS**

D. Dobryanskyi, O. Borysiuk

**Lviv National Medical University named after
Danily Galyskoho
Lviv region clinical hospital
(Lviv, Ukraine)**

Summary. In a prospective cohort study the association between surfactant therapy and development (severity) of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very preterm infants required mechanical ventilation after birth was studied taking into account infants' age, surfactant dose and particular surfactant preparation use. 88 newborns received surfactant were included into the main group. 29 control newborns were treated according to standard protocols but without surfactant. Early rescue surfactant administration (during the first 2 hrs. of life) was used in 21 (24%) infants. The rest 67 of the babies (76%) got surfactant later, in about 10 hrs. after birth. 24 patients received several surfactant doses, but 64 – only one dose. 31 newborns were treated with Neosurf and 57 infants – Curosurf. Prevalence of majority of perinatal risk factors was similar in the both groups. The study results showed that in newborns required mechanical ventilation after birth, surfactant therapy did not prevent BPD development but did reduce the incidence of air leak syndromes and total duration of mechanical ventilation and could alleviate the severity of lung injury.

Keywords: very preterm newborns, exogenous surfactant, bronchopulmonary dysplasia.