

© ПАВЛИНОВА Е.Б., ВЕРКАШИНСКАЯ О.В., КРИВЦОВА Л.А.

УДК 616.233 + 616.214]-007.17-036.1-053.32 : 61523

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СУРФАКТАНТА НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

Е.Б. Павлинова, О.В. Веркашинская, Л.А. Кривцова

Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков;
кафедра педиатрии последипломного образования, зав. — д.м.н., проф. Л.А.Кривцова.

Резюме. В статье дана оценка влияния препаратов сурфактанта на формирование и течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями, требующими проведения искусственной вентиляции легких. Профилактическое введение курсурфа позволило применять щадящие методы искусственной вентиляции легких и предотвратить формирование тяжёлых форм бронхолегочной дисплазии в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей различного срока гестации.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, сурфактант, искусственная вентиляция легких.

Проблема выхаживания недоношенных детей, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела, — одна из актуальных современной неонатологии [2]. Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной коррекции у новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, но с другой стороны, вследствие этого стала актуальной проблема формирования хронических заболеваний легких. Среди них на первое место по частоте и клинической значимости выходит бронхолегочная дисплазия (БЛД) [1,2]. Среди методов терапии, применяемых для лечения патологии легких, наряду с качественно новыми способами искусственной вентиляции легких (ИВЛ), у новорожденных все шире применяются препараты экзогенного сурфактанта [3]. Для детей, имеющих высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), рекомендуют профилактическое введение сурфактанта (до развития признаков РДС) [7] или раннее введение (в течение первых 2 часов жизни) [7]. Именно эта стратегия респираторной терапии позволяет значительно улучшить выживаемость при ИВЛ, а также снизить случаи развития бронхолегочной дисплазии [5,6,7,8]. Так, во Франции сравнительный анализ результатов выхаживания недоношенных детей после широкого внедрения сурфактантной терапии в 2003-2005 гг. продемонстрировал следующие результаты: помимо снижения летальности недоношенных новорожденных отмечено снижение частоты развития заболевания (9% против 19% в 1997 г.) [4]. На современном этапе усилия направлены на предупреждение развития БЛД у маловесных младенцев, так как эти пациенты имеют самый высокий риск ее формирования. Однако работы, посвященные этой тематике, в России представлены единичными публикациями, поэтому проблема сохраняет свою актуальность и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценить влияние препаратов сурфактанта на особенности формирования и течения БЛД у недоношенных детей.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 134 историй болезни недоношенных новорожденных с БЛД, находившихся на лечении в педиатрическом стационаре МУЗ КРД №1 и ОДКБ г. Омска. В процессе исследования сформировались две группы. В первую группу были включены 97 недоношенных детей, находившихся в стационаре за период с 2005 по 2008 гг., когда применение препаратов сурфактанта в городе Омске не использовалось. Во вторую группу вошли 37 детей (2008-2010 гг.), которым вводили курсурф. Было проведено изучение данных материнского анамнеза, состояния ребенка после рождения и особенностей течения неонатального периода: оценки по шкале Апгар, наличия симптомов дыхательной недостаточности. Также оценивали объем реанимационной помощи, полученной на этапе родильного зала, назначение препаратов сурфактанта, время перевода на ИВЛ, ее параметры (фракция кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси — FiO_2 %, пиковое давление вдоха — P_{ip} , см водст.) и продолжительность. Диагноз БЛД ставили по международным критериям Jobe и Bancalargy при наличии в возрасте 28 суток жизни потребности в дополнительной оксигенотерапии. Степень тяжести заболевания в возрасте 36 недель постконцептуального возраста (у детей со сроком гестации менее 32 недель) либо в 56 дней жизни (у детей со сроком гестации 32 недели и более). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica v.8» с применением основных методов описательной статистики и непараметрических методов (сравнение двух групп переменных методами Фишера, Манна-Уитни).

Результаты исследования

В первой группе проанализировано 97 историй болезни недоношенных детей. Преобладали мальчики — 55 (56,7%), девочек было 42 (43,2%). Известно, что мужской пол является одним из факторов развития бронхолегочной дисплазии. Гестационный возраст детей составил, в среднем, 29,4 ± 1,8 недель с колебаниями от 26 до 36 недель, масса тела

Павлинова Елена Борисовна — к.м.н., доц. каф. педиатрии последипломного образования, ОмГМА; e-mail: 123elena@mail.ru.

Веркашинская Ольга Владимировна — очный аспирант каф. педиатрии последипломного образования ОмГМА; e-mail: olga_verk@mail.ru.

Кривцова Людмила Алексеевна — г.м.н., проф., зав. каф. педиатрии последипломного образования ОмГМА; e-mail: rector@omsk-osma.ru.

при рождении – $1371,2 \pm 312,9$ граммов. По массе тела дети распределились следующим образом: до 1000,0 граммов – 23 чел. (23,7%), от 1000,0 до 1500,0 граммов – 48 чел. (49,5%), от 1500,0 до 2000,0 граммов – 18 недоношенных (18,6%), 2000,0 граммов и более – 8 чел. (8,2%). Во второй группе проанализировано 37 недоношенных, из них преобладали мальчики – 25 (67,6%), девочек было 12 (32,4%). Гестационный возраст детей составил, в среднем, $28,7 \pm 1,5$ недель с колебаниями от 26 до 33 недель, масса тела при рождении – $1245,9 \pm 246,9$ граммов. По массе тела при рождении дети распределились следующим образом: экстремально низкую массу тела (менее 1000 граммов) имели 11 человек (29,7%), очень низкую массу тела (1000-1500 граммов) – 18 человек (48,6%), низкую массу тела (более 1500 граммов) – 8 человек (21,6%). Таким образом, недоношенные дети первой и второй группы не отличались по сроку гестации и массе тела при рождении, отличия статистически не значимые ($p=0,17$ и $p=0,14$ соответственно), в обеих группах преобладали мальчики (55 и 25), по полу статистически значимых отличий между группами не выявлено.

В соматическом анамнезе матерей обеих групп недоношенных детей преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит), железодефицитная анемия легкой и среднетяжелой степени (табл. 1).

Гинекологический анамнез был отягощен у беременных обеих групп (табл. 2). Однако у матерей 2 группы такие заболевания репродуктивных органов как аднексит и эндометрит встречались статистически значимо чаще ($p = 0,02$).

Таблица 1

Структура соматических заболеваний у матерей недоношенных детей обследованных групп

Соматическая патология беременных	1 группа (n=97)		2 группа (n=37)		P*
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания желудочно-кишечного тракта	23	29,7	11	29,7	0,3
Железодефицитная анемия	20	20,6	8	21,6	0,54
Эндокринные заболевания	15	15,5	7	18,9	0,4
Сердечно-сосудистые заболевания	16	16,5	5	13,5	0,45

Примечание: * сравнение двух групп точным критерием Фишера.

Таблица 2

Сравнительная характеристика гинекологической патологии у матерей обследованных групп

Гинекологические заболевания	1 группа (n=97)		2 группа (n=37)		P*
	Абс.	%	Абс.	%	
Эрозия шейки матки	32	33,0	15	40,5	0,27
Кольпит/вагинит	17	17,5	7	18,9	0,52
Аднексит/эндометрит	8	8,2	9	24,3**	0,02
Опухоли и пороки развития (миома матки, киста яичника)	6	6,2	7	18,9	0,33
Невынашивание	13	13,4	10	27,0	0,57

Примечание: *сравнение двух групп точным критерием Фишера.

**различия статистически значимы.

Настоящая беременность протекала с осложнениями у всех матерей: на фоне гестоза, угрозы прерывания, плацентарной недостаточности и нарушения плодово-плацентарного кровотока различной степени. Из острых заболеваний чаще всего отмечались респираторные вирусные инфекции (24,7% и 37,8% соответственно), но статистически значимых различий между группами выявлено не было. Таким образом, отягощенный соматический и, в большей степени, гинекологический анамнез матерей способствовал неблагоприятному течению беременности, досрочному ее прерыванию и рождению недоношенного ребенка.

Состояние при рождении у всех детей оценено как тяжелое или очень тяжелое, тяжесть состояния была обусловлена наличием дыхательной недостаточности II-III степени и неврологической симптоматикой (синдром угнетения ЦНС) на фоне недоношенности. У всех недоношенных отмечалась асфиксия в родах. Расстройства дыхания в неонатальном периоде, потребовавшие искусственную вентиляцию лёгких, были обусловлены РДС.

Отдельного внимания заслуживает анализ параметров искусственной вентиляции легких недоношенных детей, как основного повреждающего фактора, действующего на незрелые легкие. Параметры вентиляции у 50 (51,5 %) детей первой группы были «жесткими»: концентрация кислорода в кислородо-воздушной смеси (FiO_2) превышала 45%, инспираторное давление (P_{ip}) более 26 см вод. ст. На малоинвазивных параметрах вентиляции ($FiO_2 < 0,35$; $P_{ip} < 22$ см H₂O) находилось 22 (22,7%) ребёнка. Во второй группе всем детям в первые часы после рождения вводился сурфактант (препарат Куросурф, фирма «Chiesi farmaceutici S.p.A.»). Сурфактант вводился эндотрахеально в дозе 120-240 мг. Параметры вентиляции у большей части пациентов 2 группы были малоинвазивными ($FiO_2 < 0,35$; $P_{ip} < 22$ см H₂O) и лишь у 7 (18,9%) недоношенных регистрировались более «жесткие» параметры вентиляции ($FiO_2 \geq 45\%$, $P_{ip} \geq 26$ см вод.ст.). Полученные данные имеют статистически значимые отличия ($p=0,02$ и $p=0,0001$ соответственно) при сравнении первой и второй групп на малоинвазивных и «жестких» параметрах ($p=0,02$ и $p=0,0001$ соответственно) (табл. 3). Таким образом, можно отметить тенденцию к «смягчению» параметров вентиляции у недоношенных новорожденных в нашем регионе за период с 2008 по 2010 гг.

Продолжительность искусственной вентиляции лёгких, в анализируемых группах детей, была достаточно вариабельной. Медиана продолжительности вентиляции в первой группе составила 17 дней [8], во второй группе – 16 дней [10; 24]. При сравнении между группами статистически значимых отличий не выявлено ($p=0,81$). Следовательно, продолжительность ИВЛ не зависела от применения куросурфа.

У 49 детей (50,5%) 1 группы выявлена БЛД средней степени тяжести, у 26 детей (26,8%) – легкой степени, а 22 ребёнка (22,7%) имели патологические изменения в легких тяжелой степени. Во 2 группе у 21 ребенка (56,8%) диагностирована БЛД лёгкой степени, у 11 детей (29,7%) – средняя степень тяжести, и лишь у 5 детей (13,5%) – тяжёлая степень заболевания (табл. 4).

Таблица 3
**Параметры искусственной вентиляции лёгких
 у детей в обследуемых группах**

Параметры ИВЛ	1 группа (n=97)		2 группа (n=37)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
«мягкие» (FiO ₂ < 0,35; P _{ip} < 22 см H ₂ O)	22	22,7	19	51,4**	0,02
средние (FiO ₂ 0,35-0,45; P _{ip} 22-26 см H ₂ O)	25	25,8	12	32,4	0,29
«жесткие» (FiO ₂ ≥ 0,45; P _{ip} ≥ 26 см H ₂ O)	50	51,5**	6	16,2	0,0001

Примечание: *сравнение двух групп точным критерием Фишера.
 **различия статистически значимы.

Таблица 4
**Степень тяжести бронхолёгочной дисплазии
 у детей в обследуемых группах**

Степень тяжести БЛД	1 группа (n=97)		2 группа (n=37)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Лёгкая степень	26	26,8	21	56,8**	0,0013
Средняя степень	49	50,5**	11	29,7	0,023
Тяжёлая степень	22	22,7	5	13,5	0,17

Примечание: *сравнение двух групп точным критерием Фишера.
 **различия статистически значимы.

При сравнении степени тяжести бронхолёгочной дисплазии в исследуемых группах недоношенных детей получены статистически значимые отличия между лёгкой и средней степенью тяжести ($p = 0,0013$ и $p = 0,023$ соответственно). Таким образом, распределение детей с бронхолёгочной дисплазией показало, что в настоящее время большинство недоношенных имеют легкую степень поражения легочной ткани.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство матерей детей обеих групп имели отягощенный соматический и гинекологический анамнез, а также осложненное течение настоящей беременности, что способствовало рождению недоношенного ребенка. Таким образом, основным фактором риска формирования БЛД в обеих группах являлся малый гестационный возраст детей.

На современном этапе назначение препаратов сурфактанта недоношенным детям способствовало применению щадящих методов ИВЛ, что позволило улучшить прогноз заболевания. При сравнении значений FiO₂ и P_{ip} у пациентов исследуемых групп можно отметить тенденцию к «смягчению» параметров вентиляции у недоношенных новорожденных 2 группы. Так, количество детей, у которых использовали «мягкие» режимы ИВЛ во 2 группе составило 19 чел. (51,4%), что статистически значимо выше, чем в первой ($p = 0,02$).

Применение сурфактанта предотвратило формирование тяжелых форм БЛД. В структуре заболевания у детей 2 группы статистически значимо чаще преобладала легкая степень (56,8%), тогда как во 2 группе она диагностирована только у 26,8% пациентов.

INFLUENCE OF SURFACTANT ON BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN IMMATURE NEWBORNS

E.B. Pavlinova, O.V. Verkashinskaya, L.A. Krivtsova
 Omsk State Medical Academy

Abstract. The paper estimates influence of surfactant drugs on formation and course of bronchopulmonary dysplasia in immature newborns with sever breathing disturbances requiring artificial lung ventilation. Application of curosurf allows us to use sparing method of artificial lung ventilation and prevent the development of severe forms of bronchopulmonary dysplasia in early neonatal period in immature children with different gestation stage.

Key words: immature newborns, bronchopulmonary dysplasia, surfactant, artificial lung ventilation.

Литература

1. Байбарина Е.Н. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении / Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина // *Вопр. практ. педиатрии.* — 2006. — № 4. — С. 96-101.
2. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н.Н. Володин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 448 с.
3. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии / М.В. Фомичев. — Екатеринбург: Урал. кн. изд-во, 2002. — 150 с.
4. Regionalization of perinatal care helps to reduce neonatal mortality and morbidity in very preterm infants and requires updated information for caregivers / B. Veit-Sauca [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 2008. — Vol. 15, № 6. — P. 1042-1048.
5. Soll R.F. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants: Cochrane review / R.F. Soll, C.J. Morley // *The Cochrane Library.* — 2002. — Vol. 1. — CD000510.
6. Soll R.F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants: Cochrane review / R.F. Soll // *The Cochrane Library.* — 2000. — Vol. 2. — CD000511.
7. Stevens T.P. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS: Cochrane review / T.P. Stevens [et al.] // *The Cochrane Library.* — 2007. — Vol. 17, № 4. — CD003063.
8. Yost C.C. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome: Cochrane review / C.C. Yost, R.F. Soll // *The Cochrane Library.* — 2000. — Vol. 2. — CD001456.