

## СМЕРТНОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ, ПОЛУЧИВШИХ СУРФАКТАНТ ПОРАКТАНТ АЛЬФА

МАМЕДОВА С.Н.

*Азербайджанский Медицинский Университет (Баку, Азербайджан)*

**Ключевые слова:** респираторный дистресс синдром, порактант альфа, недоношенный, летальность.

**Введение.** Преждевременные роды часто встречаются в акушерской практике и лежат в основе высокого уровня заболеваемости новорожденных и неонатальной смертности [1-3]. Эта проблема более заметна в развивающихся странах, где служба перинатальной помощи слаба и не имеет развитую сеть во всех регионах. Высокий риск смертности недоношенных новорожденных часто связан с респираторными нарушениями. По этому, высока актуальность лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденного в неонатальном периоде. Опыт во многих странах подтверждает эффективность профилактического и лечебного назначения экзогенного сурфактанта недоношенным детям с установленным респираторным дистресс-синдромом [4-8]. В Азербайджанской Республике, где ежегодно рождаются более 15 тыс. недоношенных детей, использование экзогенного сурфактанта в государственных родовспомогательных учреждениях начато после 2013 года. Поэтому представляет интерес изучение смертности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в начальном этапе внедрения программы лечения с использованием экзогенного сурфактанта, с целью оценки роли организационных мероприятий в форми-

ровании позитивного исхода лечения.

**Цель исследования:** оценить эффективность лечения альфа порактантом недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и определить возможности её повышения на примере родовспомогательных учреждениях Азербайджана.

**Материалы и методы исследования:** в течение 2014-2015 годов с разрешением Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики был использован 1300 ампул «Куросурф» (Cheisi Farma-сеu fici SpA, Parma, Italy). В ампуле 1,5 мл содержится 120мг альфа проктант. Показанием для использования «Куросурф» - явилась недоношенность новорожденного с диагнозом респираторный дистресс-синдром. Недоношенным новорожденным с врожденными пороками развития, врожденной пневмонией, неонатальными аспирационными синдромами, родовой травмой не были назначены «Куросурф». Перед использованием «Куросурф» терапии был организован тренинг для врачей неонатологов и медицинских сестер всех родовспомогательных учреждений включенных в перечень объектов для проведения лечения альфа порактантом. Тренинг проводился по 9 групп и продолжался не менее 6 дней (39 часов) и завершился выдачей сертификата лицам, успешно осваивающим правил применения

«Куросурф» в соответствии с его инструкцией.

Данные о числе детей, охваченных «Куросурф» терапией по родовспомогательным учреждениям приведены в таблице 1 (всего 660 недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом). Основным критерием эффективности терапии явилась выживаемость новорожденного. Данные о случаях летального исхода также показаны в таблице 1. Определялась уровень (коэффициент) летального исхода по родовспомогательным учреждениям, с учетом массы плода при рождении, средняя ошибка летальности и 95% доверительный интервал [9]. Для обеспечения адекватности сравнительной оценки уровня летальности по родовспомогательным учреждениям был рассчитан стандартизованный по массе тела плода коэффициент смертности. В качестве стандарта было использовано распределение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом по массе тела в Азербайджанской Республике в 2014-2015

годах (доля новорожденных с массой тела 500-999, 1000-1499, 1500-1999, 2000-2499, 2500 и более грамм составляла: 14,9; 32,3; 35,0 и 17,8%). При стандартизации был использован прямой метод. Расчеты проводились с применением стандартного пакета «Анализ данных» программы Excel-2010.

**Полученные результаты.** Из данных таблицы 1 обращает на себе внимание существенность различия уровня летальности детей с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии «Куросурфом» в родовспомогательных учреждениях разных типов: относительный меньший уровень летальности отмечен в Республиканском, Шекинском региональном, Гянджинском перинатальном центрах. Статистически значимо высокий уровень летальности детей отмечается в Бакинском центре здоровья ( $66,7 \pm 7,3\%$ ), Сабирабадском ( $40,0 \pm 12,7\%$ ) и Губинском региональном центрах ( $57,5 \pm 7,8\%$ ), родильном доме №5 города Баку ( $52,6 \pm 11,5\%$ ).

**Таблица 1.**

**Уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии и «Куросурф» - ом разных родовспомогательных учреждений**

Наименование родовспомогательных учреждений	Число детей охваченных терапией	Число умерших	Уровень летальности	95% доверительный интервал (%)
Республиканский Перинатальный Центр	459	81	$17,6 \pm 1,8$	14,0 – 21,2
Бакинский Центр здоровья	42	28	$66,7 \pm 7,3$	52,1 – 81,3
Родильное отделение Республиканской клинической больницы	10	1	$10,0 \pm 9,5$	0 – 29,0
Шекинский региональный перинатальный центр	18	3	$16,7 \pm 8,8$	0 – 34,3

Сабирабадский региональный перинатальный центр	15	6	40,0±12,7	14,6 – 65,4
Губинский региональный перинатальный центр	40	23	57,5±7,8	41,9 – 73,1

Основные характеристики состояние новорожденных с респираторным дистресс-синдромом приведены в таблице 2. Из этих данных, очевидно, что существенное различие между родовспомогательными учреждениями имеет место по средней массе

тела при рождении и среднему сроку гестации. Эти характеристики могут повышать вероятность смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне лечения «Куросурф» - ом.

**Таблица 2.**

**Характеристика новорожденных с респираторным дистресс-синдромом**

Показатели	Все	Республиканский перинатальный центр	Бакинский центр здоровья	Губинский перинатальный центр	Прочие
Масса тела при рождении, грамм (средняя величина, ± средняя ошибка)	1525±14	1525±15	1399±50●	1650±35●	1375±24●
Срок гестации, недель (средняя величина, ± средняя ошибка)	30,2±0,12	30,2±0,14	29,5±0,42	30,7±0,43	29,2±0,32●
Пол: мальчики (%) девочки (%)	70,0 30,0	65,0 35,0	81,0 19,0	75,0 25,0	84,0 16,0
Оценка по шкале Апгар (балл) (средняя величина, ± средняя ошибка) на 1-й минуте жизни на 5-й минуте жизни	5,8±0,6 6,7±0,6	5,5±0,7 6,4±0,5	5,8±0,8 6,7±0,7	5,9±0,7 6,8±0,6	6,0±0,6 6,9±0,7
Маловесные новорожденные для гестационного возраста (SGA) в %	10,0±1,2	9,8±1,4	11,9±5,0	12,5±5,2	9,2±2,6

● -  $P < 0,05$  по сравнению с Республиканским перинатальным центром

Уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при лечении их «Курсурф»-ом приведены в таблице 3. В республиканском перинатальном центре статистически значимо высокий уровень смертности отмечен в группе новорожденных массой 2000 грамм и более ( $23,8 \pm 4,76\%$ ) по сравнению с группой новорожденных массой тела 1500-1999 грамм ( $13,6 \pm 2,64\%$ ). В Бакинском центре здо-

ровья максимальная величина уровня летальности была в группе новорожденных массой тела 500-999 грамм. Вероятность летального исхода новорожденных в зависимости от массы плода при рождении существенно не изменилась в Бакинском центре здоровья, которая была существенно выше, чем в соответствующих группах в Республиканском перинатальном центре.

**Таблица 3.**

**Уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии «Курсурф»-ом в зависимости от массы тела плода и места проведения лечения**

Масса новорожденного при рождении	Республиканский перинатальный центр	Бакинский центр здоровья	Губинский перинатальный центр	Прочие региональные перинатальные центры	всего по республике
500 – 999	$17,1 \pm 4,51$	$85,7 \pm 13,23$ ●	$50,0 \pm 20,4$	$53,3 \pm 12,88$ ●	$29,6 \pm 4,61$
1000 – 1499	$19,4 \pm 3,35$	$60,0 \pm 10,95$ ●	$62,5 \pm 12,10$ ●	$23,7 \pm 6,89$	$27,2 \pm 3,05$
1500 – 1999	$13,6 \pm 2,64$	$63,6 \pm 14,50$ ●	$30,0 \pm 14,49$ ●	$24,4 \pm 6,71$	$18,6 \pm 2,56$
2000+	$23,8 \pm 4,76$	$75,0 \pm 21,65$ ●	$87,5 \pm 11,69$ ●▲	$30,8 \pm 9,05$	$31,4 \pm 4,27$ ▲
Всего	$17,7 \pm 1,78$	$66,7 \pm 7,27$ ●	$57,5 \pm 7,82$ ●	$29,2 \pm 4,14$ ●	$25,3 \pm 1,69$
Стандартизованная масса плода	17,8	67,8	53,7	29,6	25,3

● -  $P < 0,05$  при сравнение с республиканским перинатальным центром

▲ -  $P < 0,05$  по сравнению с группой новорожденных массой тела 1500 – 1999 грамм

В Губинском перинатальном центре уровень смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне лечения «Курсурф»-ом был наименьший при массе тела 1500-1999 грамм ( $30,0 \pm 14,49\%$ ) и наибольшей при

массе тела 2000 грамм и более ( $87,5 \pm 11,69\%$ ). По сравнению с Республиканским перинатальным центром Губинский перинатальный центр характеризуется достоверно ( $P < 0,05$ ) высоким уровнем леталь-

ного исхода детей на фоне лечения «Куросурф»-ом.

Таким образом, смертность новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при лечении «Куросурф»-ом изменчива, зависит от массы новорожденного, высокая в Бакинском центре здоровья ( $66,7 \pm 7,27\%$ ), Губинском ( $57,5 \pm 7,82\%$ ) и прочих региональных центрах ( $29,2 \pm 4,14\%$ ), наименьшая в Республиканском перинатальном центре ( $17,7 \pm 1,78\%$ ). Стандартизованный по массе тела плода уровень смертности новорожденных подтверждает этот закономерность и дает основание полагать, что высокая вероятность смертности больных в Бакинском центре здоровья и Губинском перинатальном центре обусловлена качеством организации лечебного процесса новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

**Обсуждение полученных результатов.** [7] отмечает, что в зависимости от массы тела при рождении смертность новорожденных на фоне лечения проктантом альфа колебалась в интервале от  $11,7\%$  (при массе 500-749 грамм) до  $2,7\%$  (при массе 1000-1249 грамм). Эти данные получены в США, где накоплен большой опыт лечения детей с респираторным дистресс-синдромом [6]. На основе анализа большего материала (более 50 тыс. детей со средним гестационным возрастом до 30 недель) за 2005-2010 годы лечения недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом проктантом альфа показывает, что уровень смертности составляет  $7,2\%$ . По сравнению с этими данными наши результаты очень скромные, летальность относительно высокая ( $25,3 \pm 1,69\%$ ).

Очевидно, что эффективность применения «Куросурф»-а зависит от условий организации лечебного процесса. Наши данные об изменчивости уровня смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при лечении «Куросурф»-ом в зависимости от типа родовспомогательных учреждений (сравнительный низкий уровень в Республиканском перинатальном центре, высокий уровень смертности в Бакинском центре здоровья и Губинском региональном перинатальном центре) подтверждают роль медико-организационных факторов в повышении эффективности лечения.

#### **Выводы.**

1. Применение альфа проктанта для лечения недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом позволяет сохранить жизнь в среднем  $74,7 \pm 1,7\%$  больных.

2. Эффект лечения альфа проктантом зависит от массы плода при рождении (наилучший результат получен при массе плода 1500-1999 грамм), от типа родовспомогательного учреждения (наилучший результат получен в Республиканском перинатальном центре).

3. Зависимость риска смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне лечения альфа проктантом от массы плода обуславливает необходимость использования стандартизованных по массе тела коэффициентов смертности при сравнении результатов лечения.

#### **Литература**

1. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика и

лечение // Общая реаниматология, 2012, VIII, №4, стр. 95-101;

2. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. Под редакцией академика РАН Н.Н. Валерина. Утвержден Президентом Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины. 2015. Стр.63;

3. Принципы ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации. www/RASM.net.;

4. Jeon G.W., and Sin J.B. Efficacy of Surfactant –TA, Surfactant and Poractant alfa for preterm infants with respiratory distress syndrome; a retrospective Study // Yonsei Med S 56 (2) ;433-439, 2015;

5. Dani C., Ravasio R., Fioravanti L. Circelli M. Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf) in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants; early treatment compared yo late

treatment // Italian journal of pediatrics. 2014, (40:40)

6. Andrea T., Christoph P.H., Reese C. et al. Comparative effectiveness of three surfactant preparations in premature infants // J Pediatr , 2013, October: 163 (4): 955-960;

7. Ramanathan R., Sekar K. and Ernst F.R. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, Calfaktant or beractant: a retrospective study // Journal of Perinatology (2013), 33, 119-125;

8. Dargaville P.A., Kamlin C.O., Paoli A.G. et al. The optimist-a trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation // BMC Pediatrics 2014, 14:213;

9. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва. 1999, 459 с.

## SUMMARY

### MORTALITY OF PREMATURELY BORN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME RECEIVED ALPHA PORACTANT

Mamedova S. N.

*Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)*

**Keywords:** *respiratory distress syndrome, alpha poractant, prematurity, standardized lethality*

**Research objective:** to estimate efficiency of treatment with alpha proctant of prematurely born newborns with respiratory distress syndrome and to define possibilities of its increase on the example of obstetrical establishments of Azerbaijan.

**Materials and methods of research:** during 2014-2015 with the permission of The Ministry of Health of Azerbaijan Republic were used 1300 ampoules "Curosurf" (CheisiFarma-ceuficiSpA, Parma, Italy). The ampoule of 1,5 ml contains 120g of alpha proctant. The indication for use of "Curosurf" was prematurity of the newborn with the diagnosis of respiratory distress syndrome. The prematurely born newborn with congenital malformations, congenital pneumonia, neonatal aspiration syndromes, patrimonial trauma were not appointed "Curosurf".

**The received results.** Relative smaller level of lethality is noted in Republic, Sheki regional, and Gandja perinatal centers. Statistically significantly high level of lethality of children is noted in Baku center of health ( $66,7\pm 7,3\%$ ), Sabirabad ( $40,0\pm 12,7\%$ ) and Guba regional centers ( $57,5\pm 7,8\%$ ), maternity hospital No. 5 of Baku city ( $52,6\pm 11,5\%$ ). The general level of lethality among newborns with respiratory distress syndrome of the joint-stock company to an introduction result "Curosurf" of therapy made  $25,3\pm 1,7\%$  (95% a confidential interval of 21,9-28,7%).

**Conclusions.** The use of alpha proctant for treatment of prematurely born newborns with respiratory distress syndrome allows to keep life on average of  $74,7\pm 1,7\%$  of patients. The effect of treatment with alpha proctant depends on the mass of fetus at the birth (the best result is received weighing fetus of 1500-1999 grams), on type of obstetrical establishment (the best result is received in the Republic prenatal center). Dependence of mortality risk of newborns with respiratory distress syndrome against treatment with the alpha proctant from the mass of a fetus causes need of use of the mortality rates standardized on body weight while comparing results of treatment.

## XÜLASƏ

### ALFA PORAKTANT QƏBUL EDƏN VƏ RESPIRATOR DISTRESS SINDROMLA VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN YENİDOĞULMUŞLARIN ÖLÜMÜ

**Məmmədova S.N.**

*Azərbaycan Tibb Universiteti*

**Açar sözlər:** *Respirator distress sindromu, Alfa Poraktant , vaxtından əvvəl yenidoğulmuş, standartlaşdırılmış letallıq.*

**Tədqiqatın məqsədi:** respirator distress sindromla vaxtından əvvəl doğulan yenidoğulmuşların Alfa Proktantla müalicəsinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi və Azərbaycanın doğuşyardım müəssisələrində onun artırılma imkanlarının təyini

**Material :** 2014-2015-cı illər ərzində Azərbaycan Respublikasında 1300 ampula "KUROSURF" preparatı (Cheisi Farma-ceu fici S<sub>p</sub>A, Parma, İtaly) istifadə olunmuşdur. Hər 1.5 ml ampulada 120 mg Alfa proktant var. KUROSURF-un istifadəsi üçün əsas göstəriş - vaxtından əvvəl yenidoğulmuşlarda respirator disterss sindromudur . Anadangəlmə inkişaf qüsurlu, bətdaxili pnevmoniyalı, neonatal aspirasion sindromlu və doğuş travması ilə vaxtından əvvəl doğulmuş yenidoğulmuşlara KUROSURF təyin edilməmişdir.

**Alınmış nəticələr:** Respublika Perinatal Mərkəzində , Şəki və Gəncə regional Perinatal Mərkəzlərində letallığın səviyyəsi nisbətən aşağı olmuşdur. Əhəmiyyət kəsb edən yenidoğulmuşların yüksək səviyyəli letallığı Bakı Sağlamlıq Mərkəzində ( $66,7\pm 7,3\%$ ), Sabirabad ( $40,0\pm 12,7\%$ ) və Quba ( $57,5\pm 7,8\%$ ) regional Perinatal Mərkəzlərində , Bakı 5 nömrəli doğum evində ( $52,6 \pm 11,5\%$ ) müşahidə olunmuşdur. KUROSURF terapiyası aparılmış yenidoğulmuşların ümumi letallığı orta hesabla  $25,3\pm 1,7\%$  (95 % etibarlılıq intervalı ilə 21,9 -28,7%) təşkil etmişdir.

**Nəticə:** Respirator distress sindromla vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqların müalicəsində Alfa proktantın istifadəsi orta sayla  $74,7 \pm 1,7$  % yenidoğulmuşlarda həyatın saxlanması imkanı verir. Alfa proktantla müalicənin effektivliyi doğulan zaman uşağın bədən kütləsindən (çəkisi 1500-1999 qr olan uşaqlarda effektiv nəticə), doğuşa yardım müəssisənin səviyyəsindən (Respublika Perinatal Mərkəzində ən yaxşı nəticə) əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Respirator distress sindromla vaxtından əvvəl doğulmuş və alfa proktant alan uşaqların ölüm riskinin bədən kütləsindən asılılığı müalicənin nəticələrinin qiymətləndirilməsində bədən kütləsinə dair standartlaşdırılmış ölüm əmsallarından istifadə zəruriyyəti yaradır.

### Литература

1. Carrie K. Shapiro-Mendoza et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk- Pediatrics-2008-V.121-№2.-p.e 223-e 232.

2. Антонов А.Г. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: метод. Рекомендации /А.Г.Антонов, Н. Н. Володин, В.А.Гребенников и др.-М:Б.И.,2002 –с.14-18.

3. Антонов А.Г.,Байбарина Е.Н., Рындин А.Ю., Ионов О.В. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей // Рос.Вестн. перинатологии и педиатрии-2006-№4-с.12.

4. Baumann P., Romero R., Berry S., et al. TNF- $\alpha$  and pregnancy: the paradigm of a complex interaction // Am.J.Reproх. Immunol.1993-V.30-p.184-192.

5. Heyborne K.D., Witkins S.S., McGregor J.A., Tumor necrosis factor- $\alpha$  in mid trimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth //Am.J.Obstet. Gynecol/-1992 V.167,№4.pt.1.-p920-925.

6. Meduri G.U. Cytokines ИЛ-1 beta, ИЛ-6 and TNF- $\alpha$  enhance in vitro growth of bacteria /G.U.Meduri., S.Kanangat, J Stefan et al.// Amer.J. of Respirat. And Crit.Care Medicine-1999.-Vol.160, №3-p.961-967.

7. Rocha G. Cord blood Levels of ИЛ-6, ИЛ-8 and ИЛ-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in oreterm newborns small for gestational age. Disease Markers 2012;33 (1):51-60.

8. Romero R. Tumor necrotic factor in preterm and term labor./ R.Romero, M.Mazor,W.Sepulveda et.al.//Am.J.Obster. Gynecol.-1992-Vol.166,№5-p.1576-158.