



ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

General Reanimatology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том III № 3

Москва
2007

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ СУРФАКТАНТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

С. А. Перепелица², А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹

¹ ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

² Областной родильный дом № 1, Калининград

Effects of Exogenous Surfactants on the Parameters of Blood Gas Composition in Neonatal Respiratory Distress Syndrome

S. A. Perepelitsa², A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹

¹ Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Regional Maternity Hospital No. 1, Kaliningrad

Цель исследования — изучить влияние сурфактанта — «Сурфактанта БЛ» и «Куросурфа» на оксигенирующие свойства легких при респираторном дистресс-синдроме (РДС) у недоношенных новорожденных детей. **Материалы и методы.** Исследования проведены у 81 недоношенного новорожденного ребенка с тяжелым течением РДС. В терапии заболевания использовались экзогенные сурфактанты: «Сурфактант БЛ» и «Куросурф». «Сурфактант БЛ» был применён у 52, а «Куросурф» — у 29 детей с РДС. Однородность детей обеих групп подтверждена статистически. Исследовали газовый состав крови и параметры искусственной вентиляции. **Результаты исследования.** Применение экзогенных сурфактантов «Сурфактанта БЛ» и «Куросурфа» приводило к нормализации газового состава крови, увеличению альвеолярной вентиляции, улучшению вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких. Использование экзогенных сурфактантов позволяет проводить ИВЛ с параметрами, близкими к физиологическим значениям. Не было выявлено достоверных различий влияния сурфактантов на показатели газообмена. **Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром, сурфактант, искусственная вентиляция лёгких, среднее давление в дыхательных путях, газовый состав крови.

Objective: to study the effects of the surfactants Surfactant-BL and Curosurf on pulmonary oxygenizing properties in preterm neonatal infants with respiratory distress syndrome (RDS). The studies were performed in 81 preterm neonates with severe RDS. For the therapy of RDS, the exogenous surfactants Surfactant-BL and Curosurf were used in 52 and 29 children with RDS, respectively. The similarity of infants from both groups was statistically confirmed. Blood gas composition and artificial ventilation parameters were examined. **Results.** The administration of the exogenous surfactants Surfactant-BL and Curosurf normalized blood gas composition, enhanced alveolar ventilation, and improved pulmonary ventilation-perfusion relationships. The exogenous surfactants permit the performance of artificial ventilation when the values are close to the physiological ones. There were no significant differences in the effects on the surfactants on gas exchange parameters. **Key words:** respiratory distress syndrome, surfactant, artificial ventilation, mean airway pressure, blood gas composition.

Преждевременные роды — одна из важных проблем акушерства, так как именно недоношенные дети имеют высокий риск перинатальной заболеваемости и смертности в различные периоды жизни. На долю недоношенных детей приходится до 70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности. Несмотря на меры антенатальной профилактики, заболеваемость респираторным дистресс-синдромом (РДС) у недоношенных новорождённых остаётся высокой [1].

РДС у недоношенных детей отличается клиническим полиморфизмом. Как правило, в этой возрастной группе встречается первичная недостаточность системы сурфактанта (РДС I типа). Болезнь гиалиновых мембран является наиболее тяжёлой формой РДС. Ги-

линовые мембраны встречаются у 39–50% недоношенных новорождённых [2].

Гипоксия, гипервентиляция, гипероксия, переохлаждение, перегревание увеличивают потребление сурфактанта и повышают риск развития респираторного дистресс-синдрома. Дети, рождённые от матерей с сахарным диабетом, независимо от срока гестации, массы тела при рождении и характера родов, имеют высокий риск дефицита сурфактанта и развития РДС [3, 4].

Клиническая картина РДС проявляется признаками дыхательной недостаточности: учащением дыхания, раздуванием крыльев носа, участием в акте дыхания податливых мест грудной клетки, разлитым цианозом. Аускультативно над лёгочными полями вы-

Общая характеристика обследованных новорождённых ($M \pm m$)

Показатель	«Сурфактант БЛ» (n=52)	σ	«Куросурф» (n=29)	σ	p
Масса тела при рождении	2101,2±64,46	447	1850±80,87	435	0,3
Рост	43,7±0,41	2,8	42,5±0,53	2,8	0,49
Срок гестации	32,3±0,28	2,0	31,9±0,34	1,8	0,88
Пол:					
Мальчики	36 (69,2 %)		19 (65,5%)		
Девочки	16 (30,8%)		10 (35,5%)		
Оценка по шкале Апгар (балл):					
№ 1	5,0±0,17	1,3	5,2±0,14	0,8	0,79
№ 2	6,9±0,09	0,77	6,4±0,12	0,6	0,003*
Начало ИВЛ:					
С рождения	41 (78,8%)		27 (93%)		
Через 2–8 часов после рождения	5 (9,6%)		2 (7%)		
Через 8 ч и более после рождения	6 (11,5%)		—		

Примечание. * — статистически достоверное изменение, $p < 0,05$.

слушивается ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы. При нарастании дыхательной недостаточности присоединяются симптомы нарушения центральной и периферической гемодинамики [5].

Основным методом лечения респираторных нарушений у новорождённых остаётся применение ИВЛ. Основной задачей терапии РДС является применение оптимальных параметров искусственной вентиляции, минимизация риска осложнений ИВЛ и максимально быстрый перевод пациента на спонтанное дыхание [6]. Применение экзогенных сурфактантов, проведение ИВЛ с параметрами, наиболее близкими к физиологическим, являются наиболее эффективными в комплексной терапии РДС новорожденных.

Целью настоящего исследования — изучить влияние сурфактантов — «Сурфактанта БЛ» и «Куросурфа» на оксигенирующие свойства легких при РДС у недоношенных новорождённых детей.

Материалы и методы

Исследование газового состава крови, оценку параметров искусственной вентиляции изучали у 81 недоношенного новорожденного с тяжёлым течением РДС. Это были дети со сроками гестации от 29 до 35 недель и массой тела при рождении от 1180 г до 3400. Новорождённые по принципу случайной выборки разделены на 2 группы. Первая группа — 52 ребёнка, которым в комплексной терапии РДС применяли «Сурфактант БЛ». Вторая группа — 29 новорождённых, получившие «Куросурф». Лечение всех новорождённых осуществляли согласно общепринятому стандарту ведения недоношенного новорождённого.

Сравнительная характеристика новорождённых обеих групп приведена в таблице.

По основным характеристикам обе группы детей являются двумя выборками генеральной совокупности. Состояние 78,8% новорождённых первой группы и 93% — второй группы при рождении оценивали как очень и крайне тяжёлое. В клинической картине у новорождённых обеих групп преобладали симптомы выраженной дыхательной недостаточности, проявившиеся цианозом, одышкой с активным участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Аускультативно в лёгких, на фоне ослабленного дыхания, выслушивались крепитирующие хрипы. У остальных новорождённых клинические признаки РДС развились в ближайшие часы после рождения: одышка до 70 и более в ми-

нуту со значительным повышением работы дыхания, втяжением уступчивых мест грудной клетки и эпигастральной области. Появлялись приступы апноэ, сопровождающиеся усилением цианоза и гемодинамическими нарушениями.

Показания к введению сурфактантов:

1. Клинические и рентгенологические симптомы РДС;
2. Дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ в режиме IPPV в первые 24 часа жизни;
3. Гестационный возраст 29–35 недель;
4. Постнатальный возраст до 24 часов.

Сурфактанты не вводили новорождённым, у которых имелись клинические признаки врождённой инфекции и врождённые пороки развития.

Наличие признаков нарушений центральной и периферической гемодинамики, гипотермии, отёка головного мозга явилось относительным противопоказанием для введения сурфактантов. В этих случаях введение препарата откладывалось до устранения или регресса этих состояний.

Введение сурфактантов осуществляли согласно методическим рекомендациям производителей, утверждённым МЗиСР РФ [7, 8].

Санацию дыхательных путей не проводили в течение 4–6 часов после введения сурфактантов.

Недоношенные новорождённые обеих групп из родильного зала переводили в палату реанимации. При поступлении в палату ребёнка подключали к аппарату ИВЛ «Secrist — Millenium» и начинали ИВЛ в режиме IPPV с регистрацией режима и параметров. Проводили анализ газового состава крови, общий анализ крови, регистрацию исходных гемодинамических показателей, неинвазивный мониторинг насыщения гемоглобина кислородом, измерение температуры.

В дальнейшем обследование включало в себя:

1. Постоянное мониторное наблюдение аппаратом «Guardian» 730M/730PM компании Biosys Co. Ltd (Южная Корея). Производились: неинвазивная регистрация частоты пульса, насыщения гемоглобина кислородом, неинвазивное измерение артериального давления, непрерывная регистрация ЭКГ и плетизмограммы.
2. С помощью технологии ион-селективных электродов, на анализаторе Easy Blood Gas фирмы «Medica» (США), проводили измерение активности ионов водорода (pH), парциального давления кислорода крови (pO₂), с последующим расчётом насыщения кислородом при P50(%SO₂c), альвеолярно-артериального кислородного градиента (A-aDO₂), респираторного коэффициента (RI).

Исследовалась артериализированная капиллярная кровь, набранная в капилляр с коагулянтом, из дистальных отделов рук.

3. У всех новорождённых проводили регистрацию изменений ИВЛ: режима, частоты аппаратных вдохов, кон-

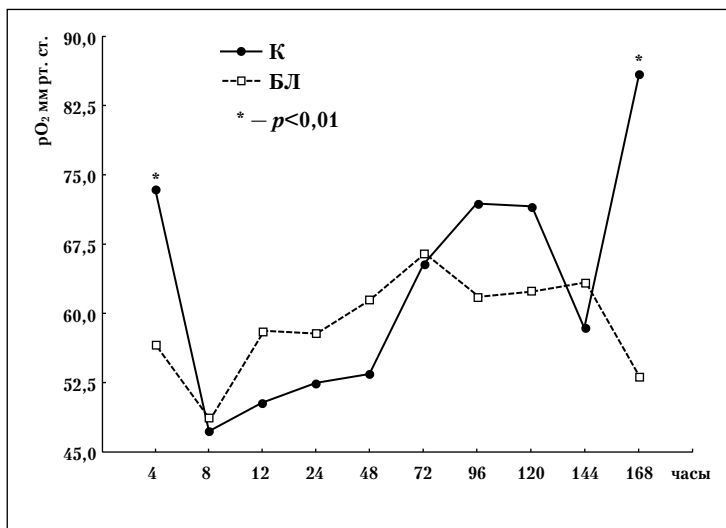


Рис. 1. Динамика pO₂ в процессе лечения.

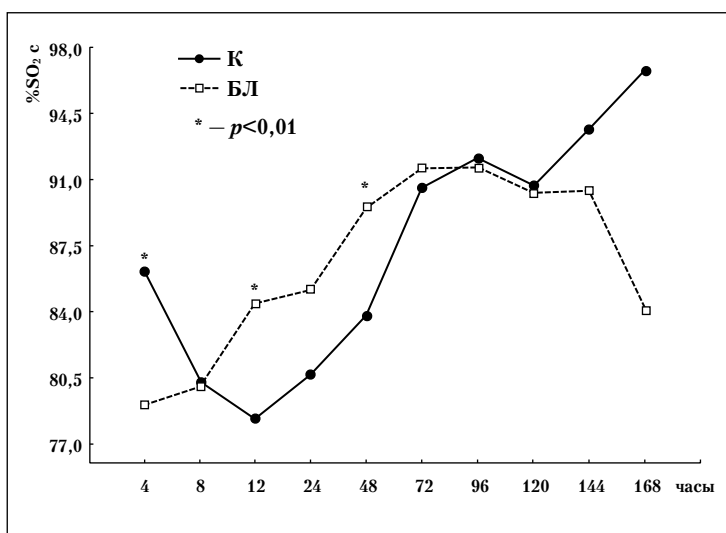


Рис. 2. Динамика %SO₂c в процессе лечения.

центрации кислорода в газовой смеси, максимального давления в конце вдоха, положительного давления в конце выдоха, времени вдоха, среднего давления в дыхательных путях (МАР) и соотношения времени вдоха ко времени выдоха.

4. Рентгенологическое исследование грудной клетки проводили в первые-вторые сутки проведения ИВЛ.

5. На 3-и сутки жизни, аппаратом «Combison 301» (Австрия), конвексным датчиком с меняющейся частотой от 3 до 5 МГц, в рамках В-режима, с помощью трёхмерного ультразвукового сканирования проводили полипозиционную нейросонографию через естественные акустические окна.

При анализе полученных результатов оценивали:

1. Клинический статус ребёнка во время введения препаратов и дальнейшего лечения;
2. Динамику изменения режимов и параметров ИВЛ;
4. Изменения газового состава;
5. Общую продолжительность проведения ИВЛ в родильном доме;
6. Частоту развития осложнений во время лечения;
7. Летальность.

При статистической обработке полученных данных применяли методы вариационной статистики, корреляционно-ре-

грессионного анализа, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во время введения сурфактантов мы не наблюдали осложнений. Новорождённые обеих групп перенесли введение препаратов удовлетворительно. Заброса препарата в дыхательный контур не отмечалось.

Р_О₂ крови (рис. 1) играет ключевую роль в оценке эффективности проводимой терапии. Этот показатель объективно и точно отражает эффективность проводимой ИВЛ, уровень оксигенации крови. Через 4 часа после введения сурфактантов отмечены следующие изменения средних величин р_О₂: у новорождённых, получивших «Куросурф», статистически достоверное увеличение р_О₂ на 26%, по сравнению с больными, получившими «Сурфактант БЛ». К 8-и часам проводимой терапии эти различия исчезли. Нормализация средней величины показателя у детей обеих групп произошла через 12 часов после введения сурфактантов. Эта закономерность сохранилась практически до окончания лечения в отделении. Появившаяся к 168-и часам терапии достоверная разница между средними величинами р_О₂ крови детей, с нашей точки зрения, не была связана с терапевтическим эффектом сурфактантов.

Анализ динамики %SO₂c (рис. 2) у новорождённых обеих групп дал следующие результаты: через 4 часа проведения ИВЛ отмечалось достоверное увеличение средней величины показателя у новорождённых, получивших «Куросурф». В последующие 4 часа лечения у новорождённых этой группы произошло снижение %SO₂, и к 12-и часам после введения сурфактантов среднее значение этого показателя было достоверно выше у новорождённых, получивших «Сурфактант БЛ». Такое волнообразное изменение %SO₂ сохранялась до 48-и часов проведения лечения. В дальнейшем достоверных отличий между средними величинами %SO₂c у новорождённых обеих групп не отмечено. Таким образом, у новорождённых, получивших «Сурфактант БЛ», произошла постепенная нормализация уровня оксигенации через 12 часов после начала терапии. У новорождённых, получивших «Куросурф», изменения показателя имели двухфазный характер, и нормализация %SO₂ произошла к 48-и часам лечения.

A-aDO₂ является одним из важнейших показателей газообменной функции лёгких. Расчёт A-aDO₂ позволяет определить повреждения альвеолокапиллярной мембраны, оценить степень их выраженности

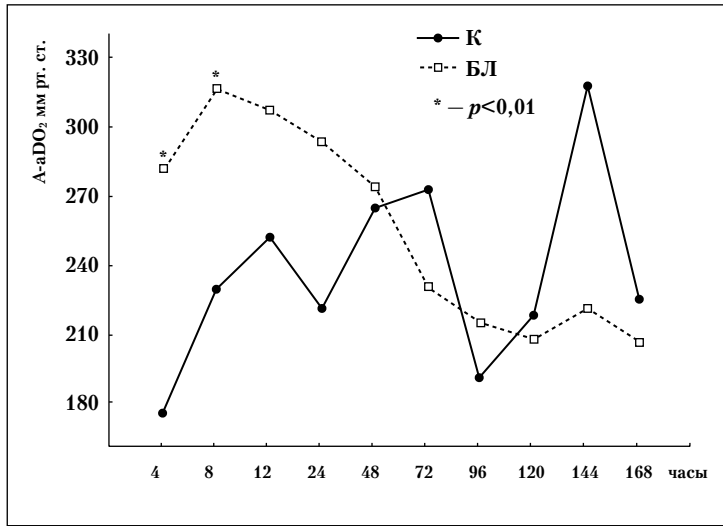
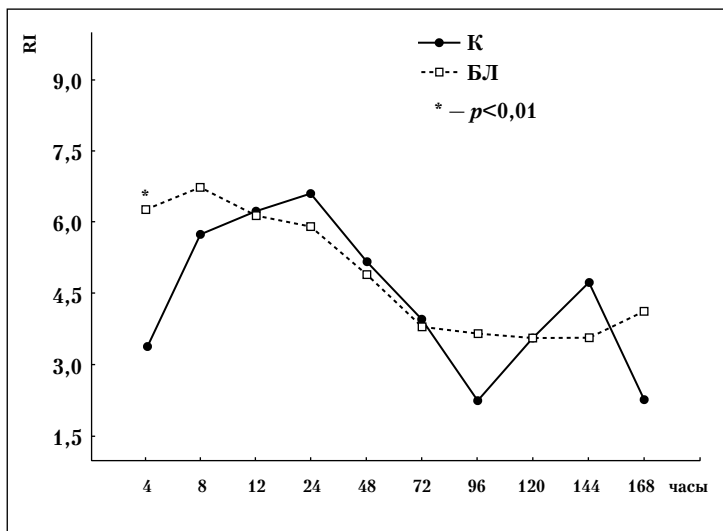
Рис. 3. Динамика A-aDO₂ в процессе лечения.

Рис. 4. Динамика RI в процессе лечения.

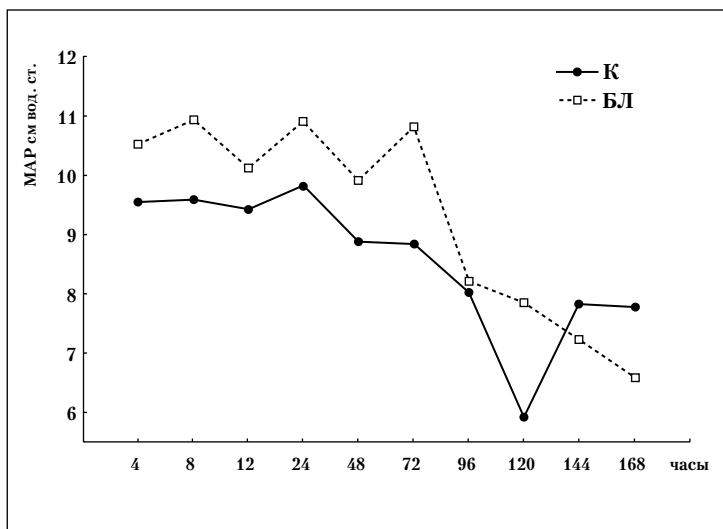


Рис. 5. Динамика MAP в процессе лечения.

и эффективность проводимой терапии. Изменения A-aDO₂ у новорождённых происходили по-разному и представлены на рис. 3. Через 4 часа после введения сурфактантов отмечено достоверное различие средних величин A-aDO₂: у новорождённых, получивших «Куросурф», этот показатель был на 38% ниже, чем у пациентов после терапии «Сурфактантом БЛ». Несмотря на введение сурфактантов на фоне ИВЛ, отмечался дальнейший рост A-aDO₂ у больных обеих групп. У новорождённых, получивших «Куросурф», изменения средней величины показателя носили волнообразный характер. После введения «Сурфактанта БЛ» максимальный рост средней величины A-aDO₂ отмечался к 8-и часам проведения ИВЛ, затем произошло снижение этого показателя. Достоверные различия средних величин A-aDO₂ отмечались в течение 8-и часов от начала терапии.

Анализ изменений средних величин RI (рис. 4) показал, что через 4 часа после введения «Куросурфа» величина RI у детей была на 46% ниже, чем у больных, получивших «Сурфактант БЛ». В дальнейшем изменения средних величин показателя у новорождённых обеих групп были схожими: увеличение RI на 8% в течение 8-и часов у новорождённых, получивших «Сурфактант БЛ», и на 94% в течение 24-х часов у больных, получивших «Куросурф», затем постепенное снижение респираторного индекса у новорождённых обеих групп. В течение дальнейшего наблюдения за динамикой RI у новорождённых обеих групп мы не отмечаем достоверных различий между средними величинами этого показателя.

Регулярное исследование газового состава крови является одним из основных методов мониторинга ИВЛ. Интегральным показателем, определяемым другими параметрами ИВЛ, является MAP. На рис. 5 представлены изменения MAP. Изменения MAP у новорождённых обеих групп носили однонаправленный характер. В начале лечения средняя величина MAP была выше нормальных величин у новорождённых обеих групп. В течение 24-х часов проведения ИВЛ средняя величина параметра практически не изменилась. Снижение MAP произошло сначала у новорождённых, получивших «Сурфактант БЛ», а затем у больных после введения «Куросурфа». В процессе лечения достоверных различий между средними величинами MAP у новорождённых обеих групп не отмечено.

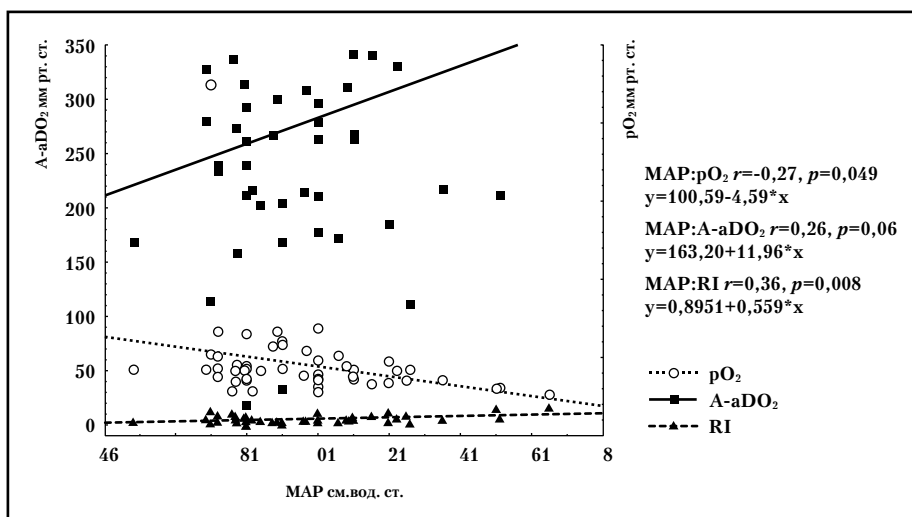


Рис. 6. Корреляции между MAP и pO_2 , $A-aDO_2$, RI через 4 часа после введения «Сурфактанта БЛ».

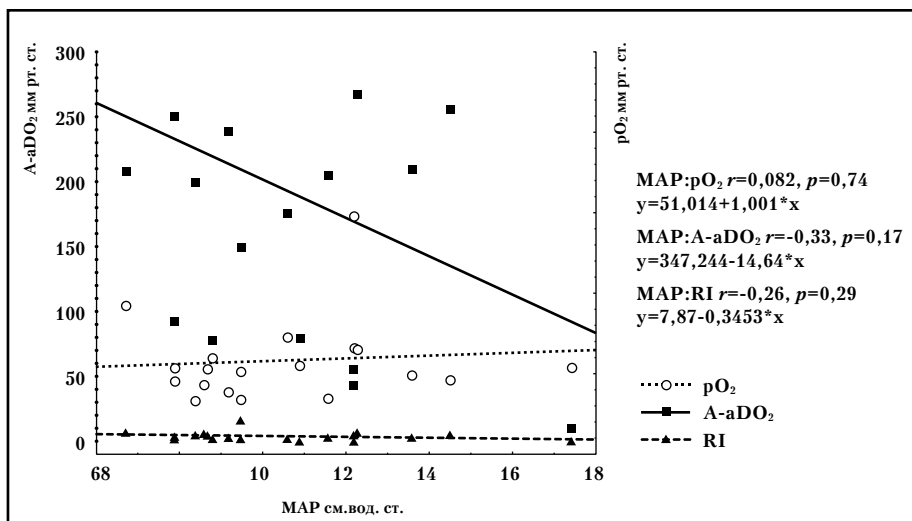


Рис. 7. Корреляции между MAP и pO_2 , $A-aDO_2$, RI через 4 часа после введения «Куросу́рфа».

Для более полного анализа изменений состояния газообмена в лёгких и поиска взаимосвязей между ними и параметрами ИВЛ нами был проведён корреляционно-регрессионный анализ связей величин MAP и величин pO_2 , $A-a DO_2$, RI . Анализ был выполнен для величин показателей на один момент времени — 4 часа после начала терапии. Этот момент был выбран в связи с тем, что в дальнейшем динамика средних величин многих показателей газообмена и параметров ИВЛ имела одинаковый характер в обеих группах больных, а величины показателей практически не отличались друг от друга, за исключением указанного временного момента. Кроме того, этот момент времени полностью перекрывал время, необходимое для введения дозы одного из изучавшихся препаратов.

Через 4 часа в группе новорождённых, получивших «Сурфактант БЛ», выявлены (рис. 6): умеренная обрат-

ная корреляция между MAP и pO_2 , умеренная прямая корреляция MAP и RI с достоверным коэффициентом корреляции ($p<0,05$), а также умеренная корреляционная зависимость между MAP и $A-a DO_2$. У новорождённых, получивших «Куросу́рф» (рис. 7), связь между MAP и pO_2 отсутствует. Таким образом, «Куросу́рф» увеличивает раскрытие альвеол, но вместе с тем, отсутствие корреляции между MAP и pO_2 , вероятно, связано с сохраняющимся повреждением альвеоло-капиллярной мембраны.

Как показали проведенные исследования, после введения экзогенных сурфактантов наиболее быстро происходила нормализация pO_2 и $\%SO_2c$. В то же время $A-aDO_2$ снижалась несколько дольше, что свидетельствовало о сохранении изменений в альвеоло-капиллярной мембране. RI , в определённой степени отражающий относительную диффузионную способность альвеоло-капиллярной мембраны по отношению к кислороду, характеризовался аналогичными изменениями. Таким образом,

эти два показателя можно использовать для прогнозирования течения заболевания.

Заключение

Применение экзогенных сурфактантов «Сурфактанта БЛ» и «Куросу́рфа» позволило нормализовать газовый состав крови, увеличить альвеолярную вентиляцию, улучшить вентиляционно-перфузионные отношения в лёгких, что способствовало восстановлению оксигенации в органах и тканях новорождённого. После введения сурфактантов возможно проведение ИВЛ параметрами, близкими к физиологическим значениям. Достоверных различий влияния исследованных сурфактантов на газовый состав крови у новорождённых с РДС не выявлено.

Литература

1. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. М: ГЭОТАР — Медиа; 2006. 11—13.
2. Шабалов Н. П. Неонатология. М. Медпресс — информ; 2004. 508—510.
3. Володин Н. П., Ефимов М. С., Дегтярёв Д. Н., Миленин О. Б. Принципы лечения новорождённых с респираторным дистресс-синдромом. Педиатрия 1998; 1: 26—32.
4. Гребенников В. А., Миленин О. Б., Рюмина И. И. Результаты клинических испытаний синтетического сурфактанта Exosurf Neonatal в России. Педиатрия 1995; 3: 65—68.
5. Михельсона В. А. (Ред.). Интенсивная терапия в педиатрии. Практическое руководство М.: ГЭОТАР — Медиа; 2003. 460—462.
6. Володин Н. Н., Дегтярёв Д. Н., Котик И. Е., Иванова И. С. Клинико-рентгенологическая диагностика дыхательных расстройств у недоношенных детей гестационного возраста менее 34 недель. Общая реаниматология 2005; 5: 28—33.
7. Розенберг О. А., Осовских В. В., Гранов Д. А. Сурфактант — терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний лёгких. СПб.; 2002. 30—31.
8. Куросурф. Монография по препарату. М.; 2000. 6—8.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера; 2003. 185—188.

Поступила 27.02.07