

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВорожденных

учебно-методическое пособие

МИНСК БелМАПО
2015

УДК 616.24-008.4-053.32(075.9)

ББК 54.12я73

Р 43

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования»
протокол № 7 от 22. 09. 2015 г.

Авторы:

Ю.А. Устинович, к.м.н., доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО;

Г.А. Шишко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики БелМАПО;

Н.Л. Андреева, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО;

О.В. Козлякова, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО;

Л.Ч. Недень, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО.

Рецензенты:

Кафедра детских болезней № 2 БГМУ;

И.В. Курлович, к.м.н., заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»

Р 43

Респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных: учеб. -метод, пособие /Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко, Н.Л. Андреева [и др.]. - Минск.: БелМАПО, 2015. - 25 с.

ISBN 978-985-499-929-6

Представлены современные подходы к антенатальной профилактике респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных, оказанию первичной реанимационной помощи при рождении и последующей интенсивной терапии таких пациентов.

Пособие предназначено для врачей-педиатров, неонатологов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов.

УДК 616.24-008.4-053.32(075.9)

ББК 54.12я73

ISBN 978-985-499-929-6

© Устинович Ю.А., [и др.], 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Введение</i>	4
<i>Патофизиология респираторного дистресс-синдрома</i>	5
<i>Антенатальная профилактика РДС</i>	8
<i>Подготовка к рождению</i>	12
<i>Сурфактантная терапия</i>	15
<i>Первичная помощь при рождении</i>	17
<i>Литература</i>	21

Введение

Рождение недоношенного ребенка всегда являлось проблемой для акушеров-гинекологов и, даже в большей степени, для врачей педиатров-неонатологов. Преждевременно рожденные дети являются наиболее трудно курабельным контингентом специализированных неонатальных отделений, характеризуются высокой заболеваемостью, приближающейся к 100%. Летальность среди этого контингента больных, а также частота развития стойких отдаленных последствий патологии перинатального периода в десятки раз выше, чем у детей, родившихся в срок. Именно эти дети определяют уровень заболеваемости новорожденных в развитых странах и формируют показатели перинатальных потерь.

В первое десятилетие нынешнего века недоношенность вышла на второе место (после пневмонии) среди всех причин смертности детей в мире [14]. Также анализ данных 184 стран мира за эти годы установил, что в целом в мире преждевременно, ранее 37 полных недель гестации, рождается 11 % детей, что ежегодно составляет около 15 миллионов младенцев [22]. Авторы данных исследований отмечают, что хотя 60% недоношенных детей рождаются в странах Южной Азии и Африки, однако и в США каждый 12-й новорожденный – недоношенный. Проблема носит глобальный характер и требует соответствующих ответных действий. С 2011 года по инициативе ряда общественных организаций (European Foundation for the Care of Newborn Infants, Africa-based Little Big Souls International Foundation, National Premmie Foundation of Australia) 17 ноября отмечается всемирный день недоношенности.

Особую категорию недоношенных детей составляют младенцы, родившиеся с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЧНМТ, менее 1500г и менее 1000г соответственно).

Для примера приведем данные специалистов из Швеции, которые провели популяционное исследование в своей стране для оценки динамики рождаемости и результатов терапии недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 недель. Анализировался 12-летний интервал с 1996 по 2008 гг. [26]. За этот период времени доля таких глубоко недоношенных детей возросла с 0,87% до 1,10%, а уровень летальности остался неизменным, составляя 13%. Не смотря на увеличение с 66,9% до 71,7% доли детей, получивших антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС), заболеваемость последним выросла на 8%, достигнув уровня 84,6%. Отмечено некоторое снижение частоты церебральных кровоизлияний (цифры авторы не приводят), но развитие перивентрикулярной лейкомаляции не стало реже [26].

Патофизиология респираторного дистресс-синдрома

В процессе онтогенеза легкие проходят пять стадий формирования: эмбриональную (3-7 недели), псевдоглангулярную (5-17 недели), каналикулярную (16-26 нед.), саккулярную (24-38 недели) и альвеолярную (36 недель – 8 лет). Выглядит это следующим образом. На 3 неделе гестационного развития появляется респираторный дивертикул – выпячивание первичной кишки, внедряющееся в мезодерму. На 4-й неделе дивертикул раздваивается, формируя зачатки правого и левого главных бронхов. Сложное взаимодействие между эпителиальными клетками и мезенхимой приводит к формированию бронхиальных путей. К 16 неделям гестационного развития формируются бронхи 20-24 порядка. Далее идет формирование терминальных бронхиол, из которых развиваются ацинусы, представляющие собой газообменные структуры легких. В конечном итоге каждый ацинус состоит из 3-4 респираторных бронхиол, альвеолярных протоков, альвеолярных саккул и альвеол. Изначально будущие ацинусы

выстланы кубическим эпителием (как и стенка кишечника). К 20 неделям гестационного развития начинают обнаруживаться гранулярные пневмоциты – альвеоциты II типа – будущие продуценты сурфактанта. Альвеоциты I типа, плоские клетки, покрывающие основную площадь альвеол и участвующие в газообмене, обнаруживаются к 24 неделям гестации. Параллельно идет развитие газообменных капилляров легких. К 19-20 неделям внутриутробного развития происходит контакт мембран альвеол и капилляров, что является основой постнатальной жизнеспособности ребенка. До 23-24 недель гестации альвеолярно-капиллярный барьер не совершенен и не способен обеспечить внематочное выживание преждевременно рожденного ребенка.

Формирование примитивных альвеол происходит примерно к 28 неделям гестационного развития. К рождению в срок у новорожденного сформировано примерно 50 миллионов альвеол. После рождения формирование альвеол продолжается, и количество их достигает 300 миллионов (как у взрослых). Основной период формирования альвеол длится с 36 недель гестации до 18 месяцев постнатального возраста. При этом его пик приходится на 5-6 месяцы жизни (считая от срочных родов).

Очевидно, что при преждевременном рождении процесс формирования легких еще далек от завершения. 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. Кроме того, на сегодняшний день известно три гена, ответственных за продукцию сурфактанта. Мутации каждого из этих генов могут приводить к развитию острого и хронического РДС [15, 24].

Ведущую роль дефицита сурфактанта в патогенезе РДС у новорожденных установили в своих исследованиях М.Е. Avery (США) [6] и

В. Robertson (Швеция) в конце 50-х – начале 60-х годов прошлого века. С тех пор им приписывается авторство открытия этого вещества. Однако, справедливости ради, следует упомянуть и других ученых, работы которых создали почву для этого открытия. Еще в 1929 Kurt von Neergaard проводил эксперименты, предполагающие наличие легочного сурфактанта и его причастности к первому вдоху новорожденного. Почти 25 лет спустя, Richard Pattle, John Clements и Chris Macklin, каждый из которых изучал эффекты газов нервно-паралитического действия на функцию легких, привнесли вклад в понимание физиологической функции легочного сурфактанта. И только 5 лет спустя свет увидела работа Mary Ellen Avery и Jere Mead [6].

Структура и функции легочного сурфактанта являлись предметом интенсивных исследований на протяжении нескольких десятилетий, что привело к углубленному пониманию его ведущей роли в патогенезе респираторных заболеваний в периоде новорожденности [33, 34]. Сурфактант состоит из сложного комплекса 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). Сурфактант синтезируется, хранится, секретруется и обратно захватывается пневмоцитами II типа, в которых он представлен в виде гранул. В просвете альвеол он находится в виде тонкой пленки на границе раздела сред газ/жидкость. Основными липидами сурфактанта являются дипальмитил-фосфатидилхолин, ненасыщенный фосфатидилхолин (примерно 36% и 32% соответственно), фосфатидилглицерол (около 10%); другие фосфолипиды – сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол – суммарно составляют около 8%.

Скорость синтеза сурфактанта напрямую коррелирует с морфологической и биохимической дифференцировкой пневмоцитов II типа и значительно возрастает на протяжении последнего триместра беременности. Ряд гормонов ускоряют структурное и (или) биохимическое

созревание системы синтеза сурфактанта. Среди них глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы Т3 и Т4, тиреотропный гормон (тиреолиберин), эстрогены, пролактин, эпидермальный фактор роста, β -адреномиметики. С клинической точки зрения наиболее изученными и полезными для практики являются глюкокортикоиды. Родоначалниками исследований в этой области являются Liggins и Howie, продемонстрировавшие, что назначение глюкокортикоидов беременным женщинами снижает частоту развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей [18]. При этом отмечается нарастание продукции фосфатидилхолина и истончение легочного интерстиция, что облегчает диффузию газов.

Хранящийся в альвеолоцитах II типа сурфактант экскретируется в просвет альвеол посредством экзоцитоза. В процессе родов под воздействием катехоламинов и при растяжении легких с началом дыхания его экскреция возрастает. Угнетают секрецию сурфактанта гипергликемия и гиперинсулинизм.

На фоне недостатка сурфактанта быстро прогрессирует ателектазирование альвеол, интерстициальный отек легких, достигающий в крайних случаях до альвеолярного отека с отложением фибрина в просвете альвеол. Газообмен драматически ухудшается. Нарастающие гипоксемия и гиперкапния вынуждают организм активизировать анаэробный путь получения макроэргических субстратов Эмбдена-Мейергофа, что приводит к нарастанию ацидоза. Сами по себе гипоксия и ацидоз угнетают и без того сниженную продукцию сурфактанта. Патологический круг замыкается.

Аntenатальная профилактика РДС

Описанные патофизиологические изменения в легких недоношенного ребенка позволяют утверждать, что лечение дыхательной недостаточности у таких детей может и должно начинаться еще до рождения пациента. Ключевыми моментами здесь выступают пролонгирование беременности,

если это возможно, тщательный мониторинг состояния плода и коррекция нарушений в системе мать-плацента-плод, борьба с инфекцией.

Значительного снижения частоты развития РДС и его тяжести удалось достигнуть путем проведения антенатальной профилактики глюкокортикостероидами (ГКС). По данным Всемирной организации здравоохранения одно только повсеместное внедрение антенатальной профилактики РДС кортикостероидами позволило бы ежегодно сохранить жизнь 400 000 недоношенным новорожденным [16].

Статистика демонстрирует, что однократный курс кортикостероидов снижает летальность недоношенных новорожденных, улучшает функциональное состояние незрелых легких. Японские исследователи констатируют, что антенатальная профилактика эффективна даже среди младенцев, рождающихся в сроке гестации менее 24 недель [19]. При этом в исследованиях J.P.Newnham и коллег повторные курсы гормонов не приводили к более значимому клиническому эффекту [3]. Схожие результаты получены и канадскими исследователями. Повторные курсы ГКС не приводят к улучшению исхода преждевременных родов, а сопровождаются задержкой темпов внутриутробного развития, что проявляется снижением массы тела, роста, окружности головы [20]. Однако в своем более позднем исследовании эти же авторы, наблюдая за детьми в возрасте 18 и 24 месяцев, не подтвердили различий в массе тела и окружности головы между теми из них, кто получил один курс или несколько курсов ГКС [21]. N. Bontis с коллегами анализировали результаты антенатальной профилактики РДС бетаметазоном в трех группах детей. Первая группа получила стандартный курс гормона: 12 мг + 12 мг через 24 часа. Вторая группа получила еще одну дополнительную дозу 12 мг через 7 суток. Дети третьей группы после стандартного курса получали каждые 7 дней по 12 мг до момента рождения. Различий в заболеваемости и летальности новорожденных детей установлено не было [10]. И все-таки анализ базы данных Cochrane позволяет рекомендовать повторные введения

или курсы гормонов через 7 дней после окончания первого. Данные получены на большом клиническом материале (5700 детей от 4730 женщин) и демонстрируют снижение заболеваемости новорожденных и тяжести РДС при отсутствии негативных последствий в 2-3 летнем возрасте [29, 30].

В настоящее время для антенатальной профилактики РДС широко используются дексаметазон и бетаметазон. В научной медицинской литературе идет дискуссия об их сравнительной эффективности и безопасности. Исторически дексаметазон начали использовать раньше. Бетаметазон появился на рынке позже и позиционируется как более современный препарат с меньшим количеством и выраженностью побочных эффектов. Можно найти аргументы как в пользу одного препарата, так и другого. Так одно большое исследование, охватившее 1089 беременных женщин и 1161 ребенка, выявило, что использование дексаметазона достоверно снижает риск развития ВЖК у новорожденных (ОР 0,44, 95% ДИ 0,21-0,92) по сравнению с бетаметазоном. Но при этом недоношенные новорожденные, получавшие антенатальную профилактику дексаметазоном, значительно чаще нуждались в госпитализации в ОИТР (ОР 3,83, 95% ДИ 1,24-11,87) [8].

На сегодняшний день известно несколько механизмов действия ГКС, снижающих риск развития РДС и его тяжесть. Традиционно считается, что антенатальное воздействие экзогенных кортикостероидов на пневмоциты 2-го типа увеличивает продукцию сурфактанта этими клетками. Второй механизм связывают с противовоспалительным действием ГКС. Рождение недоношенного ребенка после курса стероидов сопровождается меньшей интенсивностью воспалительной реакции в легких, сопровождающей начало дыхания, травмирующего незрелые дистальные отделы легких. В третьих, ГКС стимулируют формирование эпителиальных натриевых каналов в альвеолоцитах. Посредством этих каналов происходит реабсорбция легочной жидкости после рождения, что улучшает механические свойства легких и облегчает газообмен [28].

Согласно “Creasy & Resnik’s Maternal-Fetal Medicine” 7th edition (2014) в настоящее время в развитых странах у беременных в сроке гестации 24-34 недели используется следующая схема профилактики СДР: 12 мг бетаметазона через 24 час на курс 24 мг или 6 мг дексаметазона каждые 12 часов на курс 24 мг [11]. Назначение повторных курсов кортикостероидов до сих пор обсуждается и носит рекомендательный характер из-за отсутствия убедительных данных об отдаленных последствиях. Так, например, согласно Green-Top Guideline No. 7(October 2010) RCOG повторные курсы 12 мг бетаметазона не рекомендуются из-за снижения массы тела плода и уменьшения окружности головки плода. Однако повторный курс может быть предложен пациентке в случае его назначения в сроке гестации менее 26 недель и сохраняющемся риске преждевременных родов [28]. Согласно рекомендациям Ch. McKinlay с соавторами (2011) повторный курс глюкокортикоидов может быть назначен повторно через 7 дней в случае сохраняющегося риска преждевременных родов в сроке гестации до 34 недель. По мнению авторов, оптимальная схема использования глюкокортикоидов у пациенток с риском преждевременных родов должна быть представлена в протоколах на основании изучения отдаленных результатов у детей [29].

Согласно инструкции “ Методы ведения беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек (излитии околоплодных вод) и недоношенной беременности” утвержденной 6.06.2014 года МЗ РБ в нашей стране с целью антенатальной профилактики РДС используется Дексаметазон 0,4 % 1,0 мл в сроке гестации 175–237 дней (25 нед. – 33 нед. 6 дней) в курсовой дозе 24 мг по одной из схем [1]:

- 4 мг внутримышечно через 6 часов № 6,
- 6 мг внутримышечно через 12 часов № 4, курсовая доза 24 мг.

Альтернативой дексаметазона является бетаметазон (курсовая доза 24 мг) в дозе 12 мг с интервалом 24 часа или 6 мг каждые 12 часов. Если после истечения 7 суток после курса введения глюкокортикоидов срок гестации

составляет менее 34 недель и сохраняется высокий риск преждевременных родов, можно повторно ввести препарат по вышеуказанной схеме [1].

Подготовка к рождению

Следующим этапом лечения является подготовка родильного зала (операционной) к приему недоношенного ребенка. Список необходимого медицинского оборудования, лекарственных средств и изделий медицинского назначения подчинен задачам респираторной терапии. Не следует воспринимать этот список как полный перечень оснащения родильного зала. В нем нет некоторых лекарств, медицинской техники и изделий медицинского назначения, необходимых при первичной реанимации новорожденного, родившегося в состоянии тяжелой асфиксии, гипоксического или гиповолемического шока, с острой хирургической патологией и т.д. Например, в перечне отсутствуют наборы для катетеризации пупочной вены и артерии, троакары, аппаратура для инвазивного контроля артериального давления, для активной аспирации газа из плевральной полости, шприцевой дозатор, адреналин, инфузионные растворы. Это сделано для того, чтобы заострить внимание на том, что необходимо для проведения рациональной респираторной терапии.

Необходимое оборудование.

- Термометр. Температура в родильном зале или операционной (при родоразрешении путем операции кесарева сечения) должна быть не ниже 25°C, а лучше 28°C, причем чем меньше гестационный возраст ожидаемого ребенка, тем выше должна быть температура в помещении.

- Реанимационный стол с обогревом источником лучистого тепла и обогреваемым матрасом. Обогрев должен быть включен заранее!

- Теплые пеленки. Достаточное их количество следует согреть заранее. Если ожидается рождение ребенка с гестационным возрастом менее 30 недель, то необходим стерильный полиэтиленовый пакет, в который

помещают ребенка (которым окутывают ребенка) для уменьшения потерь тепла с испарением влаги.

- Отсос, он может быть электрическим или инъекционным.
- Катетеры для отсасывания слизи с вакуум-контролем.
- Интубационные трубки с внутренним диаметром 2.0 мм, 2.5 мм, 3.0мм и боковым портом для введения сурфактанта.
- Ларингоскоп с клинками № 0 и № 1.
- Аппарат ИВЛ, обеспечивающий подачу согретой увлажненной кислородо-воздушной смеси с плавной регуляцией концентрации кислорода. Аппарат должен позволять проводить не только ИВЛ, но и СРАР. Необходимо заранее согреть воду в увлажнителе до 37°C.

– Пульсоксиметр для контроля «сатурации» – насыщения гемоглобина кислородом (Sat O₂).

- Шприцы 5 и 10 мл.
- Перчатки.
- Сурфактант.
- При отсутствии интубационных трубок с боковым каналом для введения сурфактанта – катетеры различного диаметра для введения сурфактанта через обычные эндотрахеальные трубки.

– Весы. Сурфактант дозируется в миллиграммах на килограмм массы тела. Сурфактант вводится кратно целым флаконам, выбрасывать половину флакона столь дорогостоящего препарата, по меньшей мере, не разумно. Весы обязательно должны быть теплыми! Их следует поместить под источник лучистого тепла.

– На случай возможных затруднений при интубации трахеи необходимо иметь под рукой лицевые маски различных размеров и мешок для ручной ИВЛ.

- До рождения ребенка необходимо выполнить ряд манипуляций.
- Согреть реанимационный столик (лучистое тепло и матрас).

- Разместить на реанимационном столе теплые пеленки.
- Приготовить катетер для аспирации слизи из верхних дыхательных путей, подключить его к отсосу, проверить работоспособность отсоса.
- Проверить работоспособность аппарата ИВЛ, заправить водой увлажнитель, согреть его.
- Подготовить комплект интубационных трубок, ларингоскоп с клинками. В зависимости от срока беременности присоединить клинок к ларингоскопу (как правило, клинок № 0), проверить работоспособность ларингоскопа.
- Включить пульсоксиметр, проверить работоспособность датчика.
- Согреть сурфактант. При сроке беременности более 32 недель, особенно в случае проведенной антенатальной профилактики РДС, существует вероятность, что введение сурфактанта не потребуется. Производитель не предусматривает возможности хранения сурфактанта после его согревания. В такой ситуации до рождения ребенка препарат не согревать. Но рядом должен быть сотрудник, готовый это быстро сделать после рождения ребенка. Для этого надо подготовить водяную баню 37-38°C, в которой должен находиться термометр.

Опыт нашей работы показывает, что 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 [2]. Если ожидается рождение таких пациентов, сурфактант целесообразно согреть заблаговременно, до рождения ребенка (детей).

- 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 для проведения ручной ИВЛ и лицевые маски.
- Нарезать пластырь для крепления интубационной трубки, введенной через нос и через рот.

- Включить весы, согреть их источником лучистого тепла.

Лечение дыхательной недостаточности у недоношенного новорожденного призвано обеспечить адекватный газообмен с внешней средой, оптимизировать респираторную функцию незрелых легких. Этого можно достичь путем стабилизации поверхности газообмена, функциональной остаточной емкости легких, т.е. предупреждения ателектазирования незрелых альвеол на фоне дефицита сурфактанта. С учетом этиологии, терапия состоит из двух блоков действий: замещение дефицита эндогенного сурфактанта и подбор оптимального режима стартовой и последующей респираторной поддержки.

Сурфактантная терапия

Первые исследования, посвященные распылению синтетического сурфактанта (не содержащего белковых фракций) в легкие ребенка с РДС были опубликованы вскоре после того, как в Бостонской клинике от РДС умер Patrick Bouvier Kennedy – сын Президента США John F Kennedy. Эти исследования оказались безуспешными. Следующим этапом стали попытки использовать сурфактант природного происхождения. В начале 70-х годов Goran Enhorning and Bengt Robertson на крысах продемонстрировали перспективность применения нативного сурфактанта. Вскоре после них Forrest Adams показал успешность введения натурального сурфактанта у ягнят.

Первый успешный опыт заместительной сурфактантной терапии у 10 новорожденных детей датируется 1980-м годом, когда T.Fujiwara (работавший двумя годами ранее с F. Adams) с коллегами сообщили о первом успешном применении модифицированного бычьего сурфактанта, вводимого

в легкие недоношенного ребенка для лечения БГМ [13]. Через непродолжительное время, уже в первой половине 90-х годов, благодаря дальнейшим работам Т. Fujiwara и В. Robertson сурфактантная терапия стала стандартом в лечении РДС и остается таковым по сей день [12, 32]. В настоящее время доступен ряд препаратов сурфактанта как нативного происхождения, получаемых из легких свиньи или телят, так и синтетических. У каждого из них есть свои сторонники. Эффект достигается при использовании и тех, и других [4], однако натуральные препараты дают более быстрое улучшение оксигенации и податливости легких [31].

За прошедшие десятилетия в мировой медицине накоплен большой опыт заместительной сурфактантной терапии при лечении РДС у недоношенных новорожденных. За это время произошла существенная эволюция взглядов на то, как и когда более рационально проводить сурфактантную терапию.

Достаточно длительный период времени сурфактант вводился недоношенным детям, находящимся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), после рентгенографического обследования, анализа газового состава крови и кислотно-основного состояния. Как правило, для проведения указанных процедур уходило не менее 1-1,5 часа. В настоящее время в качестве наиболее популярной следует выделить тактику сверххранного введения сурфактанта с быстрой последующей экстубацией пациента.

Сверххранное введение сурфактанта в современной медицинской литературе описывается в виде так называемой методики INSURE (INtubation SURfactant Extubation). Эта методика подразумевает интубацию трахеи на очень короткий временной промежуток, необходимый для введения сурфактанта. После этого пациент по-возможности быстро экстубируется и переводится на спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением (CPAP – Continuous Positive Airway Pressure) [17].

Анализ тактики первичной реанимации недоношенных детей при рождении с позиции сроков введения сурфактанта был проведен на

основании результатов работы отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». В исследование было включено 160 недоношенных новорожденных детей. Были выбраны два временных интервала: 2007 год, когда сурфактантная терапия проводилась после стабилизации кардио-респираторных показателей, подбора параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ), рентгенологического обследования (через 1-4 часа после рождения) и 2010 год, когда сурфактант вводился сразу после рождения в комплексе мероприятий по первичной реанимации. Использовался порактант альфа («Куросурф»).

Раннее введение сурфактанта в более высоких дозах в группе детей 2010 года ($148 \pm 42,7$ мг/кг фосфолипидов против $121 \pm 37,5$ мг/кг в 2007 году) позволило принципиально улучшить течение постнатального периода. При этом статистически значимо сократилась длительность лечения в ОИТР ($p=0,0186$), длительность ИВЛ и оксигенотерапии ($p<0,0001$), антибактериальной терапии ($p=0,000079$), антибактериальной терапии ($p=0,0356$).

Первичная помощь при рождении

При рождении недоношенного ребенка действия персонала должны быть четкими и согласованными. От этого очень сильно зависит успешность терапии.

1. Сразу после пересечения пуповины ребенок взвешивается и помещается на согретый реанимационный столик. Ребенок укрывается теплой пеленкой, а при сроке гестации менее 30 недель предварительно оборачивается полиэтиленовым пакетом.

2. Санация верхних дыхательных путей катетером с вакуум-контролем производится только при аспирационном синдроме или подозрении на него (кровь, околоплодные воды).

3. При сроке гестации более 32 недель выполняется назофарингеальная интубация (НФИ) трубкой соответствующего диаметра (чаще 3.0 мм).

4. Ребенок с трубкой НФИ подключается к аппарату ИВЛ в режиме СРАР. Положительное давление на выдохе должно составлять 5 см H₂O. Концентрация кислорода в подаваемом газе 21% - проведение СРАР начинается воздухом!

5. К ребенку подключается датчик пульсоксиметра. По совокупности клинических данных и результатов пульсоксиметрии оценивается достаточность респираторной поддержки. При уровне SpO₂ больше или равном 85% и клинических проявлениях дыхательной недостаточности (ДН) не более 1 степени ребенок оставляется на СРАР через НФИ, налаживается инфузионная терапия для поддержания нормогликемии и пациент в транспортном инкубаторе переводится на пост интенсивной терапии (в отделение интенсивной терапии). При уровне SpO₂ ниже 85% и (или) клинических проявлениях ДН 2 степени допустимо увеличение положительного давления до 6 см H₂O и концентрации кислорода во вдыхаемой смеси до 25%. Если ребенок нуждается в концентрации кислорода 30% и более, показано введение сурфактанта.

6. При сроке гестации 32 недели и меньше целесообразно сразу выполнить интубацию трахеи. Кроме этого, интубацию трахеи сразу следует производить у детей со сроком гестации до 34 недель включительно, если это ребенок от матери, страдающей сахарным диабетом или дети от многоплодной беременности.

7. Ребенок с эндотрахеальной трубкой подключается к аппарату ИВЛ в режиме СРАР. Положительное давление на выдохе должно составлять 5 см H₂O. Концентрация кислорода в подаваемом газе 21% - проведение СРАР начинается воздухом! При массе тела ребенка менее 1000г в качестве стартового газа используется 30% кислород.

8. Через боковой канал интубационной трубки эндотрахеально вводится сурфактант в дозе около 200 мг/кг массы тела в пересчете на фосфолипиды. При этом аппаратная ИВЛ не проводится, пациент дышит самостоятельно в режиме СРАР! Для предупреждения заброса сурфактанта в контуры аппарата ИВЛ допустимо использование ручного режима вентиляции аппаратом ИВЛ, производя вдохи нажатием соответствующей кнопки. При этом на аппарате следует установить ограничение давления на вдохе не более 15–20 сантиметров водного столба.

9. К ребенку подключается датчик пульсоксиметра. По совокупности клинических данных и результатов пульсоксиметрии оценивается достаточность респираторной поддержки. При уровне SpO_2 больше или равном 85% и клинических проявлениях дыхательной недостаточности (ДН) не более 1 степени ребенок оставляется на СРАР через эндотрахеальную трубку, налаживается инфузионная терапия для поддержания нормогликемии и пациент в транспортном инкубаторе переводится на пост интенсивной терапии (в отделение интенсивной терапии). Во время транспортировки интубационная трубка продолжает находиться в трахее, что позволяет при необходимости немедленно перейти к ИВЛ. В отделении (на посту интенсивной терапии) интубационная трубка подтягивается до уровня нахождения дистального конца в надсвязочном пространстве и дальнейшая респираторная поддержка методом СРАР проводится в режиме НФИ.

Если ребенок родился в сроке гестации 27 недель и менее, пациент после введения сурфактанта продолжает оставаться на аппаратной ИВЛ. При поступлении такого ребенка в отделение целесообразно перейти на высокочастотную осцилляторную вентиляцию (High Frequency Oscillatory Ventilation – HFOV). Эта технология используется в нашей практике в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». В мировой практике имеются работы, указывающие на предпочтительность стартовой HFOV у детей со сроком гестации ≤ 28 нед. Сурфактант вводится на фоне такой вентиляции, равномерно распределяясь по легким [9]. Сама по себе идея такой тактики не нова. Ещё в 1989-1992

годах 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 всё большее количество приверженцев [25].

При уровне SpO_2 ниже 85% и (или) клинических проявлениях ДН 2 степени допустимо увеличение положительного давления до 6 см H_2O и концентрации кислорода во вдыхаемой смеси до 30-35%. Если ребенок нуждается в концентрации кислорода более 35%, показан перевод на ИВЛ.

Тенденция последних лет проявляется во все более широком использовании неинвазивных технологий поддержки функции внешнего дыхания у недоношенных детей. Заслуживает внимания работа немецких ученых, предлагающих новый способ проведения сурфактантной терапии. Сразу после рождения пациент переводится на назальный СРАР. Оценивается эффективность дыхания и степень кислородозависимости. Если недоношенный ребенок при этом нуждается в кислороде более 30%, то сурфактант вводится через тонкий катетер, заведенный в трахею под прямой ларингоскопией, т.е. без использования интубационной трубки. В исследование были включены дети с гестационным возрастом 26-28 недель. Авторы констатировали, что такой метод сурфактантной терапии позволил снизить необходимость в последующей ИВЛ с 46% в контрольной группе до 28% в исследуемой, а также сократить длительность ИВЛ [7]. Методика новая, находится в стадии изучения, но уже имеет целый ряд приверженцев, в частности, в Австралии [27], активно применяется в Федеральном государственном учреждении «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России.

Литература

1. Методы ведения беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек (излитии околоплодных вод) и недоношенной беременности: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.06.2014, регистрационный № 041-0514. – Минск, 2014. – 12 с.
2. Устинович, Ю.А. Сверхранняя сурфактантная терапия в неонатологии: учеб.-метод. пособие / Ю.А. Устинович, О.Я. Свирская // Минск: БелМАПО.- 2011.- 24 с.
3. Antenatal corticosteroids: the good, the bad and the unknown / J.P. Newnham [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.- 2002.- Vol. 14.- P. 607-612.
4. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia/ M. Laughon [et al.] // Pediatrics.- 2009.- Vol. 123, № 1.- P. 89-96.
5. Apnea of prematurity: what's new? / G. Moriette [et al.] // Arch. Pediatr.- 2010.- Vol.17, № 2.- P. 186-190.
6. Avery, M.E. Surface proteins in relations to atelectasis and hyaline membrane disease / M.E. Avery, J. Mead // Am. J. Dis. Child.- 1959.- Vol. 97.- P. 517-523.
7. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial / W. Göpel [et al.] // Lancet.- 2011.- Vol. 378, № 9803.- P. 1627-1634.
8. Brownfoot, F.C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Electronic resource] / F.C. Brownfoot, C.A. Crowther, P. Middleton // Cochrane Database Syst. Rev.- 2008.- Oct. 8;(4):CD006764.- Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843729>.- Date of access: 01.12.2011.
9. 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.
10. 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.

11. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: principles and practice / editors, Robert K. Creasy, Robert Resnik, Michael F. Greene, Jay D. Iams, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore. – Seventh edition. – 2014. – P. 507-515.
12. Engle, W.A. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate / W.A. Engle // Pediatrics.- 2008.- Vol. 121, № 2.- P. 419-432.
13. Fujiwara, T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease / T. Fujiwara [et al.] // Lancet.- 1980.- № 1.- P. 55-59.
14. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu [et al.] // . Lancet.- 2012.- Vol. 379.- P. 2151–2161.
15. Gower, W.A. Surfactant dysfunction / W.A. Gower, L.M. Nogee // Paediatr. Respir. Rev.- 2011.- Vol. 12, № 4.- P. 223-229.
16. Howson, C.P. March of Dimes PMNCH Save the Children World Health Organization. The Global Action Report on Preterm Birth / C.P. Howson, M.V. Kinney, J.E. Lawn, editor.- Geneva: World Health Organization.- 2012.
17. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation / K.L. Kyser [et al.] // Obstet. Gynecol.- 2012.- Vol. 119, № 4.- P. 795-800.
18. Liggins, G.C. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants // G.C. Liggins, R.N. Howie // Pediatrics.- 1972.- Vol. 50.- P. 515-525.
19. Mori, R. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation [Electronic resource] / R. Mori, S. Kusuda, M. Fujimura // J. Pediatr.- 2011.- Vol. 159, № 1.- P. 110-114.- Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334006>.- Date of access: 01.12.2011.
20. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial / K.E. Murphy [et al.] // Lancet.- 2008.- Vol. 20.- P. 2143-2151.
21. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes / E.V. Asztalos [et al.] // Pediatrics.- 2010.- Vol. 126, № 5.- P. 1045-1055.
22. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a

- systematic analysis and implications / H. Blencowe [et al.] // Lancet.- 2012.- Vol. 379.- P. 2162–2172.
23. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study / A. Kugelman [et al.] // J. Pediatr.- 2007.- Vol. 150, № 5.- P. 521-526.
 24. Noguee, L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency / L.M. Noguee // Biol. Neonate.- 2004.- Vol. 85, № 4.- P. 314-318.
 25. Patel, C.A. Outcome of infants with birth weights less than 1000 g with respiratory distress syndrome treated with high-frequency ventilation and surfactant replacement therapy / C.A. Patel, J.M. Klein // Arch. Pediatr. Adolesc. Med.- 1995.- Vol. 149, № 3.- P. 317-321.
 26. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years [Electronic resource] / C. Ruegger [et al.] // BMC Pediatrics- 2012.- Feb. 22.- Mode of access : <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/17>.- Date of access: 11.03.2012.
 27. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy / P.A. Dargaville [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.- 2011.- Vol. 96, № 4.- P. 243-248.
 28. Ramachandrappa, A. Elective Cesarean Section: It's Impact on Neonatal Respiratory Outcome / A. Ramachandrappa, L. Jain // Clin. Perinatol.- 2008.- Vol. 35, № 2.- P. 373–380.
 29. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review [Electronic resource] / C.J. McKinlay [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2011.- Jul. 30. - Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982021>.- Date of access: 01.12.2011.
 30. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes [Electronic resource] / C.A. Crowther [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev.- 2011.- Jun. 15;(6):CD003935.- Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678343>.- Date of access: 01.12.2011.
 31. Suresh, G.K. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome: Animal-derived or synthetic agents? / G.K. Suresh, R.F. Soll // Pediatr. Drugs.- 2002.- Vol. 4.- P. 485-492.

- 32.Sweet, D.G. The use of surfactants in 2009 / D.G. Sweet, H.L. Halliday // Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.- 2009.- Vol. 94, № 3.- P.78-83.
- 33.Van Golde, L.M. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance / L.M. Van Golde, J.J. Batenburg, B. Robertson // Physiol. Rev.- 1988.- Vol. 68.- P. 374-455.
- 34.Whitsett, J.A. RDS in the preterm infant / J.A. Whitsett // The lung: scientific foundations / Ed. by R.G. Crystal [et al.].- New York: Raven Press, 1991.- 1723 p.

Учебное издание

Устинович Юрий Анатольевич
Шишко Георгий Александрович
Андреева Надежда Леонидовна
Козлякова Ольга Владимировна
Недень Леонид Чеславович

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ю.А. Устинович

Подписано в печать 22. 09. 2015. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,56. Уч.- изд. л. 1,19. Тираж 50 экз. Заказ 205.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.