

Применение Сурфактанта БЛ у новорожденных с синдромом аспирации мекония

И.В. Виноградова, Г.И. Никифорова

Use of Surfactant BL in neonatal infants with meconium aspiration syndrome

I.V. Vinogradova, G.I. Nikiforova

Президентский перинатальный центр, Чебоксары

Проведена оценка эффективности двухкомпонентной сурфактант-терапии в комплексном лечении синдрома аспирации мекония тяжелой степени у 100 доношенных новорожденных. Основную группу составил 41 новорожденный, в комплексной терапии которых применялась двухкомпонентная сурфактант-терапия отечественным препаратом Сурфактант-БЛ. Группу сравнения составили 59 детей, получивших традиционное лечение без сурфактант-терапии. Выявлено, что комплексное лечение синдрома аспирации мекония тяжелой степени путем проведения двухкомпонентной сурфактант-терапии в виде лаважа трахеобронхиального дерева разведенным Сурфактантом-БЛ с последующим введением небольшой дозы препарата позволяет достоверно уменьшить время достижения нетоксической концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси, время нахождения детей на искусственной вентиляции легких и в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, синдром аспирации мекония, лечение, сурфактант-БЛ.

The efficiency of two-component surfactant therapy in the combination treatment of severe meconium aspiration syndrome was evaluated in 100 full-term neonatal infants. A study group included 41 neonatal infants who used combination treatment comprising two-component surfactant therapy with Surfactant BL made in Russia. A comparison group consisted of 59 infants who received conventional treatment without surfactant therapy. It was ascertained that the combination treatment of severe meconium aspiration syndrome via two-component surfactant therapy as tracheobronchial tree lavage with diluted Surfactant BL, followed by the administration of a small dose of the agent, could significantly reduce the time needed to achieve the nontoxic concentration of oxygen in the given gas mixture and that required for the neonates to be on mechanical ventilation and in an intensive care unit.

Key words: neonatal infants, meconium aspiration syndrome, treatment, surfactant BL.

Одно из самых грозных заболеваний неонатального периода связано с аспирацией загрязненной меконием амниотической жидкости [1]. По данным И. С. Сидоровой и соавт. (2000), средняя частота синдрома аспирации мекония составляет 2,14%, в то время как роды с меконияльными околоплодными водами происходят примерно у 9–15% рожениц [2]. Около половины новорожденных с синдромом аспирации мекония нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких [3]. Среди причин ранней неонатальной смертности новорожденных синдром аспирации мекония занимает 7-е место (2,5%), летальность колеблется от 5 до 40% [4].

Это заболевание встречается у доношенных или переносных детей существенно чаще, чем у недоношенных. Полагают, что низкая частота

синдрома аспирации мекония у недоношенных новорожденных обусловлена незначительным скоплением мекония в кишечнике плода и пониженной чувствительностью недоношенных к гипоксическому состоянию [5, 6]. При стандартных родах меконий из-за вязкости, высокого тонуса анального сфинктера и низкой перистальтики находится в кишечнике до позднего гестационного возраста [1].

В большинстве случаев аспирацию мекония связывают с острой или хронической асфиксией плода. Асфиксия вызывает спазм сосудов кишечника, гиперперистальтику и расслабление анального сфинктера, что приводит к отхождению мекония.

Амниотическая жидкость, загрязненная меконием, может быть жидкой, слегка зеленоватого цвета или густой консистенции. Это зависит как от времени эвакуации, так и количества мекония. Если меконий отошел более чем за 4 ч до родов, то кожа новорожденного окрашивается в зеленоватый цвет. Когда развивается асфиксия, плод компенсаторно делает дыхательные движения и аспирирует содержащие меконий воды. Синдром аспирации мекония вследствие внутриутробной или интранатальной аспирации обусловлен следующими основными механизмами:

© И.В. Виноградова, Г.И. Никифорова, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 4:15–19

Адрес для корреспонденции: Виноградова Ирина Валерьевна — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Президентского перинатального центра Минздрава Чувашии
Никифорова Галина Ивановна — врач анестезиолог-реаниматолог того же учреждения

428000 Чебоксары, Московский пр., д. 9, стр. 1

обструкцией дыхательных путей, значительным ингибированием активности легочного сурфактанта, спазмом легочных сосудов и развивающейся бронхопневмонией [1, 3].

Ранняя механическая закупорка дыхательных путей, действие солей желчных кислот и протеолитических ферментов, имеющих в меконии, в течение 48 ч приводят к развитию пневмонита, а обструкция мелких бронхов и ингибирование эндогенного сурфактанта — к субсегментарным ателектазам. К участкам ателектазов примыкают зоны повышенной аэрации. Они возникают вследствие вентильного эффекта («шаровой клапан») при частичной закупорке бронхов и приводят к образованию «воздушных ловушек». В результате всех этих механизмов, в том числе спазма капилляров в зоне повреждения легкого, снижаются вентиляционно-перфузионное отношение и растяжимость легких, уменьшается диффузионная способность альвеоло-капиллярной мембраны, увеличивается внутрилегочное шунтирование и сопротивление дыхательных путей. На фоне усиленного дыхания и неравномерной вентиляции может произойти разрыв альвеол, ведущий к развитию синдрома утечки воздуха.

Тяжесть течения синдрома аспирации мекония зависит от количества и консистенции аспирированной жидкости, а также от сроков аспирации. При легкой степени отмечается тахипноэ, проходящее через 48–72 ч, а показатели pCO_2 в артериальной крови и pH находятся в пределах нормы. Редко отмечается незначительная гипоксемия, корригируемая ингаляцией кислорода [1].

Средняя степень характеризуется одышкой, однако нарастание дыхательной недостаточности происходит быстрее, чем при легкой степени, и ее пик приходится на 24 ч. В артериальной крови отмечается гипоксемия, степень которой не соответствует тяжести легочной патологии (сопоставление с рентгенограммой грудной клетки). Это может говорить о стойкой легочной гипертензии с шунтированием крови справа налево на уровне как открытого артериального протока, так и предсердий [1].

Тяжелая степень характеризуется дыхательной недостаточностью, развивающейся сразу после рождения или в первые 24 ч жизни. Выявляется сочетание дыхательного и метаболического ацидоза, что требует немедленной коррекции [1]. Практически всегда развиваются признаки легочной гипертензии, стойкость которой обусловлена утолщением стенок сосудов легочных артерий вследствие их чрезмерной гипертрофии и гиперплазии при длительных сроках нахождения ребенка на «жестких» параметрах искусственной вентиляции легких. Следовательно, основными задачами лечения детей с тяжелой меконияльной аспирацией являются борьба с гипоксемией и дыхательной недостаточностью, уменьшение последствий

пневмонита, максимальное сокращение времени достижения нетоксической концентрации кислорода и нахождения ребенка на «жестких» параметрах искусственной вентиляции легких.

Эффективную, но недоступную для большинства учреждений здравоохранения схему лечения синдрома аспирации мекония описали В. В. Бондырев и К. Д. Горелик (2004). Они использовали многократный лаваж физиологическим раствором, высокочастотную искусственную вентиляцию легких, оксид азота при «жестких» параметрах искусственной вентиляции легких [1]. Ранее, в 2008 г. были опубликованы предварительные сведения об эффективности болюсного введения Сурфактанта-БЛ для лечения синдрома аспирации мекония, пневмонии у доношенных новорожденных [7] и респираторного дистресс-синдрома первого типа у недоношенных массой тела от 780 до 1600 г [8]. Однако детального исследования сурфактант-терапии синдрома аспирации мекония в доступной нам литературе мы не обнаружили.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности двухкомпонентной сурфактант-терапии (лаваж разведенным сурфактантом и последующее введение терапевтической дозы) в комплексном лечении синдрома аспирации мекония у доношенных новорожденных.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 100 новорожденных с синдромом аспирации мекония тяжелой степени. Диагноз основывался на клинических признаках острой дыхательной недостаточности, гипоксемии и данных рентгенографии грудной клетки. Пациенты были разделены на две группы.

Основную группу составил 41 новорожденный. Эти дети получали стандартное комплексное лечение, которое включало респираторную, инфузионную, антибактериальную терапию, энтеральное и парентеральное питание и двухкомпонентную сурфактант-терапию. В качестве препарата сурфактанта использовали российский препарат Сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Россия). Двухкомпонентный способ сурфактант-терапии состоял в проведении лаважа трахеобронхиального дерева разведенным препаратом Сурфактант-БЛ. Для этого препарат (75 мг во флаконе) разводили в 2,5 мл физиологического раствора, согласно инструкции фирмы производителя [9]. Из этой эмульсии брали 0,5 мл и дополнительно разводили физиологическим раствором до 5,0 мл (осторожно перемешивая и не встряхивая) и проводили лаваж трахеобронхиального дерева дробно двумя порциями. Оставшиеся 2,0 мл (60 мг) эмульсии вводили попеременно по 1,0 мл в левый и в правый

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	основная	сравнения	
Число пациентов	41	59	
Гестационный возраст (нед)	38,3±0,15	38,2±0,12	>0,05
Пол (количество детей), %			
	мужской	51,2±7,90	61,0±6,40
женский	48,8±7,90	39,0±6,40	>0,05
Оценка по шкале Апгар, баллы			
	на 1-й минуте жизни	3,6±0,16	3,3±0,16
на 5-й минуте жизни	5,6±0,21	6,5±0,19	<0,01

бронхи болюсно через санационный катетер. Второй флакон препарата вводили микроструйно, так что общая доза составляла 50 мг/кг.

В группу сравнения вошли 59 новорожденных, получавших такую же терапию, что и в основной группе, за исключением сурфактант-терапии. Из исследования были исключены пациенты, поступившие в отделение позднее 3 сут с момента рождения. Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп приведена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что по основным характеристикам обе группы детей являются сопоставимыми. Различий по антропометрическим показателям и срокам гестации между новорожденными обеих групп не выявлено, за исключением достоверно ($p < 0,01$) меньшей величины оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни у пациентов основной группы, что указывает на большую тяжесть их состояния.

Показаниями для перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких были: дыхательная недостаточность III степени, положительное давление на выдохе СРАР¹ >6 см вод. ст., концентрация кислорода (FiO_2) >80%, сатурация (SaO_2) <90%, $pH < 7,25$. В связи с тяжестью состояния использовали «жесткие» параметры искусственной вентиляции легких: давление на вдохе — 23–35 см вод. ст., давление в конце выдоха — 4–6 см вод. ст., FiO_2 — 80–100%, время вдоха — 0,33–0,4 с, соотношение времени вдоха к времени выдоха — 1:1/1:1,5, среднее давление в дыхательных путях — 11 см вод. ст., частота дыхания 80–120 в минуту.

В контрольной группе применяли лаваж трахеобронхиального дерева физиологическим раствором (0,9% раствор натрия хлорида) по 2,5 мл, повтор санаций продолжался до получения чистых промывных вод.

При поступлении в палату ребенка подключали к аппарату искусственной вентиляции легких «Secrist Millenium» или «Babylog 8000» и начинали искусственную вентиляцию легких в режиме SIMV с регистрацией режима и параметров. Проводили анализ газового состава крови, общий анализ крови, реги-

страцию исходных гемодинамических показателей, неинвазивный мониторинг насыщения гемоглобина кислородом, измерение температуры.

Контроль эффективности терапии и динамики состояния пациентов осуществляли с помощью клинического мониторинга, исследования насыщения гемоглобина кислородом, pCO_2 , P_aCO_2 , основного состояния, pH крови и рентгенологического исследования грудной клетки в течение первых 5 дней терапии. Первое рентгенологическое исследование проводилось при поступлении новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии и переводе на искусственную вентиляцию легких, второе — через 8–12 ч, третье — на 3–5-е сутки и четвертое — после экстубации. Постоянное мониторное наблюдение осуществляли с помощью аппарата «Phillips M 3046A». Проводились неинвазивная регистрация частоты пульса, насыщения гемоглобина кислородом, измерение артериального давления, непрерывная регистрация ЭКГ и плетизмограммы. Критериями экстубации пациентов были среднее давление в дыхательных путях менее 7 см вод. ст., концентрация кислорода в подаваемой газовой смеси менее 30%, частота дыхания 30 в минуту, наличие собственного адекватного дыхания.

Эффективность терапии в обеих группах оценивали по следующим параметрам: время достижения нетоксической концентрации кислорода $FiO_2 = 0,4$; продолжительность искусственной вентиляции легких; время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В настоящее исследование не были включены пациенты с легкой и средней степенью тяжести синдрома аспирации мекония.

Оценку достоверности различий между вариантами проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены достоверные различия между двумя тактиками терапии синдрома аспирации мекония по основным параметрам динамики состояния новорожденных.

¹ Спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

Таблица 2. Эффективность терапии в сравниваемых группах

Показатель	Группа		p
	основная	сравнения	
Число пациентов	41	59	
Время достижения нетоксической концентрации кислорода $FiO_2=0,4$	2,2±0,32	18,0±3,67	<0,001
Длительность искусственной вентиляции легких, ч	84,9±5,51	120,6±9,36	<0,01
Продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, сут	8,5±0,41	10,5±0,56	<0,01

Тактика проведения лаважа трахеобронхиального дерева физиологическим раствором имеет своей целью снижение механической обструкции дыхательных путей, разжижение и удаление аспирированного мекония. При проведении лаважа трахеобронхиального дерева разведенным сурфактантом опирались на важнейшее свойство эмульсии сурфактанта — его высокую сорбирующую способность. Величина частиц (везикул) эмульсии Сурфактанта-БЛ составляет 0,2–0,5 мкм, и в 1 мг препарата содержится около 10^8 частиц [10]. Известно, что меконий эффективно связывается с легочным сурфактантом за счет химических и физических механизмов взаимодействия и инактивирует его. При этом критерием инактивации является потеря сурфактантом свойства эффективно снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз воздух — вода. Меконий, сорбированный на частицах экзогенно введенного сурфактанта, удаляется при лаваже, а следующее за ним введение терапевтической дозы сурфактанта 50 мг/кг выполняет роль заместительной терапии, приводя к повышению растяжимости легких, устранению ателектазов и улучшению вентиляционно-перфузионного отношения. Эффект терапии в обеих группах проявлялся улучшением аускультативной картины в легких и положительной динамикой на рентгенограммах грудной клетки. Через 24 ч после начала терапии положительная динамика наблюдалась у 55,3% больных основной группы и только у 34,8% детей группы сравнения. Величины основных параметров эффективности терапии приведены в табл. 2.

С целью предотвращения гипероксии постепенно уменьшали концентрацию кислорода в газовой смеси так, чтобы SaO_2 не превышала 95%. По данным кислотно-щелочного состояния у больных основной

группы удавалось достоверно быстрее смягчать параметры вентиляции и быстрее уходить от использования гипероксических дыхательных смесей.

Так, в основной группе уже через 2 ч после лаважа и введения сурфактанта была достигнута нетоксичная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси, тогда как в группе сравнения этого удалось достичь только к концу 1-х суток. Время нахождения новорожденных на искусственной вентиляции легких и в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных также было достоверно ниже в основной группе (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное лечение синдрома аспирации мекония тяжелой степени путем проведения двухкомпонентной сурфактант-терапии в виде лаважа трахеобронхиального дерева разведенным Сурфактантом-БЛ с последующим введением небольшой дозы препарата позволяет достоверно уменьшить время достижения нетоксической концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси, время нахождения детей на искусственной вентиляции легких и в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Мы полагаем, что такая терапия приведет к существенному снижению инвалидизации и смертности детей, а также даст экономический эффект за счет сокращения сроков госпитализации. Можно также предположить, что использование двухкомпонентной сурфактант-терапии в комплексном лечении детей с аспирацией мекония средней тяжести с последующей за этой процедурой экстубацией также приведет к сокращению сроков лечения и экономическому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев В.В., Горелик К.Д. Мекониальная аспирация, этиология, патоморфологические механизмы, оказание помощи на догоспитальном этапе. Конференция, посвященная памяти профессора Э.К. Цыбулькина: Материалы. М 2004; 28—32.
2. Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдокова А.Б., Макарова И.И. О риске развития аспирационного синдрома у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 3: 13—16.
3. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 848.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие: в 2 т. М: МЕДпресс-информ 2004; 1: 608.
5. Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Орлова О.О. и др. Ведение беременности и родов высокого риска. М: Медицинское информационное агентство 2004; 400.
6. Victor Y.H. Respiratory disorders in the newborn. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986; 94.
7. Немец В.Д., Тимофеева О.А., Копцева А.А., Тюменцева А.А. Болюсное введение Сурфактанта-БЛ для лечения легочной патологии новорожденных, обусловленной вторичным дефицитом сурфактанта. Съезд анестезиологов и реаниматологов для акушерства и неонатологии: Материалы. М 2008; 84.
8. Кривчанская Л.Ф., Ротару Д.И., Иешану В.И. и др. Безопасность и эффективность профилактического и терапевтического болюсного введения препарата Сурфактант-БЛ. Съезд анестезиологов и реаниматологов для акушерства и неонатологии: Материалы. М 2008; 52.
9. «О применении препарата Сурфактант-БЛ в неонатологической практике». Информ. письмо МЗ РФ №13'16/14 от 04.02.04.
10. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. Общая реаниматол 2007; 1: 66—77.

Поступила 11.04.11

БИСУРФ®

Уникальный российский препарат легочного сурфактанта - Сурфактант-БЛ применяется для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных и взрослых, при термоингаляционной и множественной травме, массивных гемотрансфузиях, сепсисе, и вирусных пневмониях.

Сурфактант-БЛ высокоэффективен в комплексной терапии при лечении тяжелых форм туберкулеза легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью.

Единственным производителем препарата является ООО «Биосурф», производственная база которого соответствует Национальному стандарту РФ ГОСТ Р. № 52249-2004.

В 2010 г. в инструкцию по применению включен способ болюсного введения Сурфактанта-БЛ недоношенным новорожденным. Препарат стал применяться в 2-3 приема с интервалом 5 мин на открытом контуре в дозе 50-75 мг/кг. Данная техника введения препарата позволяет исключить явления окклюзии и регургитации.

Во время эпидемии гриппа А/Н1N1 в 2009-2010 гг.

В ПЕРЕЧНЕ ЖНВЛС С 2005г.

Сурфактант-БЛ эффективно использовали для лечения более чем 180 больных с тяжелой пневмонией и ОРДС, находящихся на ИВЛ. Смертность в этой группе больных снизилась в 5-6 раз. В более ранней стадии ОРДС - синдроме острого повреждения легких препарат вводили ингаляционно в дозе 75 мг два раза в сутки, не дожидаясь развития критической гипоксемии, что приводило к быстрому обратному развитию пневмонии, позволяло избежать перевода больных на ИВЛ и исключало летальные исходы.

