АВТОРСКИ СТАТИИ

ДОЗОЗАВИСИМ ЕФЕКТ НА ЕКЗОГЕННИЯ СЪРФАКТАНТ, ИЗПОЛЗВАН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНИТЕ ПНЕВМОНИИ ПРИ ДОНОСЕНИ НОВОРОДЕНИ

М. Кръстева

Неонатологично отделение, Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF EXOGENOUS SURFACTANT USED IN THE TREATMENT OF FULL-TERM NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

M. Krasteva

Neonatology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, UMHAT "Sv. Georgi" – Plovdiv

Резюме: Целта на представеното изследване е да се установи дозозависимият ефект на екзогенният сърфактант, прилаган в комплексното лечение на доносени новородени с вродена пневмония. Изследвани са 24 доносени с вродена пневмония, разделени в две групи в зависимост от инсуфлираната доза екзогенен сърфактант по време на конвенционалната вентилация, съответно 100 mg/kg – I група, и 200 mg/kg – II група. Получените резултати показват, че е необходимо прилагане на сърфактант през първите 6 часа след раждането при 53.8%, а за втора група – при 63.6% от новородените. Дозата 200 mg/kg значимо по-добре повлиява кислородната сатурация след инсуфлацията, редуцира нуждата от повторяемост на медикамента и скъсява продължителността на кислородолечението, но не влияе върху времето на апаратна вентилация, болничния престой и изхода за детето. От направеното проучване се налагат изводите, че по-високата концентрация на сърфактант, използван за лечение на вродените пневмонии на доносените, значимо подобрява белодробната оксигенация и скъсява кислородната суплементация.

Ключови думи: екзогенен сърфактант, доносени новородени, вродена пневмония

Summary: The aim of the present study was to establish the dose-dependent effect of exogenous surfactant applied as part of the complex treatment of full-term newborns with congenital pneumonia. Twenty-four term newborns with congenital pneumonia have been studied and have been divided into two groups according to the dose of exogenous surfactant insufflation at the time of conventional ventilation, 100 mg/kg – first group and 200 mg/kg – second group, respectively. The need for surfactant administration in the first 6 hours after birth was observed in 53.8% of the newborns in the first group and in 63.6% for the second group. A dose of 200 mg/kg exogenous surfactant significantly improves oxygen saturation after insufflation, reduces the need for a second dose of the drug and shortens the duration of treatment with oxygen, but does not affect the duration of mechanical ventilation, hospital stay and the outcome of the child. Higher concentration of the surfactant used in the treatment of term newborns with congenital pneumonia significantly improves pulmonary oxygenation and reduces the need for oxygen supplementation.

Key words: exogenous surfactant, full-term newborns, congenital pneumonia

Нарастването на заболяемостта на доносените новородени вследствие на майчино-фетални инфекции е отчетливо през последните години. Изявата на дихателна недостатъчност в първите 24 часа от постналния им живот не рядко се дължи на вродена пневмония. Комплексното ù лечение в случаите на тежък респираторен дистрес, неповлияващ се от провежданата конвенционална вентилация, включва и инсуфлацията на екзогенен сърфактант, която се явява животоспасяваща [9]. Това се дължи на факта, че приложеният сърфактант преодолява вторичния му ендогенен дефицит,

обусловен от неговата инактивация и дисфункция вследствие на възпалителната белодробна увреда [5]. Проучванията на различни автори установяват намаляване на времето на вентилация в резултат на подобрена вентилаторна ефективност, увеличаване на оксигенацията, редуциране на болничния престой в интензивните отделения и съответно цената на лечението в случаите на съчетаване на апаратна вентилация и използване на сърфактант [7, 13]. Продължават изследванията за определяне на оптималния тип, дозовия режим и начина на апликирането му в зависимост от характера на белодробната патология в неонаталния период.

Целта на настоящото проучване е да се установи дозозависимият ефект на екзогенния сърфактант, прилаган в комплексното лечение на доносени новородени с вродена пневмония.

За изпълнение на целта в зависимост от инсуфлираната доза сърфактант са проследени характеристиката на новородените и промените в показателите, отразяващи ефекта от използването на медикамента.

Материал и методи

Проучването е проспективно и включва 24 доносени деца с вродена пневмония, изява на дихателна недостатъчност след раждането, налагаща интензивна терапия и конвенционална вентилация. За преодоляване на персистиращите отклонения в кислородната сатурация (хипоксемия), определена чрез изследване на смесена венозна кръв и транскутанно, е инсуфлиран сърфактант (Куросърф-флакони по 1.5 ml/120 mg) интратрахеално, по стандартна методика, в болус доза. Новородените са разделени в две групи съобразно използваната първоначална доза куросърф: I група – 13 деца, третирани със 100 mg/kg тегло, и II група – 11 деца – с 200 mg/kg тегло.

Поставянето на диагнозата вродена пневмония се базира на следните критерии:

1. Респираторен дистрес в първите 24 часа след раждането (оценка по Силверман под 6).
2. Физикални белодробни промени.
3. Позитивен рентгенографски образ за инфилтративни изменения (едностранно или двустранно).
4. Микробиологични изолати от трахеален аспират, хемокултура, кожно-лигавични проби при новородените.
5. Хематологични изследвания (левкоцитоза над 25 000 x 10^9 или левкопения под 5000, олевяване, тромбоцитопения под 100 000 x 10^9, увеличен С-реактивен протеин (СРП) над 10 mg/l в първо денонощие, фебрилитет.
6. Отклонения в кръвните газове (хипоксия, хиперкапния).

Проучена е характеристиката на новородените в съответните групи: пол, тегло, гестационна възраст, Апгар-скор, микробиологични, хематологични и биохимични изследвания.

Преценката на ефекта от лечението след инсуфлацията е въз основа на съпоставянето на следните показатели в двете групи: време на инсуфлиране на сърфактант след раждането, промени в транскутанната сатурация преди и след апликацията, необходимост от повторяемост на дозите, продължителност на конвенционалната вентилация и последващата кислородотерапия, честота на усложнения в хода на вентилацията (пневмоторакс), престой в интензивното отделение и изход за детето.

Данните са обработени чрез репрезентативен, вариационен, сравнителен анализ при ниво на значимост $p < 0.05$ и представени графично.

Резултати

Сравняването на новородените в двете групи показа, че заболелите с вродена пневмония са предимно от мъжки пол (табл. 1) .

Не се установиха разлики в рожденното тегло, но децата от втора група са със статистически значима по-ниска гестационна

възраст (p < 0.001). И в двете групи по-голяма част са родени по вагинален път. Независимо че честотата на оперативното родоразрешение е по-висока във втора група, тук делът на доносените с Апгар скор на 5-ата min ≤ 6 е по-висок.

Микробиологичните изследвания на трахеален аспират и хемокултура на доносените от първа група, проведени непосредствено след поставянето им на апаратна вентилация останаха стерилни при по-голяма част от тях – 76.9% (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика на новородените

	Пол		*Тегло (g)*	*Гестационна възраст (седмици)**	*Механизъм на раждане*		*Apgar-score на 5 min ≤ 6*
	мъжки брой (%)	*женски брой (%)*	*x ± SD*	*x ± SD*	*нормален брой (%)*	*секцио брой (%)*	*брой (%)*
I гр. n = 13	10 (76,9)	3 (23,1)	3120 ± 425	40 ± 1	8 (61,5)	5 (38,5)	4 (30,8)
II гр. n = 11	9 (81,8)	2 (18,2)	2930 ± 360	38,5 ± 1,5	6 (54,5)	5 (45,5)	5 (45,5)

p < 0.001

Таблица 2. Показатели на новородените

	Трахеален аспират брой (%)		*Хемокултура брой (%)*		*CRP* mg/l x ± SD*	*Левкоцити $x10^9$ x ± SD*	*Неутрофили % x ± SD*	*Тромбоцити $x10^9$ x ± SD*
I гр. n = 13	стерилен	10 (76,9)	стерилна	12 (92,3)	17 ± 4,5	22,87 ± 7,4	72,5 ± 10,4	235 ± 56
	стрептококи	2 (15,9)	ентерококи	1 (7,7)				
	E. coli	1 (7,7)						
II гр. n = 11	стерилен	11 (100)	стерилна	11 (100)	36,8 ± 20,7	21,1 ± 10,2	74,6 ± 6,3	268 ± 43

*p < 0.001

Основните бактериални причинители, доказани в същите проби, са стрептококи група Б и E. coli. Позитивиране на хемокултура с ентерококи се установи само в един случай от тази група. Независимо от наличието на убедителни клинични и рентгенови данни за вродена пневмония при нито едно от новородените от втора група не се изолира микробна флора. От изследваните параклинични показатели единствено СРП е със статистически разлики в полза на втора група (p < 0.001).

При новородените с приложен Куросърф по 100 mg/kg медикаментът е инсуфлиран до 6-ия час при 7 деца (53.8%), от 6-12-ия час при 5 (38.5%) и само при 1 новородено в интервала 12-24-и час (табл. 3).

Доносените, получили сърфактант 200 mg/kg се разделят според времето на инсуфлиране, както следва: до 6-ия час – 7 (63.6%), от 6-ия до 12-ия час – 2 (18.2%). Две (18.2%) от децата са получили първа доза сърфактант след 24-ия час поради късно начало на интензивното лечение. Втора инсуфлация се е наложила при много по-голяма част от новородените, третирани с по-ниската доза сърфактант – 5 (38.5%) срещу 2 (18.2%).

И в двете групи кислородната сатурация след инсуфлацията е достоверно повишена

спрямо изходните стойности (p < 0.001). Сравняването на последните помежду им не показва различия, но значимо по-добро е повлияването на кислородното насищане след прилагането на медикамента при използване на по-висока доза (p < 0.02).

Проследяването на останалите показатели, свързани с ефекта от приложението на сърфактант, установи статистически по-кратка кислородотерапия след прекратяването на апаратната вентилация (p < 0.001) (табл. 4).

Таблица 3. Показатели на лечението

	Време на инсуфлация след раждането – брой (%)	*Брой апликации – брой (%)*	*O_2 сатурация*	
			Преди сърфактант x ± SD	*След сърфактант x ± SD*
I група n = 13	До 6-и час – 7 (53.8)	1 апл. – 8 (61.5)	72.7 ± 5.2[a]	89.3 ± 4.1[a, c]
	6-12-и час – 5 (38.5)	2 и повече апл. – 5 (38.5)		
	12-24-и час – 1 (7.7)			
II група n = 11	До 6-и час – 7 (63.6)	1 апл. – 9 (81.8)	69.5 ± 3.4[b]	93.8 ± 4.5[b, c]
	6-12-и час – 2 (18.2)	2 и повече апл. – 2 (18.2)		
	След 24 часа – 2 (18.2)			

a и b < 0.001, c < 0.02

Таблица 4. Показатели на лечението

	Усложнения (пневмоторакс) Брой (%)	*Време на апаратна вентилация x ± SD*	*Време на последващо O_2-лечение* x ± SD*	*Престой в интензивен сектор x ± SD*	*Изход от лечението – преживели брой (%)*
I група n = 13	1 (7.6)	6,2 ± 3,5	15,6 ± 3,4	14,3 ± 4,2	11 (84,6)
II група n = 11	3 (27.2)	5,3 ± 2,6	8,1 ± 2,8	13,2 ± 3,7	9 (82)

*p < 0.001

Времетраенето на апаратната вентилация, макар и с по-малка продължителност във втора група е без достоверни разлики (6.2 срещу 5.3 дни). Престоят в интензивно отделение и изходът от лечението не се различават съществено в изследваните групи. Наблюдаваните усложнения в хода на вентилацията (пневмоторакс) са с по-висока относителна честота при новородените, получили двукратно по-голяма доза сърфактант – 3 (27.2%) срещу 1 (7.6%).

ОБСЪЖДАНЕ

Ролята на сърфактанта в респираторната физиология и патофизиология на острите белодробни увреждания (РДС) е добре проучена при недоносените, при които прилагането му е рутинна практика [12]. Тя е ефективна и в случаи на пневмонии, меконium-аспирационен синдром, белодробни кръвоизливи, вродена диафрагмална херния [2, 4]. Релативната недостатъчност на ендогенния сърфактант при тези забо-

лявания е вторична, свързана с неговото инхибиране и дисфункция, поради биохимични и функционални нарушения в сърфактант-системата [2, 5, 12]. Изследвания показват при подобна патология по-малка ефективност на екзогенно внесения сърфактант, отколкото при РДС [4]. Предполага се, че влияние оказват множество фактори – вид на използвания сърфактант (натурален или синтетичен), недостатъчност на дозата, промени в метаболизма, лошо разпределение на медикамента в белия дроб или неспособността му да повлияе патофизиологичните белодробни промени [9, 12]. Не по-маловажно е и влиянието на съпътстващите заболявания, които могат да намалят ефекта от терапията [6].

Патофизиологичните промени в белия дроб при вродената неонатална пневмония се характеризират с ексцесивен инфламаторен отговор, свързан с миграцията на полиморфно нуклеарни левкоцити в белодробната тъкан, увреждане на тип 2 белодробни клетки и микробно инхибиране на освобождаването и функцията на повърхностно активния фактор на ниво водно-въздушна граница [11] (схема 1).

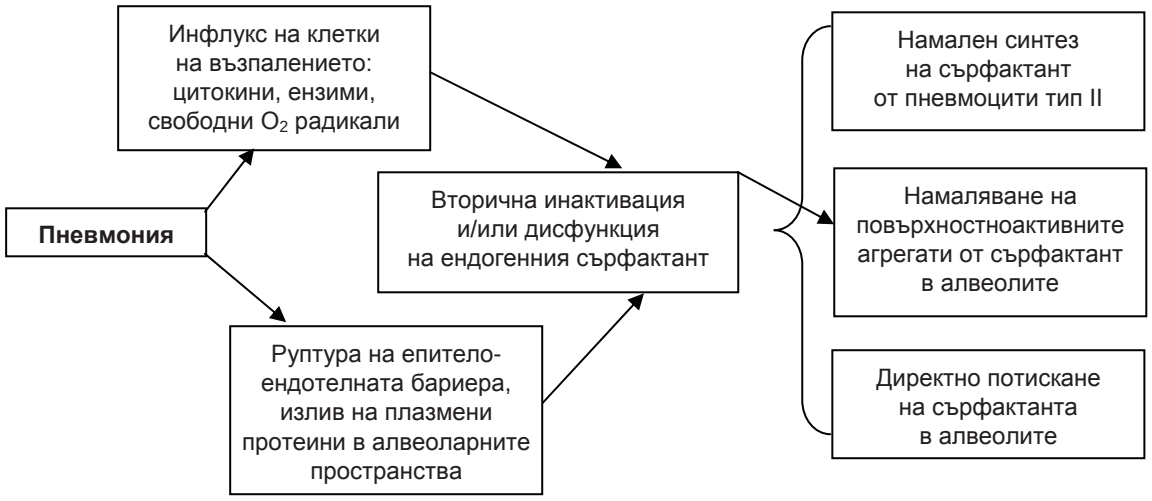


Схема 1. Метаболизъм на сърфактанта при новородено с пневмония

Дисфункцията на сърфактанта играе критична роля при пневмониите на родените в термин деца, при които е налице много по-ясно изразен катаболизъм, доказан чрез изследвания със стабилни изотопи, както и потискане на активността на сърфактант протеини А и В [1, 14].

Една трета от доносените с регистрирани тежки респираторни проблеми след раждането (независимо от първично зрелия бял дроб) са инфектирани със стрептококи група Б [3]. Експериментални модели върху мишки с ранна интраутеринна E. coli инфекция установяват не само индуцирано постнатално белодробно възпаление, но и потисната алвеоларизация, поради промени във васкуларния ендогенен растежен фактор [14].

Предполага се, че сърфактантът участва в антибактериалната защитна система на белия дроб, като намалява бактериалната пролиферация. Доказан е дозозависимият му бактерициден ефект при новородени със стрептококови пневмонии и бактериостатичен ефект спрямо подтиповете без полизахаридна капсула [8]. По-слабо е влиянието

му върху Staphylococcus aureus и E. coli, където повлияването е по-отчетливо при по-високи концентрации на медикамента. Несъмнено значение има и тежестта на белодробното заболяване, което до голяма степен определя и ефекта от лечението [3]. Резултатите от настоящото проучване са в подкрепа на подобна теза. Изследваните от нас новородени, получили по-висока терапевтична доза сърфактант, са с първоначално по-тежко състояние след раждането. При тях оперативното родоразрешение е по-често, както и изявата на постнатална асфиксия. Многократното нарастване на стойностите на СРП и необходимостта от ранно прилагане на екзогенен сърфактант на фона на конвенционалната вентилация са също свързани със степента на белодробна увреда и инфекциозен процес. Въпреки тях в тази група е налице значимо подобро повлияване на оксигенацията след инсуфлацията на куросърф и редуциране на необходимостта от повторяемостта му, което доказва по-добрия ефект на високата доза върху оксигенационните процеси в белия дроб. Липсата на статистически разлики по отношение на продължителността на апаратната вентилация вероятно все пак е обусловена и от тежестта на пневмонията. Според нас допълнителна роля имат и други фактори – по-ниската гестационна възраст и отложеното инсуфлиране на медикамента при част от доносените от втора група, поради късно начало на интензивното лечение и конвенционалната вентилация (след 24-ия час). Значимото съкращаване на нуждата от субституираща кислородотерапия след екстубацията, както и намаленото ù общо времетраене са в полза на подобро повлияване на пневмонията и възстановяване на белодробния обем при използването на доза 200 mg/kg. Повишената честота на усложнения по време на вентилацията (пневмоторакс) при апликирането на тази доза смятаме, че се дължи на изразените подлежащи промени в белодробния паренхим и нарушения комплайънс, резултат на инфекцията, тъй като независимо от екстраалвеоларните газови колекции болничният престой и изходът за новородените в двете групи не се различават. Последното косвено утвърждава позитивния ефект на максималната доза.

Европейският консенсус, актуализиран през 2010 г., определя основните насоки за лечение на неонатален респираторен дистрес при недоносени новородени. В частта му, касаеща приложението и дозирането на екзогенния сърфактант, е указано, че доза от 200 mg/kg има по-дълъг полуживот и подобър незабавен отговор [10]. Патофизиологичните механизми на белодробно засягане при прематурните и при доносените с вродена пневмония са различни, а това определя по-нисък отговор спрямо сърфактант терапията и по-бавно понижаване на кислородните нужди до 72-ия час при последните. Това е една от причините препоръчителните терапевтични дози за родените в термин да са с горепосочената концентрация [3, 7, 8]. Резултатите от нашето проучване подкрепят тази препоръка.

Изводи

1. Вродената пневмония е по-честа патология при доносените новородени от мъжки пол, при които тежестта на заболяването непосредствено след раждането и по време на интензивното лечение е по-изразена. Микробиологичното потвърждение на диагнозата не винаги е сигурно, докато повишаването на СРП през първото денонощие е постоянна находка.

2. В някои случаи на вродена пневмония независимо от провежданата конвенционална вентилация се налага инсуфлиране на екзогенен сърфактант, чието ранно приложение и по-висока първоначална доза – 200 mg/kg, подобряват значимо оксигенацията, редуцират необходимостта от повтарящо се апликиране на медикамента и съществено скъсяват постекстубационната и общата продължителност на кислородотерапията.

3. Въпреки повишената честота на усложнения след инсуфлирането на максимална доза сърфактант, времетраенето на апаратната вентилация, болничният престой и преживяемостта на доносените с вродена пневмония не се променят, което отразява положителната роля на по-високата концентрация повърхностно активен фактор, използван за повлияване на белодробните възпалителни промени.

Библиография

1. Carnielli, V. et al. Pulmonary surfactant kinetics of the newborn infants: novel insights from studies with stable isotopes. – J. Perinatol., **29**, 2009, Suppl. 2, 29-37.
2. Celix, I. H. et al. Surfactant therapy for maternal blood aspiration: an unusual cause of neonatal respiratory distress syndrome. – Indian. J. Pediatr., **79**, 2012, № 10, 1358-1359.
3. Dargaville, P. A. et B. Copnell. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies and outcome. – Pediatrics, **117**, 2006, № 5, 1712-1721.
4. Engle, W. A. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. – Pediatrics, **121**, 2008, № 2, 419-432.
5. Escaude, B. et al. Secondary surfactant deficiencies. – Arch. Pediatr., **11**, 2004, № 11, 1351-1359.
6. Gizzi, C. et al. Old and new uses of surfactant. – J. Matern. Fet. Neonat. Med., **23**, 2010, Suppl. 3, 41-44.
7. Grenouqh, A. Expanded use of surfactant replacement therapy. – Eur. J. Periatr., **159**, 2000, № 9, 635-640.
8. Herting, E. et al. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and Group B Streptococcal infection. – Pediatrics, **106**, 2000, № 5, 957-964.
9. Surmeli-Onay, O. et al. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond. – Turk. J. Pediatr., **54**, 2012, № 3, 239-246.
10. Sweet, D. G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update. – Neonatology, **97**, 2010, 402-417.
11. Von Bismark, P. et al. Selective NF-kappaB inhibition, but not dexamethasone, decreases acute lung injury in a newborn piglet airway inflammation model. – Pulm. Pharmacol. Ther., **22**, 2009, № 4, 297-304.
12. Willson, D. F. et R. H. Notter. The future of exogenous surfactant therapy. – Respir. Care, **56**, 2011, № 9, 1369-1386.
13. Wirbelauer, J. et C. P. Speer. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. – J. Perinatol., **29**, 2009, Suppl. 2, 18-22.
14. Zhan, C. Y. et al. Early gestational intrauterine infection induces postnatal lung inflammation and arrests lung development in a rat model. – J. Matern. Fet. Neonat. Med., **24**, 2011, № 2, 213-222.

Постъпила – 5.06.2013 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р М. Кръстева
Неонатологично отделение
Клиника по акушерство и гинекология
УМБАЛ "Св. Георги"
бул. "Пещерско шосе" № 66
4002 Пловдив