

# Приложение на сърфактант при недоносени деца с респираторен дистрес

Отделение за новородени деца – Стара Загора, 2006–2008 г.

Д-р Христо Мумджиев, г-р Мариана Чолакова, г-р Антония Добрева, г-р Невена Стоянова, г-р Чавгар Вангелов  
Отделение за новородени деца, МБАЛ „Проф. Ст. Киркович“ АД, Стара Загора

Приложението на екзогенен сърфактант за лечение на хиалинно-мембранна болест при недоносени деца има 20-годишна история. Установен е ефектът от лечението със сърфактант върху преживяемостта и заболяемостта, изпробвани са различни по състава си препарати и лечебни схеми. С помощта на многоцентрови проучвания (Wilkinson A, 1992; Robertson B, 1991) са изработени консенсусни позиции по повечето въпроси, касаещи практическото приложение на медикамента. Понастоящем продължава разработката на нови препарати (Sinha S, 2008), уточняват се схемите на лечение, както при хиалинно-мембранна болест, така и при други белодробни заболявания в неонаталния период (Greenough A 2000).

У нас клиничното приложение на екзогенен сърфактант започна в началото на 90-те години в клиниките по неонатология към СБАЛАГ „Майчин дом“ и СБАЛДБ с приложението на синтетичния препарат Exosurf, последван скоро след това от приложение на естествения препарат Curosurf (Яръкова, 1998). До момента той е най-използваният препарат. Осигуряването на скъпоструващия медикамент по реда на Наредба № 34 (за лекарствата, заплащани от държавния бюджет) и отделянето на сърфактант-терапията при новородени деца в отделни клинични пътеки осигури рутинното му приложение във всички големи неонатологични звена. В Отделението за новородени деца (ОНД) към МБАЛ „Проф. Ст. Киркович“, гр. Стара Загора, сърфактант се прилага в ограничени количества от средата на 90-те години. Рутинното му приложение започна през 2005 г. с включването на ОНД в списъка на звената, ползващи препарата по реда на Наредба № 34.

## Цел

Да се проучи ефекта от приложението на сърфактант при новородени деца с хиалинно-мембранна болест в ОНД – Стара Загора.

## Задачи

- Да се проучи характеристиката на контингента лекувани със сърфактант деца.
- Да се анализира преживяемостта и развитието на белодробни и извънбелодробни усложнения сред обследваните деца.

## Материал

Проведено е ретроспективно проучване на недоносени деца с хиалинно-мембранна болест (ХМБ). Работната група обхваща всички 50 обдишвани недоносени деца с ХМБ, на които е приложен сърфактант, родени в тригодишния период януари 2006 г. – октомври 2008 г. Контролната група обхваща 50 обдишвани по повод ХМБ новородени деца в периода 1996–1999 г., на които не е прилаган сърфактант. В проучването не са включени децата, чието обдишване е продължило по малко от 6 часа и тези с несъвместими с живота малформации. Диагнозата „Хиалинно-мембранна болест“ е поставяна при изпълнение на четири стандартни критерия:

- гестационна възраст <36 гестационни седмици;
- наличие на симптоми на респираторен дистрес: тираж, експираторно стеноз, ноздрено дишане, торакоабдоминален асинхронизъм;
- начало на симптомите на дихателна недостатъчност в първите 4 часа и наличието им след 4 час от живота;
- характерна рентгенографска находка, съответстваща на един от четирите стадия на ХМБ.

Единиците за статистическо наблюдение в работната и контролната групи се оценяват по основните показатели: телесна маса, гестационна възраст и пол.

За провеждане на статистическия анализ децата се подразделят според телесната маса на пет

групи както следва: 1 група <1000 g; 2 група 1000–1249 g; 3 група 1250–1499 g; 4 група 1500–1749 g; 5 група 1750–1999 g.; 6 група  $\geq 2000$  g.

По гестационна възраст групите са следните: 1 група <28 г. с.; 2 група 28–29 г. с.; 3 група 30–31 г. с.; 4 група 32–33 г. с.; 5 група 34–35 г. с.; 6 група  $\geq 36$  г. с.

За всяко дете допълнително се установяват:

- място на раждане – гали детето е родено в Родилно отделение гр. Стара Загора или е транспортирано в ОНД след раждането от друго родилно отделение;

- изход от заболяването: преживели и екзитирани;

- продължителност на апаратната вентилация в часове;

- наличие на белодробни усложнения в хода на заболяването: пневмоторакс, бронхопулмонална диспразия (БПД), белодробна хеморагия, необходимост от реинтубация;

- развитие на извънбелодробни усложнения: мозъчен кръвоизлив, погрозден на интравентрикулна хеморагия 1–2 степен и 3–4 степен; наличие на хипербилирубинемия, наложила обменно кръвопреливане;

- децата от работната група са погроздени съобразно часа на приложение на сърфактанта след раждането както следва: 1 група – до 1 час; 2 група – 1–3 часа; 3 група над 3 часа.

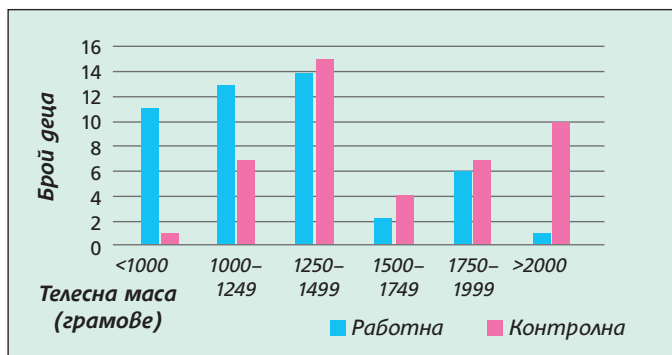
## Методи

Основният информационен източник е „История на новороденото“. Допълнително са ползвани „История на раждането“ и „Епикриза на новородено дете“, ако раждането не е извършено в РО Ст. Загора. Използвани са и други източници, свързани непосредствено с лечението на децата.

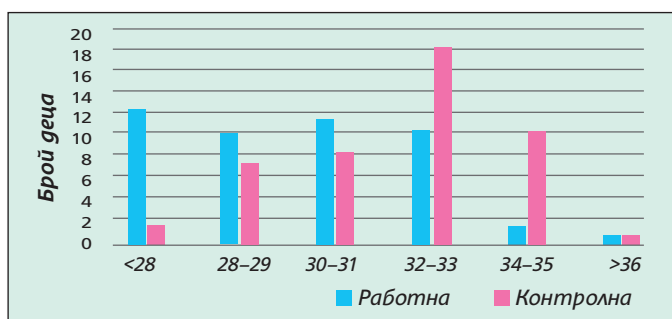
За периода 2006–2008 г. в ОНД са използвани два вида екзогенен сърфактант. През 2006 г. – основно Surfacta®, а през 2007–2008 г. – Curosurf®. Обдишването на новородените деца се провежда на апарати Babylog 8000 и Babylog 8000+ (Drager).

Показател	Работна група	Контролна група
Обследвани деца (брой)	50	50
Телесна маса (g)	1289,60±369	1621,60±403
Гестационна възраст (гест. седмици)	29,48±2,52	31,70±2,36
Пол		
мъжки	25 (50%)	30 (60%)
женски	25 (50%)	20 (40%)
Място на раждане		
Стара Загора	36 (72%)	25 (50%)
Други родилни отделения	14 (28%)	25 (50%)

Табл. 1. Обща характеристика на децата от работната и от контролната група



Фиг. 1. Разпределение на децата от работната и от контролната група по телесна маса



Фиг. 2. Разпределение на децата от работната и от контролната група по гестационна възраст

Основният режим на обдишване е синхронизираната интермитентна мандаторна вентилация, провеждана съобразно възприет и дългогодишно ползван в отделението протокол.

Статистическата обработка на данните беше извършена с помощта на статистическата програма SPSS for Windows (Release 8.0.0. Copyright SPSS Inc. 1989–1997), използвайки табличния метод, вариационния (сравняване на средни величини) и корелационния анализи (параметричен метод на Pearson).

## Резултати

**Характеристика на проучвания контингент** (табл. 1)

Телесната маса на децата от работната група е в диапазона 600–2100 g, а на контролната група 980–2550 g. Прави впечатление, че средната телесна маса и гестационна възраст на децата от работната група са по-ниски от тези на контролната. Така например броят на децата под 1250 g е 2,5 пъти по-голям от този в контролната група (25 срещу 10 деца). Това може да се обясни с тенденцията в последните години да се отглеждат и пълноценно да се лекуват все по-недоносени деца. Естествено в тези условия да се подберат сходни по основните си параметри работна и контролна група е крайно затруднително.

Разпределението на децата по тегловни групи и гестационна възраст е показано на фигури 1 и 2.

Разпределението на децата по пол е равномерно в работната група, докато в контролната

група преобладават момчетата. В контролната група съотношението деца, родени на място, и преведени от други родилни отделения е 50:50, докато в работната група преобладават децата родени в РО Ст. Загора. Сърфактантът е по-ефективен, ако е приложен по-рано след раждането и понякога сме се въздържали от приложение на препарата, ако детето постъпва повече от 6 часа след раждането.

### Изход от заболяването и развитие на извънбелогробни усложнения

На табл. 2 са отразени данните за преживяемостта и развитието на мозъчна хеморагия и хипербилирубинемия сред двете групи обследвани деца

Установява се еднакъв процент преживяемост в работната и в контролната група – по 74% от децата преживяват до изписването от неонатологичното отделение. Когато се разгледа преживяемостта в проценти по тегловни групи се установява, че под 1250 г няма съществена разлика в преживяемостта. Разгледани като брой преживели деца обаче, в работната група са преживели 14 деца от общо 24 под 1250 г, докато в контролната те са доста по-малък абсолютен брой – 6 от 10 (фиг 3 и 4). Особено значима е разликата в преживяемостта на децата от най-многобройната тегловна група – 1250–1499 г. Тя е 85,7% в работната група срещу 56,3% в контролната.

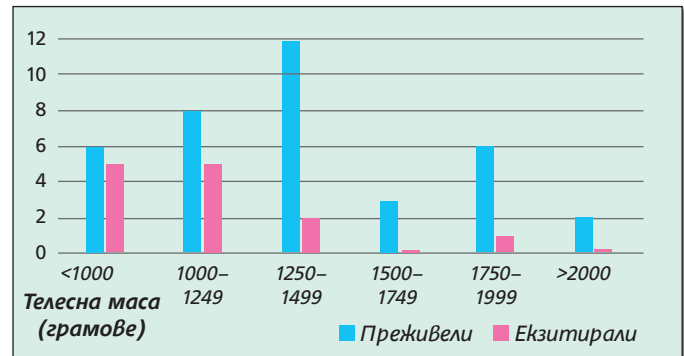
Сред децата от работната група се установява незначимо по-висока честота на мозъчните хеморагии, вкл. на тежките мозъчни кръвоизливи 3 и 4 степен. Сред децата от работната група честотата на тежък иктер, наложил обменно кръвопреливане

Показател	Работна група	Контролна група
<b>Изход</b>		
Преживели деца	37 (74%)	37 (74%)
Екзитирани деца	13 (26%)	13 (26%)
<b>Мозъчна хеморагия без хеморагия при преживелите деца</b>		
1–2 степен	21 (57%)	18 (48%)
3–4 степен	11 (30%)	13 (35%)
Иктер, наложил обменно кръвопреливане	5 (13%)	6 (17%)
Иктер, наложил обменно кръвопреливане	41 (82%)	33 (66%)
	9 (18%)	17 (34%)

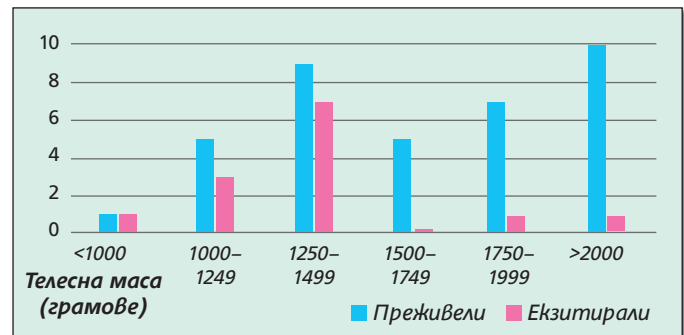
Табл. 2. Преживяемост и честота на извънбелогробните усложнения

Група	Продължителност на обдишването в часове			
	минимална	максимална	средна	ст. откл
Работна	10	456	95,97	77,78
Контролна	23	384	99,54	67,80

Табл. 3. Продължителност на апаратната вентилация в работната и контролната група



Фиг. 3. Преживяемост в работната група



Фиг. 3. Преживяемост в контролната група

ливане, е по-ниска в сравнение с контролната.

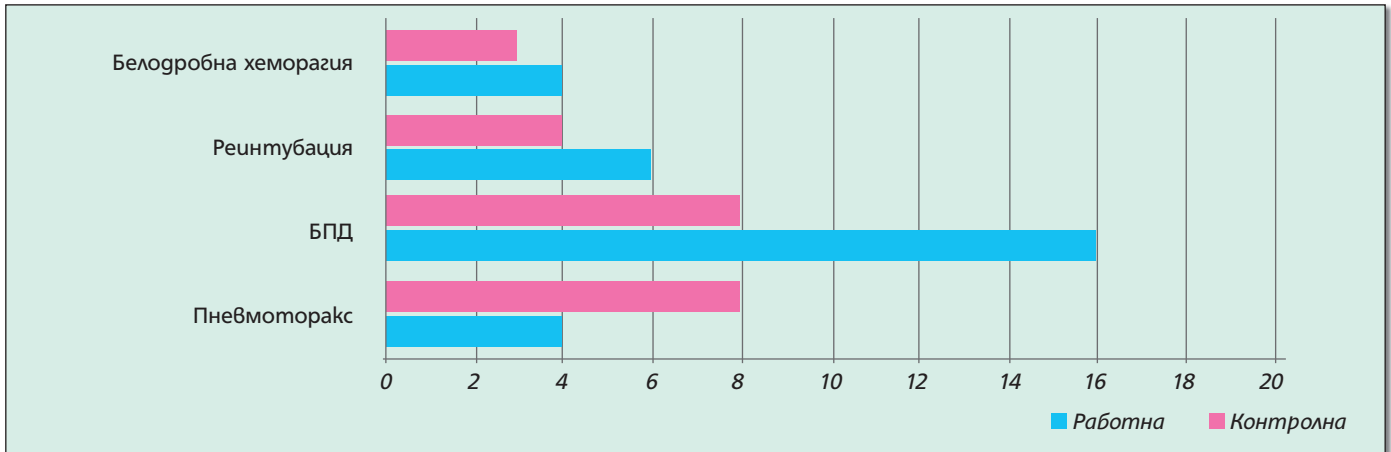
При проучването на честотата на белогробните усложнения сред обследваните деца се установяват единични случаи на белогробна хеморагия и реинтубация и в двете групи. Разлика има в честотата на пневмоторакса, който е по-чест в контролната група (4 срещу 2 деца) и особено на бронхопулмоналната дисплазия, която е два пъти по-честа в работната група. Това е обяснимо, тъй като БПД е характерна за децата с екстремно ниска телесна маса, които са повече в работната група. Налице е статистически значима обратна корелационна зависимост между телесната маса и развитието на белогробни усложнения (най-честото от които е БПД) ( $r = -0,37$ ;  $P = 0,01$ ).

Проучена е преживяемостта на обследваните деца в зависимост от мястото на раждане и необходимостта от постнатален транспорт. Установява се, че постнаталният транспорт не оказва влияние върху преживяемостта както сред всичките 100 обследвани деца, така при разпределението им в работната и в контролната група. При всички тя е в диапазона 70–75%.

### Продължителност на обдишването при преживелите деца

Установена е продължителността на обдишване при преживелите деца в работната и контролната група (табл. 3). И в двете групи средната продължителност на апаратната вентилация е около 4 геноноция.

Ако се проследи продължителността на обдишването при преживелите деца с телесна маса



Фиг. 5. Честота в проценти на белодробните усложнения сред децата от работната и от контролната група

между 1000 и 2000 г (в работната група 29 деца, а в контролната – 26), се установява по-кратко обдишване в работната група ( $79,41 \pm 48,15$ ) в сравнение с контролната ( $101,46 \pm 73,70$ ), но разликата не е статистически значима ( $P=0,29$ ). Когато се направи корелационен анализ между продължителността на обдишването и преживяемостта, се установи, че:

- в работната група преживелите деца са обдишвани по-кратко. Налице е значима положителна корелационна зависимост между смъртността и продължителността на обдишването ( $r=0,339$ ,  $P=0,016$ );

- в контролната група преживелите деца са обдишвани по-дълго. Зависимостта между смъртността и продължителността на обдишването е отрицателна и значима ( $r=-0,412$ ,  $P=0,003$ ).

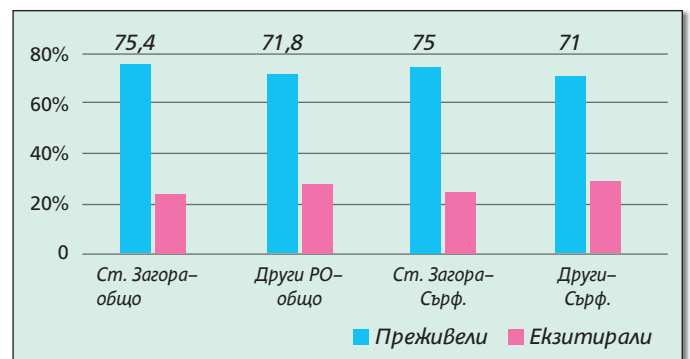
#### Време на приложение на сурфактанта при децата от работната група

Установено е времето на приложение на сурфактант (в часове след раждането) при децата от работната група. Обследвани са всичките 50 деца. При 10% от тях той е приложен в течение на първия час след раждането. При 20% – в периода до третия час, а в 70% от случаите след третия час, като в това число са всички новородени деца, преведени отвън. При изследване на преживяемостта в зависимост от времето за приложение на сурфактанта се установява, че всички деца, при които той е приложен до 1 час, са преживели. При приложение след първия час екзитират около 30% от децата.

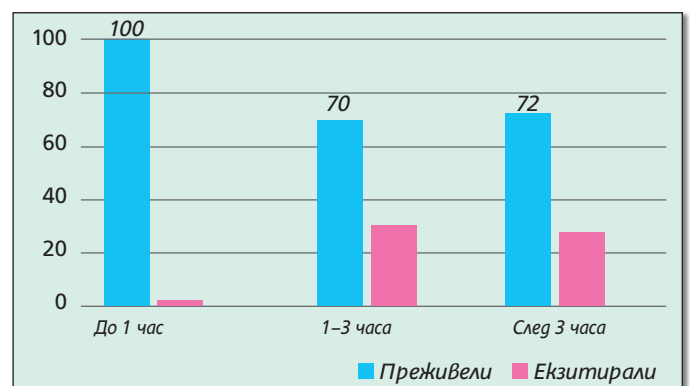
#### Обсъждане

При изработване дизайна на проучването срещнахме трудности при подбор на сходни по основни характеристики (тегло и гестационна възраст) работна и контролна група. За последните 4 години на практика сурфактант се прилага на всич-

ки деца, на които е показан. Наложил се да търсим контролна група сред обдишвани деца от предни години, но се сблъскахме с факта, че в контингентта отпреди 10 години почти липсват обдишвани деца под 1000 г. Продължихме проучването с разбирането, че изучаването на работната и на контролната група показва не само ефекта от приложението на сурфактант, но и разликите в практиката на отглеждане на децата с екстремно ниска телесна маса като цяло. Ако се елиминират децата под 1000 г (което сближава значително средната телесна маса на двете групи), преживяемостта в работната група е по-добра – 81,6% срещу 75% в



Фиг. 6. Преживяемост в зависимост от постнаталния транспорт



Фиг. 7. Преживяемост в зависимост от времето на приложение на сурфактанта

контролната група, но разликата не е статистически значима. Сходна преживяемост – 85%, сочи Robertson в проучване от 1991 г. в кохорта деца със средна телесна маса 1246 g (Robertson B, 1991). Преживяемостта в контингентта обследвани деца в многоцентровото европейско проучване на сърфактант терапията – „OSIRIS“, отчетено през 1992 г. (Wilkinson A, 1992), е 84%. Следва да се има предвид, че средната телесна маса на обхванатите в OSIRIS деца е 1121 g.

Честотата на тежките мозъчни хеморагии в нашето проучване е 13% в работната и 17% в контролната група. Липсва статистически значима разлика. Stenson при обследване на сходна група деца със средна телесна маса 1426 g показва 6% честота на мозъчните хеморагии 3 и 4 ст. (Stenson B, 1998). При сравнително проучване на два вида сърфактант – Lucinactant и Curosurf, проведено през 2005 г., се публикува честота на тежките хеморагии – съответно 14,3% за Lucinactant и 16,9% за Curosurf (Sinha S, 2005). Средната телесна маса на обследваните в последното проучване деца е по-ниска от нашата – 930 g. Настоящото проучване, както и друго, проведено у нас, (Слънчева, 2006), подтвърждава факта, че тежките мозъчни хеморагии са по-чести при най-недоносените деца.

Същият автор показва честота на БПД от 33-37% сред обследваните деца. Нашата честота е 16% в работната и 8% в контролната група. Известно е, че отглеждането на все по-недоносени деца повишава честотата на БПД. Това се наблюдава и в нашето проучване. Честотата на пневмотораксите и белодробните хеморагии в нашето проучване е ниска – до 4%. Подробни са данните и на групи автори (Rosen 1993, Stenson 1998).

От интерес е времето за приложение на сърфактанта след раждането. В нашето проучване се установява, че в малката група (5 деца) с приложен сърфактант под 1 час няма летален изход. В групите 1–3 часа и след 3 часа преживяемостта е около 70%. В повечето чужди проучвания сърфактантът се прилага до 1 час – профилактично или до 2 часа – лечебно. В нашето проучване се наблюдава забавено приложение на медикамента, което явно намалява ефективността му. Причините за това до известна степен са организационни – транспорт на деца от други родилни отделения, недостиг на медикамента. Причина за забавянето на приложението на сърфактанта е и началното указание за провеждане на предварителни параклинични изследвания – рентгенография, трансфонтанелна ехография, КАС и др. Понастоящем тази практика и у нас се ревизира (Яръкова, 2007 г.) с цел препаратът да се прилага възможно по-рано.

Продължителността на обдишването в нашето проучване е средно 4 генонощия, без ста-

тистически значима разлика между работната и контролната група. Находката, че в работната група преживелите деца са обдишвани по-кратко, и обратната корелация в контролната група може да се обясни с приложението на сърфактант в работната група.

### Изводи

- Приложението на екзогенен сърфактант за лечение на ХМБ е рутинна практика в ОНД – Стара Загора през последните години. Подобрена е преживяемостта сред децата с екстремно ниска телесна маса.
- Налице е по-висока честота на бронхопулмоналната дисплазия сред децата от работната група.
- Приложението на сърфактант не води до повишение на честотата на белодробната хеморагия, пневмоторакса и тежките мозъчни хеморагии.
- Положителните резултати от сърфактант терапията се усилват при по-ранното му приложение.

### Литература

1. Яръкова Н. Ефект на лечението със сърфактант върху кислородотерапията на недоносени деца с хиалиномембранна болест. *Акушерство и гинекология* 1998; 37(1); 3–5
2. Яръкова Н, А. Николов, Б. Слънчева и съавт. Ефект от сърфактант терапията при деца с екстремно ниска телесна маса в зависимост от метода на родоразрешение. *Акушерство и гинекология* 2007; 46(3); 31–5
3. Слънчева Б, Л. Вакрилова, З. Емилова и съавт. Профилактика на мозъчните хеморагии при деца с ниска и екстремно ниска телесна маса, лекувани със сърфактант. *Акушерство и гинекология* 2006; 45(3); 34–8
4. Яръкова Н. Л. Вакрилова, Б. Слънчева и съавт. Приложение на екзогенен сърфактант при недоносени деца с много ниска телесна маса с респираторен дистрес. *Акушерство и гинекология* 1999; 38(1); 23–6
5. Robertson B, Cursted T, Noack G et al. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group. *Eur J Pediatr* 1991; 150:433–439
6. Wilkinson A, Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant – the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group. *The LANCET*, Dec 5th 1992; 1363–1369
7. Horbar J, Carpenter J, Buzas J et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks gestation: Is routine practice evidence based *Pediatrics* Vol.113 ( 6 June 2004; 1593–1602
8. Sinha S, Lacaze-Masmonteil T, Soler V et al. A multicenter randomized controlled trial of Lucinactant versus Poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* Vol 115 (4) April 2005; 1030–1038
9. Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2000; 159:635–640
10. Stenson B, Glover R, Wilkie R. et al. Randomized controlled trial of respiratory system compliance measurements in mechanically ventilated neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78:F15-F19
11. Rosen W, Mammel M, Fisher G et al. The effects of bedside pulmonary mechanics testing during infant mechanical ventilation: a retrospective analysis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:147–52