

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-Я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ  
1-Я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

# ДЫХАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2021

УДК 616.24-008.4-053.31(075.8)

ББК 57.33я73

Д87

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 29.05.2020 г., протокол № 9

Авторы: канд. мед. наук, доц. 2-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. А. Установич; канд. мед. наук, доц. 2-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета И. А. Логинова; канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. К. Ткаченко, д-р мед. наук, доц., зав. каф. неонатологии и медицинской генетики Белорусской медицинской академии последипломного образования Ю. А. Устинович

Рецензенты: д-р мед. наук, доц., зам. директора по педиатрии Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» Е. А. Улезко; каф. детской анестезиологии и реаниматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

**Дыхательные** к расстройства у новорожденных: учебно-методическое пособие / А. А. Устинович [и др.]. – Минск : БГМУ, 2021. – 28 с.

ISBN 978-985-21-0737-2.

Отражены современные данные о респираторном дистресс-синдроме новорожденных, его причинах, патогенезе, факторах риска, современных подходах к диагностике и лечению. Приведен перевод Европейского консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома (обновление 2019 года).

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического и лечебного факультетов.

УДК 616.24-008.4-053.31(075.8)

ББК 57.33я73

---

Учебное издание

**Устинович Алла** Анатольевна

**Логинова Ирина** Андреевна

**Ткаченко Александр** Кириллович

**Устинович Юрий** Анатольевич

## **ДЫХАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. И. Саванович

Редактор И. А. Соловьёва

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 27.01.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 99 экз. Заказ 48.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0737-2

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2021

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БЛД — бронхолегочная дисплазия  
ВДП — верхние дыхательные пути  
ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние  
ВЧК — внутрочерепное кровоизлияние  
ВЧО (HFOV) — высокочастотная осцилляторная ИВЛ  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ИТ — интубационная трубка  
КС — кесарево сечение  
Милкинг — отсроченное пережатие пуповины (сдаивание пуповины) у недоношенных новорожденных  
НФИ — назофарингеальная интубация  
НЭК — некротизирующий энтероколит  
ОАП — открытый артериальный проток  
ОИТР — отделение интенсивной терапии и реанимации  
ОНМТ — очень низкая масса тела при рождении  
ПВ — продленный выдох  
ПДКВ — положительное давление в конце выдоха  
ПИТ — пост интенсивной терапии  
ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек  
РДС — респираторный дистресс-синдром  
CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях  
ЭНМТ — экстремально низкая масса тела при рождении  
HFNC — назальные канюли  
INO — оксид азота  
IN-SUR-E — методика «интубация – сурфактант – экстубация»  
LISA — метод менее инвазивного введения сурфактанта  
NIPPV — назальная вентиляция с положительным давлением

## ВВЕДЕНИЕ

Становление функции дыхания у новорожденных является одним из ключевых моментов периода ранней адаптации. В связи с этим РДС остается актуальной проблемой современной неонатологии, хотя тактика ведения недоношенных новорожденных с респираторными проблемами успешно развивается в течение многих лет, что привело к снижению смертности глубоко недоношенных детей. В 2007 г. впервые были опубликованы клинические рекомендации по ведению новорожденных (пациентов) с РДС. Они обновлялись в 2010, 2013 и 2016 гг. В апреле 2019 г. были опубликованы 5-е

обновленные Европейские согласительные рекомендации (консенсус) по ведению новорожденных с РДС. Знание ключевых положений, рекомендаций и передовых направлений в диагностике и лечении необходимо для оптимизации оказания помощи недоношенным новорожденным. Консенсус сопровождается научно обоснованными рекомендациями с указанием силы доказательств, подтверждающих каждую из рекомендаций (прил.).

## ОНТОГЕНЕЗ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Обязательным условием внутриутробного существования человека является *адекватный газообмен в легких*.

Газообмен в легких возможен при соблюдении следующих условий:

- наличие в легких сосудистой сети достаточного объема, обеспечивающего адекватный легочный кровоток;
- наличие открытых, структурно интактных и функционально стабильных альвеол, гарантирующих достаточную площадь контакта между газовым пространством (поверхность альвеол) и капиллярами легких, т. е. площадь газообмена.

Минимальная морфологическая единица газообмена называется *ацинусом*. Ацинус состоит из терминальной бронхиолы и нескольких респираторных бронхиол, которые заканчиваются 6–7 выпячиваниями — *альвеолами*. Процесс формирования дыхательной системы делят на 5 периодов, 4 из которых проходят внутриутробно, а 5-й, начинаясь на последнем месяце гестации, завершается постнатально.

Периоды формирования дыхательных системы:

- эмбриональный (4–6 недель);
- псевдогландулярный (7–16 недель);
- каналикулярный (17–27 недель);
- саккулярный (28–35 недель);
- альвеолярный (36 неделя – 3 года постнатального развития).

В эмбриональный период происходит формирование проксимальных дыхательных путей. На 4-й неделе эмбрионального развития в головчатой трубке формируется эктодермальный дивертикул, из которого берут начало зачатки главных бронхов. На 5-й неделе начинают формироваться долевыми бронхи, а на 6-й неделе — сегментарные.

В псевдогландулярный период формируются проводящие дыхательные пути. Хрящевая ткань появляется в трахее на 7-й неделе и далее развивается до терминальных бронхиол в течение всего псевдогландулярного периода. На 10–13-й неделе гестации появляются слизистые железы, реснички и бока-

ловидные клетки, а в мезенхиме закладываются кровеносные сосуды, лимфатические протоки, нервы, мышцы.

В течение каналикулярного периода происходит формирование ацинусов. Начиная с 17-й недели формируются респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы. Пролиферация сосудистой сети и относительное уменьшение массы мезенхимы способствуют более тесному контакту капилляров с эпителием дыхательных путей. К концу этого периода плод потенциально способен осуществлять газообмен. Клетки, выстилающие дыхательные пути, начинают делиться на альвеолоциты I и II типов. **Альвеолоциты II типа** представляют собой толстые клетки, которые характеризуются высокой метаболической активностью и содержат в цитоплазме ламеллярные тельца. Последние гистологически начинают определяться с 20–24 недели гестации. **Ламеллярные тельца** представляют собой внутриклеточные запасы сурфактанта. Количество альвеолоцитов II типа увеличивается с гестационным возрастом.

В саккулярный период происходит дальнейшая дифференцировка дыхательных путей с формированием концевых расширений — **мешочков** (saccula). Начинают появляться *примитивные альвеолы*. Происходит быстрое увеличение объема.

Первые альвеолы могут появляться уже на 29–30 неделе гестации в альвеолярный период. Сначала альвеолы развиваются из мешочков, затем — из респираторных и терминальных бронхиол. К моменту рождения количество альвеол колеблется от 25 до 50 млн, что составляет примерно 10 % их количества у взрослого человека. Постнатально продолжается образование альвеол, и к концу 3-го года жизни их число достигает 300 млн, что увеличивает площадь поверхности газообмена. Общая площадь альвеол у новорожденного достигает 2,8 м<sup>2</sup>, в то время как у взрослого — 75–100 м<sup>2</sup>.

## РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

**МКБ-10: P22: Дыхательное расстройство у новорожденного (дистресс)**

**P22.0 Синдром дыхательного расстройства у новорожденного**

**Болезнь гиалиновых мембран**

**Респираторный дистресс-синдром (болезнь гиалиновых мембран)** — патологическое состояние, обусловленное морфологической, биохимической и функциональной незрелостью легких, в основе которого лежит нарушение синтеза и экскреции сурфактанта альвеолоцитами II типа и/или врожденный качественный дефект структуры сурфактанта.

До 35 недель гестационного развития незрелость пневмоцитов II типа приводит к дефициту **сурфактанта** — естественного противоповерхностного фактора, призванного поддерживать легкие в расправленном состоянии

уже после первых вдохов. В таких условиях легкие оказываются не в состоянии обеспечить возрастающие потребности новорожденного в кислороде и элиминацию углекислого газа.

## СУРФАКТАНТ

**Сурфактант** — комплекс липидов, представленных в основном фосфолипидами, а также протеинами А, В, С и D, играющими важную роль в структурной организации сурфактанта и его гомеостазе (синтезе, хранении, секреции и рециркуляции).

Ведущую роль дефицита сурфактанта в патогенезе РДС у новорожденных установили в своих исследованиях М. Э. Эйвери (США) и Б. Робертсон (Швеция) в конце 50-х — начале 60-х гг. прошлого века.

В 1929 г. Курт Ниргаард проводил эксперименты, предполагающие наличие легочного сурфактанта и его причастность к первому вдоху новорожденного. Почти 25 лет спустя, в начале 50-х гг., Ричард Паттль, Джон Клементс и Крис Маклин, каждый из которых изучал воздействие газов нервно-паралитического действия на функцию легких, привнесли вклад в понимание физиологической функции легочного сурфактанта.

Функции сурфактанта:

- снижение поверхностного натяжения альвеол (стабилизация альвеолярного объема);
- препятствие спадению альвеол на выдохе (поддержание остаточной функциональной емкости легких);
- увеличение площади газообмена;
- уменьшение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;
- защита легочного эпителия и эндотелия.

Способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение прямо пропорциональна его концентрации. Чем меньше размер альвеолы, тем выше концентрация сурфактанта внутри нее и тем эффективнее снижается поверхностное натяжение. В растянутых альвеолах концентрация сурфактанта снижается, поверхностное натяжение повышается, что облегчает выдох. Таким образом, сурфактант стабилизирует альвеолы: мелкие альвеолы защищены от дальнейшего спадения, большие альвеолы защищены от перерастяжения.

Выделяют следующие основные компоненты сурфактанта:

1. Фосфолипиды (80 %):

- насыщенный фосфодитилхолин — 45 %;
- ненасыщенный фосфодитилхолин — 25 %;
- фосфодитилглицерол — 5 %;
- другие фосфолипиды — 5 %.

## 2. Нейтральные липиды (10 %):

- холестерол;
- свободные жирные кислоты.

## 3. Белки (10 %): гидрофильные белки SP-A, SP-D, SP-B, SP-C.

Основным поверхностным элементом сурфактанта является фосфотидилхолин, который синтезируется 2 путями:

- метилированием из фосфотидилэтаноламина с помощью метилтрансферазы;
- фосфотидилхолиновым путем (из цитидинфосфатхолина в присутствии фосфохолинтрансферазы). Этот путь более эффективен, однако он начинает преобладать лишь после 32-й недели гестации.

Скорость синтеза сурфактанта напрямую коррелирует с морфологической и биохимической дифференцировкой пневмоцитов II типа и значительно возрастает на протяжении последнего триместра беременности. Период полураспада сурфактанта составляет от 10 до 20 ч, 95 % утилизируется вторично. Сурфактант экскретируется в просвет альвеол посредством экзоцитоза. В процессе родов под воздействием катехоламинов и при растяжении легких с началом дыхания его экскреция возрастает.

Ряд гормонов ускоряют структурное и/или биохимическое созревание системы синтеза сурфактанта, а именно:

- ГКС;
- гормоны щитовидной железы  $T_3$  и  $T_4$ ;
- тиреотропный гормон (тиреолиберин);
- эстрогены;
- пролактин;
- эпидермальный фактор роста;
- $\beta$ -адреномиметики.

Ингибитором синтеза сурфактанта является инсулин. Он подавляет стимулирующее влияние ГКС на синтез сурфактанта. Как известно, фибробласты легких активизируют ГКС плода, что приводит к образованию фактора FPF, который стимулирует синтез сурфактанта альвеолоцитами II типа. Образование фактора FPF ингибируется инсулином и андрогенами. Тиреоидные гормоны усиливают влияние FPF фактора на альвеолоциты II типа.

Экзогенное назначение ГКС состоит в том, что они ускоряют морфологическое, биохимическое и функциональное созревание легких, способствуя раннему формированию ламеллярных телец, раннему появлению внутриальвеолярного сурфактанта, повышению комплайенса легочной ткани и увеличению функциональной остаточной емкости легких. Экспериментальные данные показывают, что ГКС и тиреоидные гормоны повышают чувствительность незрелых легких к постнатальному введению сурфактанта.

В зрелых легких альвеолы плотно переплетены с легочными капиллярами. Газообмен осуществляется через тонкую альвеоло-капиллярную мембрану. Толщина мембраны составляет 0,4–0,5 мкм. Зрелый альвеоло-капиллярный барьер состоит из:

- эндотелия капилляров;
- тонкой цитоплазматической мембраны из альвеолоцитов II типа;
- очень узкого интерстициального пространства, состоящего исключительно из проницаемых базальных мембран эндотелия капилляров и эндотелия альвеол.

Альвеоло-капиллярный барьер начинает определяться с 19–20 недели гестации. Его общая поверхность прогрессивно увеличивается. Размер этой поверхности является решающим фактором, определяющим выживаемость глубоко недоношенных детей.

**Физиологические особенности незрелых легких:**

- недостаточная общая поверхность альвеоло-капиллярного барьера;
- недостаточная респираторная поверхность как результат незавершенной альвеоляризации;
- толстые мезенхимальные межальвеолярные перегородки, что делает очень широким альвеоло-капиллярный барьер;
- недостаточная капилляризация ацинусов;
- небольшое число лимфатических сосудов;
- недостаточное количество эластичных волокон, что приводит к спадению терминальных отделов проводящих дыхательных путей;
- недостаточная концентрация альвеолярного и внутриклеточного сурфактантов;
- выраженное внутрилегочное шунтирование;
- большое мертвое пространство из-за незавершенной альвеоляции;
- тенденция к коллапсу терминальных отделов бронхов.

Ввиду морфологических особенностей строения легких у недоношенных младенцев введение экзогенного сурфактанта не может ликвидировать все негативные последствия незрелости легких.

Выделяют физические факторы, влияющие на морфологическое и функциональное развитие легких, а именно: дыхательные движения плода, количество амниотической жидкости, количество внутриклеточной жидкости.

Механическое расширение легких является важным стимулом для структурного, нервно-мышечного и биохимического созревания легких не только антенатально, но и после рождения.

Дыхательные движения у плода появляются на 10–11 неделе гестации с частотой дыхания от 30 до 70 в мин. Дыхательные движения длятся  $\leq 10$  мин, сменяясь периодами апноэ, которые продолжаются  $\geq 1$  ч. Дыхание плода способствует росту и развитию легких, включая систему сурфактанта.



Дыхание плода стимулируют гипергликемия у матери, прием стимуляторов ЦНС (кофеин). Гипогликемия, алкоголь, никотин, наркотики, анестетики у матери подавляют дыхание плода.

Эпителий легких плода секретирует **фетальную легочную жидкость** (200–300 мл/сут). Биохимический состав легочной жидкости отличается от состава амниотической жидкости (высокое содержание хлоридов и низкое — бикарбонатов, отсутствие белка). Легочная жидкость продвигается от терминальных дыхательных путей к ротоглотке (скорость 15 мл/ч), где она либо заглатывается, либо «выдыхается» во внутриамниотическое пространство.

Поры в стенке легочных капилляров имеют достаточный размер (11 нм) для проникновения белковых молекул (размер молекулы альбумина — 3,4 нм), но в то же время интактная альвеолярная мембрана непроницаема для белковых молекул (размер пор между альвеолоцитами составляет 0,25 нм) и проницаема только для электролитных растворов. При повреждении этого эпителиального барьера (при воздействии гипоксии, токсинов, механическом перерастяжении легких при вентиляции) белки плазмы (в т. ч. и альбумин) проникают в полость альвеол. Фетальная легочная жидкость создает давление в легких около 3–5 см вод. ст., что способствует росту и развитию легких. К концу внутриутробного развития объем легочной жидкости достигает 30 мл/кг массы тела. Секреция внутрилегочной жидкости замедляется за 2–3 дня до родов.

Существует тесная взаимосвязь между недостаточностью сурфактанта и развитием РДС неонатального типа. Однако незрелость дыхательной системы означает не только дефицит сурфактанта, но также незрелость всего респираторного аппарата. Поэтому назначение экзогенного сурфактанта не может полностью решить проблему РДС, хоть и является важной составной частью терапевтической стратегии.

Итак, при дефиците сурфактанта происходит снижение легочного комплайенса, увеличение мертвого анатомического пространства, снижение функциональной остаточной емкости, снижение дыхательного объема, снижение жизненной емкости легких.

Факторы риска РДС:

- недоношенность;
- перинатальная асфиксия;
- внутриутробные инфекции;
- тяжелая форма ГБП (плода);
- рождение путем КС;
- инсулинзависимый диабет у матери;
- острая кровопотеря в родах (некоторые авторы делают особый акцент на синдром фето-материнской трансфузии), рождение вторым и последующим ребенком при многоплодной беременности;

- ятрогения: гипероксия и охлаждение;
- гиповолемия;
- ВЖК, возникшие до и о времени родов;
- транзиторная гипофункция щитовидной железы и надпочечников;
- принадлежность к европеоидной расе;
- мужской пол плода.

Кроме того, на сегодняшний день известно 3 гена, ответственных за продукцию сурфактанта. Мутации каждого из этих генов могут приводить к развитию острого и хронического РДС.

Что же касается роли инфекции в развитии РДС, то именно инфекционная патология матери в абсолютном большинстве случаев может вызвать преждевременные роды. Влияние инфекционного агента на легкие плода может быть весьма противоречивым, в зависимости от выраженности и длительности воспаления. В лабораторных моделях инфекционный процесс ускоряет созревание легких, но при этом нарушает формирование альвеол и повреждает сосуды микроциркуляторного русла.

### ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Основными патогенетическими составляющими РДС являются:

- ателектазы;
- интерстициальный отек;
- альвеолярный отек;
- отложение фибрина;
- вентиляционно-перфузионные нарушения;
- гипоксемия и гиперкапния;
- активация анаэробного гликолиза (путь Эмбдена–Мейергоффа Парнаса),
- ацидоз;
- угнетение синтеза сурфактанта.

**РДС** — сложное многофакторное заболевание легких недоношенного ребенка, связанное с повреждением его каскадом воспалительного ответа. Умеренный воспалительный стимул внутриутробно способствует созреванию легких, особенно в сочетании с воздействием ГКС, и может защитить младенца от развития тяжелых форм РДС. Однако выраженное воспаление становится причиной повреждения альвеоло-капиллярного барьера. Белки плазмы пропотевают в просвет дыхательных путей, инактивируют сурфактант и способствуют развитию тяжелого РДС, плохо отвечающего на сурфактантную терапию.

Инфекционно-воспалительный процесс в легких плода может подавляться при антенатальном назначении ГКС. Но после рождения воспали-

тельная реакция в легких стимулируется под действием реанимационных мероприятий, токсических эффектов кислорода, механической травматизации легких при дыхании и проведении ИВЛ.

### **Клиническая картина респираторного дистресс-синдрома**

В начале 50-х гг. прошлого века Уильямом Сильверманом и Дороти Андерсен была предложена шкала, с помощью которой клиницисты могли провести оценку степени тяжести РДС у недоношенных новорожденных. Шкала включала 5 признаков, каждый из которых мог быть оценен на 0, 1 или 2 балла (в зависимости от выраженности клинической картины). Эти признаки:

- синхронность дыхания грудной клетки и живота;
- втяжение межреберий;
- западение мечевидного отростка;
- кивание в такт дыханию при закрытом (открытом) рте;
- наличие дыхательных шумов (аускультативно либо на расстоянии).

Оценка в 2–3 балла соответствовала легкой тяжести РДС, в 4–5 баллов — средней тяжести РДС, 6 и более баллов — тяжелому РДС. На сегодняшний день шкала Сильвермана не является определяющей в диагностике РДС, т. к. внедрение новых прогрессивных технологий позволило предупреждать развитие тяжелых дыхательных нарушений.

Ребенок рождается с некоторым количеством сурфактанта. Однако у детей с ЭНМТ запасы сурфактанта могут быть настолько малы, что осуществление адекватного дыхания невозможно.

У недоношенного ребенка мышечного волокна составляют  $\leq 10\%$  от ткани диафрагмы (у доношенных —  $50\%$ ), поэтому у таких детей быстро наступает утомление дыхательной мускулатуры. При отсутствии специализированной помощи (профилактического введения сурфактанта) дыхательные расстройства нарастают стремительно или в течение нескольких часов. Клиническими проявлениями являются:

- тахипноэ ( $> 60$  в мин), аритмичное дыхание, возможны эпизоды апноэ;
- западение грудной клетки на вдохе;
- раздувание крыльев носа и щек;
- участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
- экспираторные шумы;
- крепитирующие хрипы в легких при аускультации на фоне ослабленного дыхания;
- цианоз кожи, возрастающая потребность в  $O_2$ ;
- возможно развитие ацидоза, гипоксемии, гиперкарбии;
- характерные изменения на рентгенограмме легких.

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Рентгенологические изменения более различимы в нижних отделах легких и на верхушках. Помимо этого, видно уменьшение объема легких, разной выраженности кардиомегалия (увеличение кардиоторакального индекса), нодозноретикулярные изменения (разные авторы описывают их как сетчатые, мозаичные, зернистые, бисерные и т. д., но все же в настоящее время они чаще трактуются как рассеянные ателектазы). Если упомянутые признаки БГМ не выявляются на рентгенограммах через 3 ч после рождения, то диагноз БГМ сомнителен. Рентгенологические признаки СДР неспецифичны (например, они аналогичны таковым при пневмонии, вызванной стрептококком группы В), но все же рентгенограммы грудной клетки необходимы, т. к. позволяют исключить другие состояния, иногда требующие хирургического вмешательства.

Существуют некоторые характерные для РДС признаки, такие как **симптом «матового стекла»** — интенсивное мелкоочечное затемнение легочных полей, на фоне которого не дифференцируется тень средостения; **воздушная бронхограмма** — визуализация линейных просветлений, что обусловлено наличием заполненных воздухом бронхов. Рентгенологические признаки БГМ исчезают через несколько часов или в течение 1–3 дней в зависимости от тяжести заболевания, характера проводимой терапии, в частности от того, применялся или не применялся экзогенный сурфактант. При развитии отечно-геморрагического синдрома типичным признаком является уменьшение размеров легочных полей, размытая рентгенологическая картина, что клинически нередко сочетается с выделением пенистой жидкости с кровью изо рта.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Дифференциальная диагностика заключается в следующем:

- врожденная пневмония (В-стрептококк, *E. coli* и др.);
- транзиторное тахипное новорожденных;
- пневмоторакс;
- множественные врожденные пороки развития (диафрагмальная грыжа, трахеоэзофагеальный свищ);
- церебральные повреждения (гипоксического, травматического, инфекционного генеза);
- нарушения нервно-мышечной проводимости (миопатии, повреждение *n. phrenikus*);
- заболевания обмена веществ (с тяжелым метаболическим ацидозом);
- другие причины (гипоплазия легких, пороки сердца и др.).

## ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Пролонгирование беременности — наиболее эффективный способ профилактики РДС. Важная роль отводится борьбе с инфекционной патологией беременной женщины.

**Аntenатальная профилактика ГКС** снижает летальность недоношенных новорожденных, улучшает функциональное состояние незрелых легких. Она эффективна даже среди младенцев, рождающихся в сроке гестации менее 24 недель. Стандартный курс бетаметазона беременной женщине: 24 мг/с (12 мг + 12 мг через 24 ч).

По мнению многих авторов, повторные курсы ГКС не приводят к улучшению исхода преждевременных родов, а сопровождаются задержкой темпов внутриутробного развития, что проявляется снижением массы тела, уменьшением роста и окружности головы.

И все-таки анализ базы данных Cochrane позволяет рекомендовать повторное введение 12 мг бетаметазона через 7 сут после окончания стандартного курса.

Проведение профилактики ГКС способствует снижению заболеваемости новорожденных и тяжести РДС с отсутствием негативных последствий в 2–3-летнем возрасте.

Длительное назначение ГКС во время беременности может привести к задержке формирования ЦНС.

### **Механизмы действия ГКС:**

- воздействие на пневмоциты II типа увеличивает продукцию сурфактанта этими клетками;
- противовоспалительное;
- стимуляция формирования эпителиальных натриевых каналов в альвеолоцитах. Посредством этих каналов происходит реабсорбция легочной жидкости после рождения, что улучшает механические свойства легких и облегчает газообмен;
- снижение риска ВЖК вследствие увеличения количества глиального фибриллярного кислого протеина — микрофиламента, ответственного за пространственную устойчивость астроцитов, являющихся основным глиальным компонентом гематоэнцефалического барьера. Назначение бетаметазона способно улучшить и некоторые показатели гемодинамики (плацентарного кровотока) у недоношенных плодов с задержкой внутриутробного развития.

## НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНОЙ

Рекомендации Европейского консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома 2019 г.:

– женщины с высоким риском преждевременных родов менее 28–30 недель беременности должны быть переведены в перинатальные центры с опытом лечения детей с РДС (С1);

– должен быть проведен один курс пренатальных кортикостероидов всем женщинам с риском преждевременных родов с момента беременности, при которой плод считается потенциально жизнеспособным и до 34 недель, идеально не менее чем за 24 ч до рождения (А1).

– повторный однократный курс стероидов может быть проведен при угрозе преждевременных родов до 32 недель беременности, если временной период от первого курса кортикостероидной терапии составляет 1–2 недели (А2);

–  $MgSO_4$  следует назначать всем женщинам с высоким риском преждевременных родов до 32 недель беременности (А2).

– при подозрении на преждевременные роды, у женщин должна определяться длина шейки матки и уровень фибронектина для предотвращения излишнего назначения токолитических препаратов и/или антенатальных стероидов (В2).

– следует рассматривать необходимость проведения краткосрочного курса лечения токолитическими препаратами в случае угрозы преждевременных родов в целях последующего проведения курса кортикостероидной терапии и транспортировки беременной в перинатальные центры (В1).

## ПОДГОТОВКА К РОЖДЕНИЮ

Оснащение родзала:

– температура в родильном зале или операционной (при родоразрешении путем операции КС) должна быть не ниже 25 °С, а лучше 28 °С;

– реанимационный стол с обогревом, источником лучистого тепла и обогреваемым матрасом;

– теплые пеленки, стерильный полиэтиленовый пакет;

– электроотсос;

– катетеры для отсасывания слизи с вакуум-контролем;

– интубационные трубки с внутренним диаметром 2,0 мм, 2,5 мм, 3,0 мм и боковым портом для введения сурфактанта;

– ларингоскоп с клинками № 0 и № 1;

– аппарат ИВЛ, обеспечивающий подачу согретой увлажненной кислородо-воздушной смеси с плавной регулировкой концентрации кислорода.

Аппарат должен позволять проводить не только ИВЛ, но и СРАР. Заранее согреть воду в увлажнителе до 37 °С;

- пульсоксиметр;
- шприцы 5 и 10 мл;
- перчатки;
- сурфактант;
- при отсутствии ИТ с боковым каналом — катетеры для введения сурфактанта через обычные ЭТТ;
- весы;
- на случай возможных затруднений при интубации трахеи необходимо иметь под рукой лицевые маски различных размеров и мешок для ручной ИВЛ.

Перед рождением необходимо:

- согреть реанимационный столик;
- разместить на столе теплые пеленки;
- приготовить катетер для санации ВДП;
- проверить аппарат ИВЛ, заправить водой увлажнитель, согреть его;
- подготовить комплект ИТ, ларингоскоп с клинками, проверить;
- включить пульсоксиметр, проверить работоспособность датчика;
- согреть сурфактант.

При беременности > 32 недель, проведенной антенатальной профилактике РДС, есть вероятность, что введение сурфактанта не потребуется. Производитель не предусматривает возможности хранения сурфактанта после его согревания. В такой ситуации до рождения ребенка препарат не согревать. Однако следует подготовить водяную баню 37–38 °С, в которой должен находиться термометр.

При рождении ребенка от матери, страдающей сахарным диабетом, при рождении детей от многоплодной беременности необходимость введения сурфактанта возникает практически всегда при сроке беременности до 34 недель гестации. Необходимо:

- приготовить шприцы. При отсутствии интубационных трубок с боковым каналом приготовить катетер для введения сурфактанта, сделав на нем отметку, указывающую глубину введения в интубационную трубку на 0,5 см до дистального конца;
- подготовить мешок Амбу для ручной ИВЛ и лицевые маски;
- нарезать пластырь для крепления ИТ;
- включить весы, согреть их источником лучистого тепла;
- сразу после пересечения пуповины ребенок взвешивается и кладется на согретый реанимационный столик, укрывается теплой пеленкой, а при сроке гестации < 30 недель предварительно оборачивается полиэтиленовым пакетом;

– санация верхних дыхательных путей катетером с вакуум-контролем производится только при аспирационном синдроме или подозрении на него (кровь, околоплодные воды);

– при сроке гестации > 32 недель интубация выполняется назофарингеальной трубкой соответствующего диаметра (чаще 3,0 мм);

– ребенок с назофарингеальной трубкой подключается к аппарату ИВЛ в режиме СРАР. РЕЕР 5 см вод. ст. Концентрация кислорода в подаваемом газе 21 % — проведение СРАР начинается воздухом!

– к ребенку подключается датчик пульсоксиметра. По совокупности клинических данных и результатов пульсоксиметрии оценивается достаточность респираторной поддержки. При уровне Sat O<sub>2</sub> больше или равном 85 % и клинических проявлениях ДН ≤ 1 ст. ребенок оставляется на СРАР через НФИ, налаживается инфузионная терапия для поддержания нормогликемии и пациент в транспортном инкубаторе переводится на ПИТ (в ОИТРН);

– при уровне Sat O<sub>2</sub> ниже 85 % и/или клинических проявлениях ДН 2-й степени допустимо увеличение РЕЕР до 6 см вод. ст. и концентрации кислорода во вдыхаемой смеси до 25 %. Если ребенок нуждается в концентрации кислорода ≥ 30 % показано введение сурфактанта.

– при сроке гестации ≤ 32 недель показана интубация трахеи. Кроме этого, интубацию трахеи необходимо провести сразу у детей со сроком гестации до 34 недель включительно, если это ребенок от матери, страдающей сахарным диабетом, или дети от многоплодной беременности.

– ребенок подключается к аппарату ИВЛ в режиме СРАР. РЕЕР 5 см вод. ст. O<sub>2</sub> 21 % — проведение СРАР начинается воздухом! При массе тела ребенка менее 1000 г в качестве стартового газа используется 30 % кислород;

– через боковой канал ИТ вводится сурфактант в дозе около 200 мг/кг массы тела. ИВЛ не проводится, пациент дышит самостоятельно в режиме СРАР! Для предупреждения заброса сурфактанта в контуры аппарата ИВЛ допустимо использование ручной вентиляции аппаратом ИВЛ нажатием соответствующей кнопки. На аппарате следует установить ограничение Pin ≤ 15–20 см вод. ст.

– к ребенку подключается датчик пульсоксиметра. По совокупности клинических данных и результатов пульсоксиметрии оценивается достаточность респираторной поддержки. При уровне Sat O<sub>2</sub> ≥ 85 % и клинических проявлениях ДН ≤ 1 ст. ребенок переводится на СРАР через ИТ, налаживается инфузионная терапия для поддержания нормогликемии и пациент в транспортном инкубаторе переводится на ПИТ (в ОИТРН).



## СТАБИЛИЗАЦИЯ НОВОРОЖДЕННОГО В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

Рекомендации Европейского консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома 2019 г.:

- задержка пережатия пуповины в течение  $\geq 60$  с увеличивает фетоплацентарную трансфузию (A1);
- детей с самостоятельным дыханием необходимо стабилизировать с помощью СРАР через маску или назальные канюли (B1);
- не используйте продленный вдох, поскольку он не несет положительного эффекта (B1).
- малое положительное давление в легких при пиковом давлении на вдохе 20–25 см. вод. ст. следует использовать при персистирующем апноэ или брадиаритмии;
- кислород при первичной реанимации должен титроваться при помощи блендера. Используйте исходный  $FiO_2$  0,30 для детей < 28 недель гестации, 0,21–0,30 в сроке 28–31 недель, и 0,21 при  $\geq 32$  недель гестации. Регулировка уровня  $FiO_2$  должна осуществляться на основании данных пульсоксиметрии (B2);
- для детей в возрасте до 32 недель гестации  $SpO_2 \geq 80$  % (и частота сердечных сокращений  $> 100$  в мин) должна быть достигнута в течение 5 мин (C2);
- интубации должны подвергаться только те дети, которые не реагируют на вентиляцию с положительным давлением через лицевую маску или носовые канюли (A1). Дети, которым требуется интубация для стабилизации, должны получить сурфактант (B1).
- пластиковые пакеты или пленку для обертывания следует использовать под источником лучистого тепла во время стабилизации в родовом зале у новорожденных < 28 недель гестации, чтобы уменьшить риск переохлаждения (A1).

## ТРАНСПОРТИРОВКА

Во время транспортировки интубационная трубка продолжает находиться в трахее, что позволяет при необходимости немедленно перейти к ИВЛ. В отделении (на ПИТ) ИТ подтягивается до уровня нахождения дистального конца в надсвязочном пространстве и дальнейшая респираторная поддержка методом СРАР проводится в режиме НФИ.

При уровне  $Sat O_2 < 85$  % и/или клинических проявлениях ДН 2-й степени допустимо увеличение положительного давления до 6 см вод. ст. и концентрации кислорода во вдыхаемой смеси до 30–35 %.

Если ребенок нуждается в концентрации кислорода более 35 %, показан перевод на ИВЛ. Дети  $\leq 27$  недель при поступлении в ОИТР переводятся на HFOV.

В мировой практике имеются работы, указывающие на предпочтительность стартовой HFOV у детей  $\leq 28$  нед. Сурфактант вводится на фоне такой вентиляции.

Еще в 1989–1992 гг. в США респираторная терапия методом HFOV в сочетании с сурфактантной терапией продемонстрировала преимущества в группе детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм и с тех пор находит все большее количество приверженцев.

## СУРФАКТАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Первые исследования, посвященные распылению синтетического (не содержащего белковых фракций) сурфактанта в легкие ребенка с РДС были опубликованы вскоре после того, как в Бостонской клинике от РДС умер Патрик Бувье Кеннеди — сын Президента США Джона Фицджеральда Кеннеди. Эти исследования оказались безуспешными.

В начале 70-х гг. Горан Энхёрнинг и Бенгт Робертсон на крысах продемонстрировали перспективность применения нативного сурфактанта. Вскоре после них Форрест Адамс показал успешность введения натурального сурфактанта у ягнят.

В 1980 г. Т. Фудзивара (работавший двумя годами ранее с Ф. Адамсом) с коллегами сообщили о первом успешном применении модифицированного бычьего сурфактанта, вводимого в легкие недоношенного ребенка для лечения БГМ у 10 детей.

1986 г. — использование человеческого сурфактанта у 32 недоношенных детей до 30 недель гестации с положительным эффектом.

В первой половине 90-х гг., благодаря дальнейшим работам Т. Фудзивары и Б. Робертсона сурфактантная терапия стала стандартом в лечении РДС и остается таковым по сей день.

## РАЗНОВИДНОСТИ СУРФАКТАНТОВ

**Гомологичные сурфактанты** — препараты, выделенные из амниотических вод беременных женщин. В настоящее время не применяются в связи с высоким риском передачи инфекционных заболеваний.

**Гетерологичные сурфактанты** — группа препаратов, полученных из бычьих или свиных легких.

### **Бычьи сурфактанты:**

1. Липидный экстракт измельченных легких с добавлением фосфолипидных и липидных компонентов. Сюда входят:

- сурфактант ТА (Surfacten, Япония);
- берактант (Survanta, США).

2. Полученные путем лаважа легких с дальнейшей очисткой хлороформом и метанолом. К таким относятся:

- кальфактант (Infasurf, США);
- SF-RI 1 (Alveofact, Германия);
- бычий липидный экстракт (BLES, Канада);
- сурфакен (Куба).

**Свинные сурфактанты** не распространены.

**Порактант альфа** (Curosurf, Италия) — единственный представитель сурфактантов, получаемый из легких свиней путем их измельчения. Кроме обработки хлороформом и метанолом, порактант альфа подвергают очистке путем жидкостно-гелевой хроматографии.

Основное различие между гетерологичными сурфактантами заключается в концентрациях фосфолипидной фракции и гидрофобных апопротеинов В и С. Именно гидрофобные апопротеины В и С улучшают биофизические свойства экзогенных сурфактантов. Порактант альфа значительно превосходит по содержанию фосфолипидов и белков сурфактанта в единице объема по сравнению с бычьими сурфактантами. Он содержит уникально высокую концентрацию фосфолипидов 80 мг/мл, в то время как все остальные бычьи сурфактанты около 30 мг/мл, что и обуславливает его неоспоримую клиническую эффективность. Ни один из препаратов этой группы не содержит гидрофильных апопротеинов А и D, т. к. они удаляются в процессе очистки.

**Синтетические сурфактанты** могут быть:

1. Безпротеиновые (препараты первого поколения):

- кольфосцерил пальмитат (Exosurf, США);
- пумактант (ALEC, Великобритания);
- Turfsurf (Белфаст, Северная Ирландия).

2. Протеинсодержащие:

- rSP-C сурфактант (Venticute, Германия);
- люцинактант (Surfaxin, США).

Люцинактант содержит искусственно синтезированный гидрофобный пептид sinapultide, по структуре напоминающий фрагмент апопротеина В, а Venticute — рекомбинантный апопротеин С.

Применение Venticute ограничено только взрослыми пациентами с респираторным дистрессом.

К преимуществам синтетических сурфактантов относят большую стабильность, меньшую требовательность к условиям хранения, более продол-

жительный срок годности, лучшую гомогенность, отсутствие иммуногенности, а также риска передачи прионных и вирусных инфекций.

**Полусинтетический сурфактант** имеет такого представителя, как Newfactan (Южная Корея). Синтезирован из бычьих легких, по эффективности не уступает гетерологичному сурфактанту Surfacten.

В работах с экспериментальными животными натуральный сурфактант был признан более эффективным по темпам оптимизации эластических свойств легких и улучшения оксигенации. Вдобавок, у животных, которым вводили кольфосцирила пальмитат, отмечались признаки повреждения альвеолярного и бронхиального эпителия, чего не было отмечено при применении порактанта альфа.

Рандомизированные исследования показали, что применение натуральных сурфактантов способствует более быстрому уменьшению параметров ИВЛ, концентрации вдыхаемого кислорода, улучшению оксигенации, а также более выраженному снижению частоты развития пневмоторакса и смертности.

Менее выраженный терапевтический эффект синтетических сурфактантов I поколения может быть объяснен отсутствием гидрофобных апопротеинов, необходимых для адсорбции сурфактанта и реутилизации экзогенных фосфолипидов. В последнее время синтетические сурфактанты I поколения изымаются из клинического использования и не рекомендуются для включения в дальнейшие исследования.

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУРФАКТАНТА**

В исследованиях на лабораторной модели (кроликах) было установлено, что период полужизни сурфактанта у взрослых животных составляет около 8 ч, а у новорожденных достигает 3,5 сут. Начало дыхания и выброс катехоламинов, сопровождающие рождение, стимулируют продукцию сурфактанта. Сурфактант, вводимый извне, дает запас фосфолипидов для рециркуляции.

## **ДОЗЫ СУРФАКТАНТА**

### **Эволюция сурфактантной терапии**

Длительный период времени сурфактант вводился недоношенным детям на ИВЛ после R-обследования, анализа КОС, стабилизации центральной гемодинамики, АД, газообмена, гликемии. На манипуляции уходило 1–1,5 ч и более. Именно с этим связано внедрение стратегии раннего и сверхраннего введения сурфактанта с быстрой последующей экстубацией пациента (возможности), т. е. тактика

***INSURE — INTubation SURfactant Extubation (интубация – введение сурфактанта – экстубация)*** — техника введения сурфактанта для детей, которые находятся на СРАР с быстрой последующей экстубацией и переходом снова на неинвазивную респираторную поддержку.

При сверхраннем введении сурфактант смешивается с легочной жидкостью и равномерно распределяется при ее резорбции.

Чтобы максимально постараться избежать вредного воздействия ИВЛ, немецкие ученые предложили малоинвазивную методику введения сурфактанта — LISA. Сразу после рождения — назальный СРАР. Оценивается эффективность дыхания и степень  $O_2$ -зависимости. Если более 30 %, то сурфактант вводится через тонкий катетер, заведенный в трахею под прямой ларингоскопией, т. е. без ИТ.

Методика LISA (Less Invasive Surfactant Administration — менее инвазивное введение сурфактанта) получила широкое распространение в последние 10 лет. Для нее были разработаны специальные катетеры для введения сурфактанта. LISA позволяет уменьшить потребность в механической вентиляции, снизить показатель смертности и/или БЛД, улучшить эффективность СРАР. Для эффективного менее инвазивного введения сурфактанта крайне важно использовать препарат с высокой концентрацией фосфолипидов в минимальном объеме, поскольку легкие и так содержат определенное количество жидкости, которую надо резорбировать. В Республике Беларусь этим требованиям отвечает порактант альфа, являющийся препаратом первой линии для пациентов с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В исследование были включены дети со сроком гестации 26–28 недель. Метод LISA позволил снизить необходимость в последующей ИВЛ с 46 % в контрольной группе до 28 % в исследуемой, а также сократить длительность ИВЛ. Данная техника исключает влияние так называемого «человеческого фактора», когда у врача возникает желание сделать «хоть пару» принудительных вдохов мешком Амбу, что приводит к неравномерному раскрытию легких и порочному кругу. Попадая в участки перераздутия, сурфактант способствует их дальнейшему перерастяжению в ущерб зонам недораскрытия. Метод LISA исключает продолжение ИВЛ после введения сурфактанта.

Последний Европейский консенсус по лечению РДС новорожденных рекомендует LISA как лучший метод введения сурфактанта для детей, которые дышат самостоятельно на СРАР.

Высказывается возможность инсталляции сурфактанта в глотку ребенка до первого вдоха. Предполагается, что тогда значительная часть попадет в легкие при первых вдохах. Однако каких-либо аналитических публикаций, посвященных исследованиям возможности такого варианта терапии, в мировой научной медицинской литературе еще не было.

## ТЕРАПИЯ СУРФАКТАНТОМ

Рекомендации Европейского консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома 2019 г.:

- детям с РДС следует вводить сурфактант животного происхождения (A1);
- политика раннего ведения сурфактанта должна быть стандартной (A1), но есть случаи, когда он должен быть введен в родильном зале, если для стабилизации требуется интубация (A1);

- детям с РДС следует вводить сурфактант в начале заболевания. Протокол предполагает проводить терапию при ухудшении, когда  $FiO_2 > 0,30$  на СРАР с РЕЕР  $\geq 6$  см вод. ст. (B2);

- введение порактанта альфа в стартовой дозе 200 мг/кг эффективнее, чем 100 мг/кг, а так же эффективнее 100 мг/кг берактанта. Доказано, что такая дозировка способствует уменьшению риска смерти, частоты повторных введений сурфактанта, развития БЛД и других осложнений РДС, т. к. только порактант альфа содержит самую высокую концентрацию фосфолипидов в минимальном объеме (A1). В дозе 200 мг/кг может использоваться только порактант альфа;

- LISA является предпочтительным способом введения сурфактанта у спонтанно дышащих новорожденных на СРАР при условии, что клиницисты имеют опыт работы в данной технике (B2);

- вторая и иногда третья доза сурфактанта должна быть введена, если есть клинические проявления;

- признаки РДС, такие как постоянная высокая кислородозависимость и другие причины ДН, исключены (A1).

## ПОСЛЕДУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ)

Респираторная поддержка:

- в подавляющем большинстве случаев в качестве стартовой респираторной терапии недоношенных детей в первые сутки жизни используется ИВЛ;

- Грэгори Г. Э. с коллегами еще в 1971 г. впервые продемонстрировали не только важность поддержания определенного уровня ПДКВ при ИВЛ новорожденных с РДС, но и выдвинули идею СРАР как самостоятельного метода респираторной поддержки при этом заболевании;

- через 2 года Каттвинкель и коллеги предложили использовать назальные канюли для осуществления СРАР–поддержки;

- необходимо помнить, что любые манипуляции (санация ЭТТ, носовых канюль, др.) провоцируют эпизоды гипоксемии. Эпизодическая гипок-

сия провоцирует оксидативный стресс в легочной ткани и последующие нарушения развития легких. В свою очередь, гипокапния может провоцировать внутрижелудочковые кровоизлияния; гиперкапния же способствует возникновению и прогрессированию перивентрикулярной лейкомаляции и вторичным внутрижелудочковым кровоизлияниям.

Неинвазивная респираторная поддержка:

– СРАР следует начинать с рождения у всех детей с риском РДС, в сроке гестации < 30 недель, которые не нуждаются в интубации для стабилизации (A1);

– способ проведения СРАР не имеет большого значения; тем не менее он должен проводиться биназальными канюлями или маской с начальным давлением около 6–8 см вод. ст. (A2). РЕЕР может быть подобрано индивидуально в зависимости от клинического состояния, оксигенации и перфузии (D2);

– СРАР с ранним введением сурфактанта считается оптимальным у детей с РДС (A1);

– синхронизированная NIPPV, в отличие от устройств ВІРАР, может снижать частоту неудачных экстубаций, но не демонстрирует долгосрочных преимуществ, таких как снижение БЛД (B2);

– после экстубации HFNC может использоваться в качестве альтернативы СРАР для некоторых детей при меньшем риске травм носа (B2).

Последующая респираторная поддержка и медикаментозная:

– после стабилизации состояния в механической вентиляции будут нуждаться дети с РДС, у которых другие методы респираторной поддержки были неэффективны (A1). Продолжительность ИВЛ должна быть минимизирована (B2);

– выбор режима вентиляции основывается на клиническом опыте отделения, однако, если используется традиционная ИВЛ, следует применять вентиляцию с управлением по объему (A1);

– при отлучении от ИВЛ целесообразно допускать незначительную гиперкапнию при условии, что уровень рН остается > 7,22 (B2);

– кофеина цитрат следует использовать для облегчения отлучения детей от ИВЛ (A1). Раннее применение кофеина следует рассматривать для детей, находящихся на неинвазивной респираторной поддержке с высоким риском перевода на искусственную вентиляцию (C1);

– кофеина цитрат также используют с целью предупреждения вторичных апноэ. Стандартный режим дозирования кофеина цитрата начинается с 20 мг/сут с последующей поддерживающей дозой 5–10 мг/кг/сут;

– важная роль отводится борьбе с инфекцией. Проводится симптоматическая и посиндромная терапия;

- короткий курс низких или очень низких доз дексаметазона следует применять для облегчения экстубации у детей, которые остаются на ИВЛ через 1–2 недели (A2);
- ингаляционный будесонид может применяться у детей с очень высоким риском развития БЛД (A2);
- опиоидные анальгетики следует использовать индивидуально, когда проведена оценка клинического статуса и боли (D1). Рутинное применение инфузии морфина или мидазолама при проведении ИВЛ недоношенным детям не рекомендуется (A1).

## МОНИТОРИНГ И ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ УХОД

Рекомендации Европейского консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома 2019 г.:

- центральная температура тела всегда должна поддерживаться между 36,5 и 37,5 °C (C1);
- большинству детей дотацию жидкости следует начинать с 70–80 мл/кг/сут в увлажненном инкубаторе, хотя некоторым крайне незрелым детям может потребоваться больше (C2). Дотация жидкости должна быть рассчитана индивидуально в соответствии с уровнем натрия в сыворотке, темпами диуреза и потерей веса (D1);
- парентеральное питание следует начинать с рождения. Аминокислоты 1–2 г/кг/сут следует начинать вводить с первого дня и быстро наращивать до 2,5–3,5 г/кг/сут (C2). Жиры должны быть начаты с первого дня и максимум до 4,0 г/кг/сут при условии удовлетворительной переносимости (C2);
- энтеральное питание материнским молоком следует начинать с первого дня жизни, если ребенок гемодинамически стабилен (B2).

Подводя итог выше изложенного, Европейские рекомендации консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома 2019 года основываются на основных базовых положениях.

Пренатальная помощь:

1. Недоношенные дети с риском развития РДС должны рождаться в центрах, где имеется соответствующая помощь, включая ИВЛ.
2. Грамотная дородовая оценка должна включать оценку риска преждевременных родов и назначение ГКС матери, если риск умеренный или высокий.
3. Токолитики могут быть использованы для пролонгирования беременности и отсрочки времени для начала действия стероидов или безопасной транспортировки беременной в случае необходимости.



Стабилизация в родильном зале:

1. Отсрочить пережатие пуповины при рождении как минимум на 1 мин.  
2. Стабилизировать температуру тела недоношенных детей (особенно < 28 недель гестации) с помощью пластикового пакета под источником лучистого тепла, чтобы предотвратить тепловые потери.

3. Осторожно поддерживать дыхание, используя СРАР, если это возможно, при необходимости увеличения параметров дыхания избегайте чрезмерных дыхательных объемов.

4. Пульсоксиметрия может помочь контролировать реакцию сердечного ритма на стабилизацию гемодинамики. Подачу кислорода необходимо начинать с 21–30 % у новорожденных 28–31 недель гестации и 30 % кислорода у детей < 28 недель, с подбором концентрации в соответствии с целевых показателей SpO<sub>2</sub>. Целевая SpO<sub>2</sub> — 80 % и более через 5 мин.

5. Интубацию при рождении следует рассматривать только для тех, кто не отвечает на данную тактику, хотя ранняя интубация и введение сурфактанта могут потребоваться для детей с ранним проявлением тяжелого РДС с выраженной ретракцией грудины и высоким уровнем подачи кислорода.

Сурфактантная терапия и последующая помощь:

1. Сурфактант животного происхождения следует использовать и вводить детям с РДС как можно раньше. Параметры СРАР: FiO<sub>2</sub> 0,30 при давлении 6 см вод. ст. представляются разумными в качестве показаний для введения. Повторная доза введения сурфактанта может быть рассмотрена в случае сохраняющегося РДС.

2. Сурфактант может быть использован при РДС на фоне врожденной пневмонии (C2).

3. Сурфактант-терапия может применяться для улучшения оксигенации после легочного кровотечения (C1).

4. Решение о применении ИНО у недоношенных детей должно приниматься с осторожностью и ограничиваться теми, кто участвует в клинических исследованиях. Также ИНО используют в терапевтических целях, когда диагностирована легочная гипертензия (D2).

5. В случае проведения ИВЛ старайтесь вентилировать как можно меньше времени, избегая гипероксии, гипокапнии и волюмотравмы. Это может быть достигнуто наилучшим образом с помощью объемной вентиляции и установленными пределами тревог сатурации кислорода на уровне 89 и 95 %.

6. Применение кофеина цитрата должна быть рутинным, чтобы минимизировать потребность в вентиляции. Новорожденным предпочтительнее находиться на неинвазивной респираторной поддержке, чем на ИВЛ, если это возможно.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vaуэр, P.* Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных : P. Вауэр. / пер с нем. Москва : Медицинская литература, 2011. 95 с.
2. *Устинович, Ю. А.* Сверххраня сурфактантная терапия в неонатологии: учеб.-метод. пособие / Ю. А. Устинович, О. Я. Свирская // Минск : БелМАПО, 2011. 24 с.
3. *Gowek, W. A.* Surfactant dysfunction / W. A. Gower, L. M. Noguee / *Respir // Paediatr. Rev.* 2011. Vol. 12, № 4. P. 223–229.
4. *Speer, C. P.* Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? / C. P. Speer // *Neonatology.* 2011. Vol. 99, № 4. P. 316–319.
5. *Mori, R.* Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation / R. Mori, S. Kusuda, M. Fujimura // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 159, № 1. P. 110–114.
6. *Comparison* of single versus multiple courses of antenatal betamethasone in patients with threatened preterm labor / N. Bontis [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 38, № 2. P. 165–167.
7. *Repeat* doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes [Electronic resource]. Mode of access : <https://www.cochranelibrary.com>. Date of access 10.08.2020.
8. *Changes* in lung volume and ventilation during surfactant treatment in ventilated preterm infants / M. Miedema [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184, № 1. P. 100–105.
9. *European* consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2010 update / D. G. Sweet [et al.] // *Neonatology.* 2019. Vol. 97. P. 402–417.
10. *Pharyngeal* instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome [Electronic resource]. Mode of access : <https://www.cochrane.org>. Date of access 19.08.2020.

## КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ В СООТВЕТСТВИИ С СИСТЕМОЙ GRADE

<b>Уровень доказательности</b>	
Высокий	A
Умеренный	B
Низкий	C
Очень низкий	D
<b>Сила рекомендаций</b>	
Сильная рекомендация для использования вмешательства	1
Слабая рекомендация для использованию вмешательства	2

*Примечание.* Система классификации и оценки качества рекомендаций GRADE была создана международной группой экспертов из различных ведущих организаций по оценке медицинских технологий. Система GRADE была разработана для написания систематических обзоров и вынесения рекомендаций, касающихся альтернативных подходов к лечению (в том числе отсутствия лечения и современных стандартов лечения). Данная система оценки применима для решения широкого спектра клинических вопросов, включая диагностику, скрининг, профилактику и терапевтическое лечение, а также вопросов общественного здравоохранения

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Введение .....	3
Онтогенез дыхательной системы.....	4
Респираторный дистресс-синдром .....	5
Сурфактант .....	6
Патогенез респираторного дистресс-синдрома.....	10
Клиническая картина респираторного дистресс-синдрома .....	11
Рентгенологическая диагностика респираторного дистресс-синдрома...	12
Дифференциальная диагностика респираторного дистресс-синдрома ...	12
Лечение респираторного дистресс-синдрома.....	13
Наблюдение за беременной женщиной.....	14
Подготовка к рождению .....	14
Стабилизация новорожденного в родильном зале .....	17
Транспортировка .....	17
Сурфактантная терапия .....	18
Разновидности сурфактантов .....	18
Механизм действия сурфактанта.....	20
Дозы сурфактанта .....	20
Эволюция сурфактантной терапии.....	20
Терапия сурфактантом .....	22
Последующая терапия (респираторная поддержка, медикаментозная терапия) .....	22
Мониторинг и поддерживающий уход.....	24
Список использованной литературы.....	26
Приложение .....	27