

Ю.А. Батман, Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.В. Павлюченко, Д.А. Бессонов

## ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ СУРФАКТАНТ-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РИСКом РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

**Реферат.** Приведены литературные данные о роли сурфактант-заместительной терапии с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного и бронхолегочной дисплазии. Проведен сравнительный анализ ретроспективного использования натурального сурфактанта по разработанной и внедренной методике.

**Ключевые слова:** недоношенный ребенок, сурфактант, бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного и раннего возраста. На формирование и течение БЛД влияет много причин, включая гестационный возраст при рождении, наличие и особенности течения респираторного дистресс-синдрома (РДС), методы вентиляции легких, лекарственную терапию, наличие осложнений и т. д. [3, 6].

В настоящее время профилактическое назначение сурфактанта применяется в 39% европейских неонатологических центрах. В качестве критериев для отбора используется гестационный возраст и масса тела при рождении. Согласно статистике, заболеваемость РДС у недоношенных со сроком гестации менее 31 недели и массой тела при рождении менее 1200 граммов составляет 50%, а у недоношенных со сроком гестации менее 29 недель и массой тела менее 1000 граммов – 75% [1, 4].

Препараты экзогенного сурфактанта у новорожденных с РДС обладают «острыми» (улучшение оксигенации, оптимизация механики дыхания), среднесрочными (уменьшение частоты интерстициальной эмфиземы легких, пневмоторакса и продолжительности ИВЛ) и долгосрочными (увеличение выживаемости, уменьшение частоты и тяжести БЛД, развитие новой формы БЛД) эффектами. Терапия сурфактантом тяжелого РДС у детей, родившихся ранее 32-й недели беременности, наиболее эффективна, если ее проводить как можно раньше с момента появления признаков заболевания [8].

Среди пациентов, получавших сурфактантную терапию по поводу РДС, формирование БЛД происходит в 17-57% случаев. Поэтому, применение сурфактанта у недоношенных детей с низкой массой тела делает проблему БЛД актуальной во всем мире. В то же время использование сурфактанта, совершенствование перинатальных технологий дало свои положительные результаты. За последнее десятилетие тяжесть течения БЛД претерпела заметные изменения в сторону более легких («мягких») форм [5].

В настоящее время все большее внедрение получают клинические рекомендации, основанные не только на патофизиологических представлениях о заболевании, но и на методологии доказательной медицины, прежде всего на рандомизированных контролируемых исследованиях [2].

Зарубежными авторами, был проведен мета-анализ, в котором сравнивалось раннее селективное применение сурфактанта (в течение первых двух часов жизни) с отсроченным введением (через два часа после рождения) у недоношенных новорожденных с признаками РДС. Выявлено, что у недоношенных детей, которые были заинтубированы по причине РДС, введение сурфактанта в течение первых двух часов жизни по сравнению с теми, кто его получил по истечении двух часов, привело к снижению пневмотораксов на 30% (относительный риск (ОР) 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,82); легочной интерстициальной эмфиземы на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,43–0,93); уровня неонатальной смертности на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,99); хронического заболевания легких на 30% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,55–0,88) и сочетанного исхода смерти и хронического заболевания легких на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,93) [9].

Также был проведен мета-анализ, в ходе которого было изучено влияние сурфактантной терапии с кратковременной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и планового назначения сурфактанта с непрерывной ИВЛ у недоношенных детей с РДС или риском его развития. Выявлено, что для новорожденных, получивших сурфактант на ранних сроках, риск последующего проведения ИВЛ ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,79), развития утечки воздуха из легких (ОР 0,52 95%; ДИ 0,28–0,96) и развития БЛД (ОР 0,51; 95% ДИ 0,26–0,99) был ниже [7].

Таким образом, целью нашего исследования стала оценка эффективности раннего профилактического введения сурфактанта у недоношенных с риском развития бронхолегочной дисплазии.

### Материалы и методы

В 2008г. в отделении реанимации новорожденных Донецкого регионального центра охраны материнства и детства был разработан и внедрен протокол сурфактант-заместительной терапии препаратом «Куросурф» у недоношенных детей. Это позволило оптимизировать и улучшить процесс выживания и выхаживания недоношенных

**Таблица 1.** Коэффициенты логистической модели прогнозирования риска применения ИВЛ

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0, $p$	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
Метод терапии	-2,5±0,5	<0,001*	0,08 (0,03 - 0,20)
Срок гестации	-0,06±0,14	0,66	-
Масса новорожденного	-0,18±0,09	0,04*	0,84 (0,71-0,99)
Использование сурфактантной терапии	2,0±0,6	0,001*	7,8 (2,5-24,4)

Примечание: \* - различие между группами статистически значимое.

новорожденных. Протокол также предусматривает строгие показания и противопоказания для проведения методики, повторные введения и дальнейший алгоритм действий врача-реаниматолога.

Сущность данной методики заключалась в раннем профилактическом введении натурального сурфактанта животного происхождения («Куросурф»), которое проводилось через интубационную трубку «до первого механического вдоха» в дозе 100-200 мг/кг массы тела активным быстрым болюсным введением, после чего проводили механическое вентилирование легких мешком Амбу с инспираторным давлением 15-20 см водного столба в течение 3-4 минут. Предпочтение отдавалось использованию метода «INSURE» (IN - intubation (интубация), SUR - surfactant (сурфактант), E - extubation (экстубация)). Категория пациентов для проведения данной методики: новорожденные с гестационным возрастом менее 29 недель с нерегулярным спонтанным дыханием (брадипноэ, апноэ).

Для оценки эффективности современных методов проведения сурфактант-заместительной терапии экзогенным сурфактантом у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами проводилось сравнение результатов в основной группе (80 новорожденных) и группе контроля (122 новорожденных).

#### Результаты и обсуждение

Нами проведен ретроспективный сравнительный анализ заболеваемости, смертности и выживаемости недоношенных новорожденных с массой тела менее 2500,0 гр. и менее 37 недель гестации до введения протокола и после. Были проанализированы 122 истории недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 37 недель, находившихся на лечении в неонатальных отделениях ДРЦОМД за период 2006-2010 годы. Данные пациенты составили группу контроля. Отбор больных осуществлялся только в соответствии с установленными критериями включения и исключения. Критерии включения: преждевременные роды в сроке менее 37 недель гестации, новорожденные с весовой категорией менее 2500,0 грамм, отсутствие пороков развития.

В ходе исследования использовались следующие критерии оценки сурфактантной недостаточности:

- 1) рентгенография органов грудной клетки,
- 2) параметры вентиляции:  $FiO_2$  - (Inspiratory oxygen fraction) - фракционное содержание кислорода во вдыхаемой смеси.  $FiO_2 \geq 50-60\%$ ;  $PEEP \geq 6-7$  см  $H_2O$ ;  $MAP \geq 8-9$  см  $H_2O$  при использовании назальной оксигено-терапии или ИВЛ;
- 3) стабильные показатели центральной и периферической гемодинамики;
- 4) адекватный диурез согласно волемической нагрузки;
- 5) показатели кислотно-основного состояния (КОС) — допустимо: респираторный ацидоз, компенсированный метаболический ацидоз.

Сурфактант в основной группе применялся в 36,3±5,4% случаев, в группе контроля — в 52,5±4,5% случаев, различие между группами является статистически значимым ( $p=0,03$ ).

Следует отметить, что в ходе исследования новорожденным основной группы проводилось ранее профилактическое введение сурфактанта «до первого механического вдоха», т.е. на момент рождения, при отсутствии спонтанного самостоятельного дыхания. Таким образом, в основной группе контингент пациентов, имевших показания для введения экзогенного сурфактанта, был количественно меньше, чем в группе контроля. Объяснить данный факт можно тем, что в группе контроля использовался метод отсроченного введения сурфактанта с терапевтической целью. В некоторых клинических случаях отмечено повторное введение препарата.

Было выявлено, что применение сурфактант-заместительной терапии с ранней профилактической целью до первого механического вдоха позволяет снизить длительность проведения ИВЛ. Полученные результаты можно объяснить механизмом действия экзогенного сурфактанта, который вводится в нижние дыхательные пути и восполняет дефицит эндогенного легочного сурфактанта. В дальнейшем быстро и эффективно создается необходимая функциональная остаточная емкость легких, обеспечивается равномерное расправление альвеол. На этом фоне отмечается уменьшение выраженности респираторных рас-

**Таблица 2.** Коэффициенты логистической модели прогнозирования риска высокого уровня  $\text{maх FiO}_2$

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0, $p$	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
Метод терапии	$-0,9 \pm 0,4$	0,02*	0,4 (0,2 - 0,9)
Срок гестации	$-0,09 \pm 0,11$	0,45	-
Масса новорожденного	$-0,13 \pm 0,08$	0,07	-
Использование сурфактантной терапии	$1,2 \pm 0,4$	0,007*	3,2 (1,4-7,4)

*Примечание:* \* - различие между группами статистически значимое.

стройств, что соответственно способствует уменьшению длительности проведения ИВЛ и возникновению БЛД в последующем.

Для стандартизации риска применения ИВЛ был использован метод построения логистических моделей регрессии. В качестве результирующего признака прогнозировалось применение ИВЛ, в качестве факторных признаков наряду с методом лечения (основная группа/группа контроля) рассматривались срок гестации, масса новорожденного, применения сурфактантной терапии. Построенная модель адекватна ( $p < 0,001$  по критерию хи-квадрат, площадь под ROC-кривой  $\text{AUC} = 0,87 \pm 0,03$ ).

Из проведенного анализа (табл.1) следует, что с увеличением массы новорожденного риск применения ИВЛ статистически значимо ( $p = 0,04$ ) снижается, ОШ = 0,84 (95% ДИ 0,71 – 0,99) на каждые 100 гр. прибавки массы. В случае необходимости использования сурфактантной терапии риск применения ИВЛ повышается ( $p < 0,001$ ), ОШ = 7,8 (95% ДИ 2,5 – 24,4). При стандартизации по другим факторам риска, использование современных методов сурфактант-заместительной терапии с ранней профилактической целью позволяет снизить ( $p < 0,001$ ) риск применения ИВЛ, ОШ = 0,08 (95% ДИ 0,03 – 0,20) по сравнению с группой контроля.

Анализируя полученные результаты, можно сделать заключение о положительном терапевтическом эффекте раннего применения сурфактанта до первого механического вдоха. Использование метода «INSURE» способствует снижению вероятности проведения повторной интубации трахеи, что в свою очередь уменьшает риск проведения ИВЛ. Данная методика у пациентов основной группы применялась в родильном зале или операционной в первые минуты после рождения, после чего пациенты имели умеренно выраженные проявления дыхательной недостаточности и нуждались в менее инвазивной вентиляции минуя интубацию и проведение ИВЛ.

Для оценки эффективности терапии оценивался уровень  $\text{maх FiO}_2$ , значение которого в основной группе составило  $\text{Me} = 30$  ед. ( $Q_I = 21$  ед. –  $Q_{III} = 53$  ед.), в группе контроля  $\text{Me} = 35$  ед. ( $Q_I = 30$  ед. –  $Q_{III} = 40$  ед.), различие между группами не является статистически значимым ( $p = 0,35$ ).

Для стандартизации риска высокого (>30 ед.) уровня  $\text{maх FiO}_2$  был использован метод построения логистических моделей регрессии, в качестве факторных признаков наряду с методом лечения (основная группа/группа контроля) рассматривались срок гестации, масса

новорожденного, применение сурфактантной терапии. Построенная модель адекватна ( $p < 0,001$  по критерию хи-квадрат, площадь под ROC-кривой  $\text{AUC} = 0,80 \pm 0,03$ ).

Из проведенного анализа (табл.2) следует, что в случае необходимости использования сурфактантной терапии риск высокого уровня  $\text{maх FiO}_2$  повышается ( $p = 0,007$ ), ОШ = 3,2 (95% ДИ 1,4 – 7,4). При стандартизации по другим факторам риска использование современных подходов применения сурфактантной терапии позволяет снизить ( $p = 0,02$ ) риск высокого уровня  $\text{maх FiO}_2$ , ОШ = 0,4 (95% ДИ 0,2 – 0,9) по сравнению с группой контроля.

Таким образом, применение экзогенного сурфактанта до первого механического вдоха у новорожденных с дыхательными расстройствами способствует проведению респираторной терапии с более «мягкими» параметрами вентиляции ( $\text{FiO}_2$  менее 30%). После эндотрахеального введения сурфактанта недоношенным детям отмечается восстановление уровня оксигенации по данным пульсоксиметрии и КОС, что позволяет снизить концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси и длительность вентиляции в целом. Соответственно использование более низких концентрации кислорода, оптимизация методики проведения ИВЛ способствует снижению отрицательного токсичного влияния кислорода на сурфактантную систему незрелого недоношенного ребенка и снижает риск возникновения БЛД.

Таким образом, применение сурфактант-заместительной терапии у недоношенных детей по разработанной и внедренной нами методике («до первого механического вдоха») в дозе 100–200 мг/кг способствует восполнению дефицита эндогенного сурфактанта, что снижает риск возникновения РДС новорожденного и играет важную профилактическую роль в возникновении БЛД в последующем.

При стандартизации по различным перина-

тальним факторам ризику використання сучасної методики застосування сурфактант-замісної терапії з ранньої профілактичної метою дозволяє знизити ( $p < 0,001$ ) ризик застосування ІВЛ (ОШ = 0,08 (95% ДІ 0,03 – 0,20)), а також дозволяє знизити ( $p < 0,001$ ) ризик високого рівня  $\text{FiO}_2$  (ОШ = 0,4 (95% ДІ 0,2 – 0,9)), що в свою чергу є важливим патогенетичним фактором розвитку БЛД.

Yu.A. Batman, Yu.E. Lyah, V.G. Gurianov, V.V. Pavlyuchenko, D.A. Bessonov

### Features of preventive surfactant replacement therapy in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia

In the article the published data on the role of surfactant replacement therapy for prevention of respiratory distress syndrome of the newborn, and bronchopulmonary dysplasia. Carried out a comparative analysis of the retrospective use of natural surfactant in the developed and implemented our method (University clinic. — 2013. — Vol.9, №2. — P. 156-159).

**Key words:** premature infant, surfactant, bronchopulmonary dysplasia.

Ю.А. Батман, Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов, В.В. Павлюченко, Д.А. Бессонов

### Особливості профілактичної сурфактант-замісної терапії у недоношених дітей з ризиком розвитку бронхолегеневої дисплазії

Наведені літературні дані про роль сурфактант-замісної терапії з метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого і бронхолегеневої дисплазії. Проведено порівняльний аналіз ретроспективного використання натурального сурфактанту за розробленою та впровадженою методикою (Університетська клініка. — 2013. — Т.9, №2. — С. 156-159).

**Ключові слова:** недоношена дитина, сурфактант, бронхолегенева дисплазія.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Батман Ю.А.* Роль раннього введення сурфактанта в профілактиці бронхолегенної дисплазії у недоношених з низкою масою тіла / Ю.А. Батман, В.В. Павлюченко, Д.А. Бессонов і соавт. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — Т. 1, № 2. — С. 137-142.
2. *Гребенников В. А.* Дихальні розлади / [В. А. Гребенников, О.И. Іонов, А.В. Мостовой, Д.Ю. Овсянников і соавт.] // Неонатологія. Національне керівництво; під ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 246-292.
3. *Давыдова И.В.* Клиніко-функціональні особливості перебігу бронхолегенної дисплазії в першому півроці життя / И.В.Давыдова, Г.В.Яцык, О.Ф.Лукина, О.В.Тресорукова, А.Б.Сугак // Російський педіатричний журнал. - 2008. - №6. - С. 10.
4. Неонатологія: навчальний посібник / За редакцією Т.К.Знаменської. — Київ: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія, 2012. — С. 188-189.
5. *Шишко Г.А.* Сучасні підходи до ранньої діагностики та лікування бронхолегенної дисплазії: учебно-методическе посібник для лікарів / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович.- Мн.: БелМАПО, 2006. — С. 5-6.
6. *Hayes D. J.* Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care / D. J. Hayes, T. Meadows, B. Murphyc et al. // Primary Care Respiratory Journal. — 2011. — Vol. 20 (2). — P. 128—133.
7. *Leonard D. T.* Сравнение раннего назначения сурфактанта с кратковременной искусственной вентиляцией легких и планового назначения сурфактанта с непрерывной искусственной вентиляцией легких у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом или риском его развития Комментарий (последняя редакция: 1 мая 2010 г.) Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.
8. *Sweet D. G.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2010 update / D. G. Sweet, V.Cornielli et al. // Neonatology. — 2010. — P. 97-98.
9. *Velaphi S.* Сравнение эффекта раннего и селективного лечения респираторного дистресс-синдрома сурфактантом у новорожденных / Комментарий (последняя редакция: 1 сентября 2010 г.) - Библиотека Репродуктивного Здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.