

О.А. СТЕПАНОВА

Казанская государственная медицинская академия

616.648-085

Респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных: современная тактика терапии и профилактики

Степанова Ольга Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии

420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11

тел. (843) 562-52-66, e-mail: kafped@yandex.ru

В лекции рассматриваются основные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: недоношенные, респираторный дистресс-синдром, терапия, профилактика.

O.A. STEPANOVA

Kazan State Medical Academy

Respiratory distress syndrome premature infants: modern tactics therapy and prevention

The lecture considers the main aspects of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, therapy and prevention of respiratory distress syndrome.

Keywords: preterm, respiratory distress syndrome, therapy, prevention.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных — самостоятельная нозологическая форма (шифр по МКБ-Х — Р 22.0), клинически выражается в виде дыхательной недостаточности в результате развития первичных ателектазов, интерстициального отека легких и гиалиновых мембран, в основе появления которых лежит дефицит сурфактанта, проявляющийся в условиях дисбаланса кислородного и энергетического гомеостаза [5].

Респираторный дистресс-синдром (синонимы — болезнь гиалиновых мембран, синдром дыхательных расстройств) — наиболее частая причина возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении. РДС является одним из самых частых и тяжелых заболеваний раннего неонатального периода у недоношенных детей, и на долю его приходится примерно 25% среди всех



умерших, а у детей, родившихся на 26–28-й неделях гестации, эта цифра достигает 80% [2, 3, 5].

Этиология и патогенез. Концепция о том, что основу развития РДС у новорожденных составляет структурно-функциональная незрелость легких и системы сурфактанта, в настоящее время остается ведущей, и ее позиции укрепились после того, как появились данные об успешном применении экзогенного сурфактанта [1, 3, 5].

Сурфактант — мономолекулярный слой на поверхности раздела между альвеолами и воздухом, основная функция которого заключается в снижении поверхностного натяжения альвеол. Синтезируется сурфактант альвеолоцитами II типа. Человеческий сурфактант состоит примерно на 90% из липидов и на 5–10% из протеинов. Основную функцию — снижение поверхностного натяжения и препятствие спадению альвеол на выдохе — выполняют поверхностно-активные фосфолипиды. Кроме этого, сурфактант защищает альвеолярный эпителий от повреждений и способствует мукоцилиарному клиренсу, обладает бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов и стимулирует макрофагальную реакцию в легких, участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких [7].

Альвеолоциты II типа начинают вырабатывать сурфактант у плода с 20–24-й недель внутриутробного развития. Особенно интенсивный выброс сурфактанта на поверхность альвеол происходит в момент родов, что способствует первичному расправлению легких. Система сурфактанта созревает к 35–36-й неделям внутриутробного развития.

Первичный дефицит сурфактанта может быть обусловлен низкой активностью ферментов синтеза, энергетической недостаточностью или усиленной его деградацией. Созревание альвеолоцитов II типа задерживается при наличии у плода гиперинсулинемии и ускоряется под воздействием хронической внутриутробной гипоксии, обусловленной такими факторами, как гипертония беременных, задержка внутриутробного развития. Синтез сурфактанта стимулируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин.

При дефиците или сниженной активности сурфактанта повышается проницаемость альвеолярных и капиллярных мембран, развивается застой крови в капиллярах, диффузный интерстициальный отек и перерастяжение лимфатических сосудов; происходит спадение альвеол и формирование ателектазов. Вследствие этого уменьшается функциональная остаточная емкость легких, дыхательный объем и жизненная емкость легких. Как следствие, увеличивается работа дыхания, происходит внутрилегочное шунтирование крови, нарастает гиповентиляция легких. Этот процесс приводит к развитию гипоксемии, гиперкапнии и ацидоза [1, 3].

На фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности возникают нарушения функции сердечно-сосудистой системы: вторичная легочная гипертензия с право-левым шунтом через функционирующие фетальные коммуникации, транзиторная дисфункция миокарда правого и/или левого желудочков, системная гипотензия.

При патологоанатомическом исследовании — легкие безвоздушные, тонут в воде. При микроскопии отмечаются диффузные ателектазы и некроз клеток альвеолярного эпителия. Многие из расширенных терминальных бронхиол и альвеолярных ходов содержат эозинофильные мембраны на фибринозной основе. У новорожденных, умерших от РДС в первые часы жизни, гиалиновые мембраны обнаруживаются редко [3].

Клинические признаки и симптомы. Наиболее часто РДС развивается у недоношенных с гестационным возрастом менее 34 недель. Факторами риска по развитию РДС среди новорожденных, родившихся в более поздние сроки и доношенных, являются сахарный диабет у матери, многоплодная беременность, изосерологическая несовместимость крови матери и плода, внутриутробные инфекции, кровотечение в связи с отслойкой или предлежанием плаценты, кесарево сечение до начала родовой деятельности, асфиксия плода и новорожденного [1, 7].

Классическая картина РДС характеризуется стадийностью развития клинических и рентгенологических симптомов, появляющихся через 2–8 часов после рождения: постепенное учащение дыхания, раздувание крыльев носа, «дыхание трубака», появление звучного стонущего выдоха, ретракция грудины, цианоз, угнетение ЦНС. Ребенок стонет, чтобы удлинить выдох, благодаря чему происходит реальное улучшение альвеолярной вентиляции. При неадекватном лечении происходит снижение АД, температуры тела, усиливаются мышечная гипотония, цианоз и бледность кожных покровов, развивается ригидность грудной клетки. При развитии в легких необратимых изменений могут появиться и нарастать общие отеки, олигурия. Аускультативно в легких выслушивается ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы. Как правило, наблюдаются признаки сердечно-сосудистой недостаточности [4, 5].

В зависимости от морфофункциональной зрелости ребенка и тяжести дыхательных нарушений клинические признаки дыхательных расстройств могут встречаться в различных комбинациях и иметь разную степень выраженности. Клинические проявления РДС у недоношенных с массой тела менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 недель имеют свои особенности: отмечается более пролонгированное развитие симптомов дыхательной недостаточности, своеобразная очередность проявления симптомов. Самые ранние признаки — разлитой цианоз на багровом фоне, затем вздутие грудной клетки в передневерхних отделах, позже — втяжение нижних межреберий и западение грудины. Нарушение ритма дыхания чаще всего проявляется в виде приступов апноэ, нередко наблюдается судорожное и парадоксальное дыхание. Для детей с экстремально низкой массой тела такие признаки, как раздувание крыльев носа, звучный выдох, «дыхание трубака», выраженная одышка, нехарактерны [5].

Клиническая оценка тяжести дыхательных нарушений проводится по шкалам Сильверман (Silverman) и Даунс (Downes). В соответствии с оценкой РДС подразделяется на легкую форму заболевания (2–3 балла), среднетяжелую (4–6 баллов) и тяжелую (более 6 баллов).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечается характерная триада признаков: диффузное снижение прозрачности легочных полей, границы сердца не дифференцируются, «воздушная» бронхограмма [5, 7, 8].

В качестве осложнений РДС возможно развитие синдромов утечки воздуха из легких, таких как пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард и интерстициальная эмфизема легких. К хроническим заболеваниям, поздним осложнениям болезни гиалиновых мембран относятся бронхолегочная дисплазия и стеноз трахеи [1, 4].

Принципы терапии РДС. Обязательным условием лечения недоношенных детей с РДС является создание и поддержание охранительного режима: снижение светового, звукового и тактильного воздействия на ребенка, местная и общая анестезия перед выполнением болезненных манипуляций. Большое значение имеет создание оптимального температурного режима, начиная с оказания первичной и реанимационной помощи



в родильном зале. При проведении реанимационной помощи недоношенным с гестационным возрастом менее 28 недель целесообразно дополнительно использовать стерильный полиэтиленовый пакет с прорезью для головы или одноразовую пеленку на полиэтиленовой основе, которые позволяют предотвратить избыточные потери тепла. **По окончании комплекса первичных и реанимационных мероприятий** ребенок из родильного зала переводится на пост интенсивной терапии, где помещается в кувез или под источник лучистого тепла [6].

Антибактериальную терапию назначают всем детям с РДС. Проводится инфузионная терапия под контролем диуреза. У детей, как правило, имеется задержка жидкости в первые 24–48 часов жизни, что требует ограничения объема инфузионной терапии. Большое значение имеет предотвращение гипогликемии [3].

При тяжелом РДС и высокой зависимости от кислорода показано проведение парентерального питания. По мере стабилизации состояния на 2–3-и сутки после пробного введения воды через зонд нужно постепенно подключать энтеральное питание грудным молоком или смесями для недоношенных, что уменьшает риск возникновения некротизирующего энтероколита [3].

Респираторная терапия РДС. Кислородотерапия используется при легких формах РДС с помощью маски, кислородной палатки, носовых катетеров [5].

CPAP — *continuous positive airway pressure* — постоянное (т.е. непрерывно поддерживаемое) положительное давление в дыхательных путях препятствует спадению альвеол и развитию ателектазов. Постоянное положительное давление увеличивает функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ), снижает резистентность дыхательных путей, улучшает растяжимость легочной ткани, способствует стабилизации и синтезу эндогенного сурфактанта [6]. Предпочтительнее использование биназальных канюль и устройств, обеспечивающих переменный поток (NCPAP) [3, 6].

Профилактическое или раннее (в течение первых 30 минут жизни) назначение CPAP применяется всем новорожденным гестационного возраста 27–32 недель при наличии у них самостоятельного дыхания. При отсутствии у недоношенного самостоятельного дыхания рекомендуется проведение масочной ИВЛ; после восстановления самостоятельного дыхания начинают CPAP.

Применение CPAP в родильном зале **противопоказано**, несмотря на наличие самостоятельного дыхания детям: с атрезией хоан или другими ВПР челюстно-лицевой области, диагностированным пневмотораксом, с врожденной диафрагмальной грыжей, с врожденными пороками развития, несовместимыми с жизнью, с кровотечением (легочным, желудочным, кровооточивостью кожных покровов), с признаками шока.

Терапевтическое использование CPAP. Показано во всех случаях, когда у ребенка развиваются первые признаки дыхательных расстройств и нарастает зависимость от кислорода. Кроме того, CPAP применяется как метод респираторной поддержки после экстубации новорожденных любого гестационного возраста.

Механическая ИВЛ является основным методом лечения тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных детей с РДС [3, 5, 6]. Следует помнить, что проведение ИВЛ даже при помощи самых совершенных аппаратов неизбежно приводит к повреждению легких. Поэтому основные усилия должны быть направлены на предотвращение развития тяжелой дыхательной недостаточности. Внедрение заместительной сурфактантной терапии и раннее применение CPAP способ-

ствует снижению удельного веса ИВЛ в интенсивной терапии новорожденных с РДС.

В современной неонатологии используется довольно большое количество методов и режимов ИВЛ. Во всех случаях, когда ребенок с РДС не находится в критическом состоянии, лучше начинать с режимов вспомогательной синхронизированной (триггерной) вентиляции. Это позволит ребенку активно участвовать в поддержании необходимого объема минутной вентиляции легких и будет способствовать уменьшению продолжительности и частоты осложнений ИВЛ. При неэффективности традиционной ИВЛ используется метод высокочастотной ИВЛ. Выбор конкретного режима зависит от выраженности дыхательных усилий пациента, опыта врача и возможностей используемого аппарата ИВЛ.

Необходимым условием эффективного и безопасного проведения ИВЛ является мониторинг жизненно важных функций организма ребенка, газового состава крови и параметров дыхания.

Заместительная терапия сурфактантом. *Заместительная терапия сурфактантом — патогенетический метод лечения РДС.* Данная терапия направлена на восполнение дефицита сурфактанта, и ее эффективность доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Она позволяет отказаться от высоких величин давления и концентраций кислорода при проведении ИВЛ, что способствует значительному снижению риска баротравмы и токсического действия кислорода на легкие, уменьшает частоту развития бронхолегочной дисплазии, повышает выживаемость недоношенных [6, 10].

Из зарегистрированных в нашей стране сурфактантов препаратом выбора является курсурф — натуральный сурфактант свиного происхождения. Выпускается в виде суспензии во флаконах по 1,5 мл с концентрацией фосфолипидов 80 мг/мл. Препарат вводится струйно или медленно струйно в эндотрахеальную трубку (последнее возможно только при условии использования специальных двухпросветных интубационных трубок). Курсурф перед применением необходимо согреть до 35–37°C. **Струйное введение препарата** способствует гомогенному распределению сурфактанта в легких и обеспечивает оптимальный клинический эффект [3, 6]. Экзогенные сурфактанты назначаются как для профилактики, так и для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных [6].

Профилактическим считается применение сурфактанта до развития клинических симптомов респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с наиболее высоким риском развития РДС: гестационный возраст менее 27 недель, отсутствие курса антенатальной стероидной терапии у недоношенных детей, родившихся на 27–29-й неделях гестации. Рекомендуемая доза курсурфа при профилактическом введении — 100–200 мг/кг.

Ранним терапевтическим применением называется использование сурфактанта у детей из группы риска по РДС в связи с нарастанием дыхательной недостаточности.

У недоношенных детей с регулярным самостоятельным дыханием на фоне раннего применения CPAP сурфактант целесообразно вводить лишь при нарастании клинических признаков РДС. Детям, родившимся на сроке гестации менее 32 недель и требующим интубации трахеи для проведения ИВЛ в родильном зале в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания, введение сурфактанта показано в течение ближайших 15–20 минут после рождения. Рекомендуемая доза



Курсурфа при раннем терапевтическом введении — не менее 180 мг/кг (оптимально — 200 мг/кг).

Отсроченное терапевтическое применение сурфактантов. Если новорожденному сурфактант не вводился с профилактической или ранней терапевтической целью, то после перевода на ИВЛ ребенка с РДС заместительная терапия сурфактантом должна быть проведена как можно раньше. Эффективность позднего терапевтического применения сурфактанта существенно ниже профилактического и раннего терапевтического применения. При отсутствии или недостаточном эффекте от введения первой дозы проводят повторное введение сурфактанта. Обычно повторно сурфактант вводят через 6-12 часов после введения предыдущей дозы.

Назначение сурфактанта для терапевтического лечения противопоказано при легочном кровотечении, отеке легких, гипотермии, декомпенсированном ацидозе, артериальной гипотензии и шоке. Прежде чем вводить сурфактант, необходимо стабилизировать состояние пациента. В случае осложнения РДС легочным кровотечением сурфактант можно применять не ранее чем через 6-8 часов после купирования кровотечения.

Профилактика РДС. Применение следующих мероприятий позволяет повысить выживаемость среди новорожденных с риском развития РДС [4]:

1. Антенатальная ультразвуковая диагностика для более точного определения гестационного возраста и оценки состояния плода.
2. Непрерывный мониторинг плода с целью подтверждения удовлетворительного состояния плода во время родов или выявления дистресса плода с последующим изменением тактики ведения родов.
3. Оценка зрелости легких плода до родов — соотношение лецитин/сфингомиелин, содержание фосфатидилглицерина в околоплодных водах.
4. Профилактика преждевременных родов с использованием токолитиков.
5. Антенатальная кортикостероидная терапия (АКТ).

Кортикостероиды стимулируют процессы клеточной дифференцировки многочисленных клеток, включая альвеолоциты II типа, способствуют увеличению продукции сурфактанта и эластичности легочной ткани, снижают выход белков из легочных сосудов в воздушное пространство. Антенатальное применение кортикостероидных препаратов женщинам с риском преждевременных родов в 28-34 недели значительно снижает частоту РДС, неонатальную смертность и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) [9].

Назначение кортикостероидной терапии показано при следующих состояниях:

- преждевременное излитие околоплодных вод;
- клинические признаки начала преждевременных родов (регулярная родовая деятельность, резкое укорочение/сглаживание шейки матки, открытие до 3-4 см);
- кровотечение во время беременности;
- осложнения во время беременности (в т.ч. преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода, предлежание плаценты), при которых досрочное прерывание беременности производится в плановом или экстренном порядке [5].

Сахарный диабет матери, преэклампсия, профилактически пролеченный хориоамнионит, пролеченный туберкулез не являются противопоказаниями к назначению АКТ. В этих случаях проводится соответственно жесткий контроль гликемии, мониторинг артериального давления. Кортикостероидная терапия

назначается под прикрытием противодиабетических препаратов, гипотензивной или антибактериальной терапии [5].

Кортикостероидная терапия противопоказана при системных инфекционных заболеваниях (туберкулез). Меры предосторожности должны быть соблюдены при подозрении на хориоамнионит (терапия проводится под прикрытием антибиотиков).

Оптимальным интервалом между проведением терапии кортикостероидами и родоразрешением является промежуток от 24 часов до 7 дней от начала терапии.

Препараты, применяемые для профилактики РДС:

Бетаметазон — 2 дозы по 12 мг внутримышечно через 24 часа.

Дексаметазон — по 6 мг внутримышечно каждые 12 часов в течение 2 дней. Поскольку в нашей стране препарат дексаметазона распространен в ампулах по 4 мг, рекомендуется внутримышечное его введение по 4 мг 3 раза в день в течение 2 дней [5].

При угрозе преждевременных родов предпочтительнее антенатальное введение бетаметазона. Он, как показали исследования, быстрее стимулирует созревание легких, способствует снижению частоты ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей с гестационным возрастом более 28 недель, приводя к достоверному уменьшению перинатальной заболеваемости и смертности.

Дозы кортикостероидов при многоплодной беременности не увеличиваются.

Повторный курс АКТ проводится не ранее чем через 7 дней после решения консилиума.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) продолжает оставаться одним из самых частых и тяжелых заболеваний раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных. Антенатальная профилактика и адекватная терапия РДС позволяют снизить летальность и уменьшить частоту осложнений при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. — М., 1995. — 136 с.
2. Недоношенность: Пер. с англ. / под ред. В.Х.Ю. Виктора, Э.К. Вуда — М.: Медицина, 1995. — 368 с.
3. Неонатология: Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 848 с.
4. Неонатология: Пер. с англ. / под ред. Т.Л. Гомелла, М.Д. Каннигам. — М., 1995. — 640 с.
5. Перинатальный аудит при преждевременных родах / В.И. Кулаков, Е.М. Вихляева, Е.Н. Байбарина, З.С. Ходжаева и др. // Москва, 2005. — 224 с.
6. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Методические рекомендации под ред. Н.Н. Володина. — М., 2009. — 32 с.
7. Шабалов Н.П. Неонатология. — В 2 т. — М.: МЕДпресс-информ, 2006.
8. Эммануилидис Г.К., Байлен Б.Г. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных / Пер. с англ. — М., Медицина, 1994. — 400 с.
9. Crowley P., Chalmers I., Keirse M. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials // BJOG. — 1990. — Vol. 97. — P. 11-25.
10. Yost C.C., Soll R.F. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome // Cochrane Library issue 4, 2004.