

Вопросы практической педиатрии

2007 • том 2 • №4

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л
д л я н е о н а т о л о г о в и п е д и а т р о в

В номере:

- Судорожный синдром в грудном возрасте
- Болевой синдром у новорожденных
- Респираторная патология в детском возрасте
- Трансплантация печени у детей раннего возраста
- Возможности детской челюстно-лицевой хирургии
- Современная терапия ревматических болезней

On-line версия журнала
www.phdynasty.ru

Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей

А.Г.Антонов, А.Ю.Рындин

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Москва

Представлена информация об опыте использования в комплексной терапии респираторных нарушений у недоношенных новорожденных Сурфактанта-БЛ, дана оценка его эффективности. Показано, что, несмотря на быстрое внедрение высоких технологий в неонатологии, позволивших уменьшить частоту применения не только искусственной вентиляции легких, но и экзогенных сурфактантов у новорожденных с респираторными нарушениями, сохраняется высокая частота таких инвалидизирующих осложнений, как бронхолегочная дисплазия. Использование Сурфактанта-БЛ для профилактики этого осложнения может явиться ключом к решению данной проблемы.

Ключевые слова: новорожденные, респираторный дистресс-синдром, сурфактант, бронхолегочная дисплазия

Surfactant-BL in complex therapy of respiratory disorders in the neonate

A.G.Antonov, A.Yu.Ryndin

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Federal Agency for High Medical Technologies, Moscow

The article presents data on using Surfactant-BL in complex therapy of respiratory disorders in the premature neonate in the Russian Federation, and evaluates its efficacy. It is shown that despite a rapid introduction of high technologies in neonatology that permitted to decrease the frequency of using not only artificial ventilation of the lungs but also of exogenic surfactants in the neonate with respiratory disorders, a high occurrence of such invalidating complications as bronchopulmonary dysplasia still remains. The use of Surfactant-BL for prevention of this complication can be a key to solving this problem.

Key words: neonate, respiratory distress syndrome, surfactant, bronchopulmonary dysplasia

Блезни органов дыхания у новорожденных занимают значительное место среди причин неонатальных потерь. Ежегодно в России рождается около 30 000 детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), летальность при котором достигает 12,4% [1]. Столь же существенен вклад в неонатальную заболеваемость и смертность врожденных и неонатальных пневмоний. Так, по данным Минздрава РФ, в последние годы заболеваемость врожденной пневмонией составила в среднем 7,6 на 1000 детей, родившихся живыми. Среди детей, находящихся в критическом состоянии, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, распространенность врожденной пневмонии варьирует от 6 до 15% [2].

Хотя этиология и патогенез РДС достаточно сложны и не до конца уточнены, тем не менее, никем не оспаривается один из наиболее существенных факторов его развития – дефицит сурфактанта. Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность

альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух–гликокаликс. Он синтезируется альвеолоцитами II типа, обладает способностью снижать поверхностное натяжение в легочных альвеолах, предотвращая их коллапс и развитие ателектазов. До 80% сурфактанта составляют фосфолипиды, причем более 50% из них представлены фосфатидилхолином (лецитин). Другие фосфолипиды (сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтанолламин и др.) содержатся в значительно меньших количествах.

Известно два способа образования фосфатидилхолина – метилирование этаноламина и холиновый путь, при котором производное цитидина присоединяется не к глицериду, а к холину. Предполагается, что синтез сурфактанта начинается на 20–24-й нед внутриутробной жизни, однако образование лецитина идет с помощью метилирования, и только с 32–36-й нед гестации лецитин синтезируется холиновым путем. Процесс образования лецитина весьма чувствителен к гипоксии, гипотермии и ацидозу, что является важным звеном патогенеза РДС.

Важнейшей функцией легочного сурфактанта является обеспечение механики дыхания, однако в последние два десятилетия были выявлены не менее важные свойства сурфактантной системы, а именно – барьерная функция и свойства врожденного и адаптивного иммунитета [3]. Особую роль при этом играют сурфактант-ассоциированные белки, которые действуют в качестве первой линии защиты против

Для корреспонденции:

Рындин Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных детей Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-22-77

Статья поступила 01.04.2007 г., принята к печати 14.07.2007 г.

некоторых микроорганизмов и вирусов. Они также связывают некоторые поллютанты и аллергены, участвуют в поддержании нормального просвета бронхов.

Ведущим звеном патогенеза РДС считается дефицит сурфактанта, приводящий к нарушению соотношения вентиляции/кровоток в легких, развитию ателектазов, гипоксемии, смешанному ацидозу. Снижается эластичность легких, по-вышается сопротивление легочному кровотоку, появляется гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, развивается спазм легочных сосудов, увеличивается их проницаемость. В результате транссудации плазмы в альвеолы образуется фибрин, который при дефиците плазминогена становится основой для формирования гиалиновых мембран. Их образованию способствуют также артериальная гипотензия, гиповолемия, ацидоз, инфекция.

Современные технологии, позволяющие успешно лечить РДС, сочетают в себе рациональное использование оксигенотерапии, различных способов респираторной поддержки: метода спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях с переменным потоком, традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в различных режимах и высокочастотной осцилляционной вентиляции легких в сочетании с лекарственной терапией.

Один из наиболее эффективных методов лечения дыхательной недостаточности, как при РДС, так и при пневмонии, у новорожденных является ИВЛ. Однако ее положительные эффекты, связанные с повышением внутригрудного давления и расправлением ателектазов, очень скоро превращаются в отрицательные факторы, приводящие к развитию таких осложнений, как синдром утечки воздуха, бронхолегочная дисплазия (БЛД). Повреждающее действие на легочную ткань оказывает увеличенное давление в дыхательных путях и высокая концентрация кислорода. Поэтому уменьшение концентрации кислорода в газовой смеси и инспираторного давления при сокращении общей продолжительности ИВЛ является залогом снижения частоты осложнений, инвалидизации и повышения выживаемости при РДС и пневмониях у новорожденных детей.

Одним из наиболее эффективных способов достижения этой цели является патогенетически обоснованная заместительная терапия экзогенными сурфактантами.

В российской неонатальной практике довольно широкое применение получил Сурфактант-БЛ. Препарат был создан в Центральном научно-исследовательском институте рентгенодиагностики Минздрава РФ в рамках Федеральной программы «Дети России» и Отраслевой программы «Лекарственные средства для детей» и после клинических испытаний был разрешен для медицинского применения приказом МЗ РФ №261 от 14.07.2000 г.

Сурфактант-БЛ относится к природным препаратам легочного сурфактанта и, в отличие от синтетических, содержит весь комплекс фосфолипидов природного сурфактанта и сурфактант-ассоциированные белки SP-C и SP-B. Эти белки обеспечивают быстрое распределение фосфолипидов на поверхности альвеол в течение цикла вдох-выдох, способствуют реутилизации фосфолипидов альвеолоцитами II типа. Кроме того, экзогенно введенный Сурфактант-БЛ стимулирует синтез собственного сурфактанта, кото-

рый, в свою очередь, содержит весь спектр сурфактант-ассоциированных белков, в том числе SP-A и SP-D. Эти белки агрегируют липополисахарид грамотрицательных бактерий, связывают некоторые бактерии и вирусы и обладают прямым антибактериальным эффектом [9]. Введенный эндотрахеально сурфактант стимулирует санацию легких при аспирации мекония, мукоцилиарный клиренс, фагоцитоз альвеолярных макрофагов, расправление ателектазированных участков, восстановление локального иммунитета, подавляет активность клеточных элементов системной воспалительной реакции [4].

Сурфактант-БЛ широко применяется в различных регионах РФ. В общей сложности этим препаратом с успехом лечилось более 5 000 новорожденных с РДС, врожденной и неонатальной пневмонией, синдромом массивной меконияльной аспирации. При этом эффективность препарата в различных клиниках оценивалась от 67 до 89%.

Практически все исследователи, применявшие Сурфактант-БЛ в лечебных целях при дыхательной недостаточности у новорожденных, отмечают более быстрое снижение повреждающих режимов ИВЛ и сокращение ее продолжительности, а также значительное (в 2–3 раза) снижение летальности от РДС и врожденной пневмонии по сравнению с контролем.

Конечно, с течением времени существенный вклад в снижение неонатальных потерь от респираторной патологии внесло совершенствование дыхательной терапии, тем не менее, практически во всех клиниках, имеющих наибольший опыт применения Сурфактанта-БЛ (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Москва; НИИ охраны материнства и детства, Екатеринбург; отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Челябинска и Челябинской области при участии кафедры неотложной педиатрии и неонатологии Уральской государственной медицинской академии последипломного образования; Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Минздравсоцразвития России), изменилась структура ранней неонатальной смертности, в которой респираторный дистресс-синдром не только не доминирует, но в некоторых учреждениях отсутствует вообще (сведения по лечебным учреждениям взяты из соответствующих отчетов).

Активное использование Сурфактанта-БЛ отделением реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных детей в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий началось в 2001 г. Препарат применялся в первые сутки жизни в дозе 75 мг/кг у детей с первичным диагнозом РДС, находящихся на ИВЛ, методами микроструйного введения и с помощью ингаляций (через встроенный в аппарат ИВЛ небулайзер) без отключения от аппарата. Как показывают данные отчете-

Таблица. **Выживаемость (%) маловесных детей в зависимости от массы тела (по данным за 1987–2006 гг.)**

Масса, г	Годы					
	1987–1988	1992–1996	1997–2001	2002–2004	2005	2006
Менее 1000	3,5	8,42	30,4	36	47,8	72,7
1000–1499	52	66,62	77,08	93,5	92,7	84,4
1500–1999	69,6	92,8	91	96,7	98,1	98,1
2000–2499	92,6	96,5	98,72	98,72	98,2	98,7

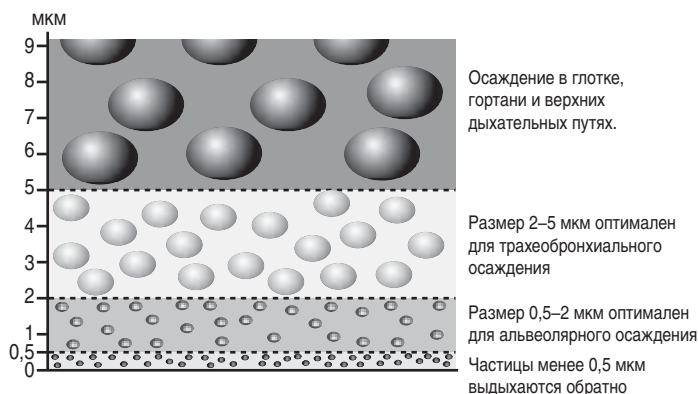


Рис. 1. Проникновение небул в дыхательные пути в зависимости от их размера.

тов нашего отделения за 20 лет, значительно повысилась выживаемость недоношенных детей, особенно с началом заместительной сурфактантной терапии (см. таблицу).

Всего в 2001–2007 гг. включительно Сурфактант-БЛ использовали у 180 новорожденных различного гестационного возраста. Максимальное число введений препарата – трехкратно. Использовано 239 доз препарата.

У новорожденных с первичным диагнозом РДС ($n = 116$), со сроком гестации $32,14 \pm 2,9$ нед ($M \pm sd$), массой тела при рождении $1839,9 \pm 641,8$ г, длиной $41,7 \pm 4,7$ см, в целом, отмечалась положительная динамика состояния в среднем через 4–6 ч после введения. В 72,4% потребовалось однократное введение, в 26,7% – двукратное, и только в одном случае (0,9%) – трехкратное введение Сурфактанта БЛ.

Выживаемость новорожденных с РДС была высокой и составила 92,24%. Использование у детей из этой группы высокочастотной осцилляторной вентиляции в комплексе с Сурфактантом-БЛ способствовало снижению продолжительности ИВЛ с токсической концентрацией кислорода (>60%), более быстрому достижению нетоксической его концентрации (<40%) и нормализации вентиляционно-перфузионных отношений [5].

Срок гестации умерших составил $27,67 \pm 2,4$ нед, масса тела при рождении – $1060,2 \pm 339,9$ г, длина – $35,8 \pm 3,48$ см, причем 55,5% умерших составила группа с экстремально низкой массой тела и сроком гестации менее 27 нед. Только у одного умершего ребенка до 48 ч жизни диагноз РДС был подтвержден гистологически, смерть остальных детей наступила в сроки от 3 до 75 сут жизни, и ее причинами были внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и инфекционные осложнения (пневмония, сепсис).

Сурфактант-БЛ содержит достаточно высокие концентрации сурфактант-ассоциированных белков SP-B, SP-C (1,8–2,5% суммарно), в отличие от наиболее широко применяемого в мире сурфактанта, препарата порактант альфа, содержание в котором SP-B и SP-C около 1% в соотношении 1 : 2. Кроме того, Сурфактант-БЛ имеет сходство с составом легочного сурфактанта *in situ* по содержанию и составу фосфолипидов, нейтральных липидов и сурфактант-ассоциированных белков, величина его частицы колеблется от 200 до 500 нм. Эти наночастицы образуют агрегаты величиной 1,6–1,8 мкм. Препарат не содержит кристаллических структур. Конечные агрегаты эмульсии являются важной качественной характеристикой препарата и, по-видимому, яв-

ляются аналогами больших агрегатов (LA), обладающих наибольшей активностью как в отношении способности снижать поверхностное натяжение, так и в проявлении защитных и иммуномодулирующих свойств легочного сурфактанта [8, 9]. Как известно, они, лучше функционируют, чем мелкие агрегаты (SA). А исследования на животных показали, увеличение процентного количества SA в поврежденных легких [10].

Три года назад в нашем отделении освоен и внедрен метод спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях с переменным потоком через носовые канюли (nCPAP), что позволило с рождения уменьшить у недоношенных новорожденных как частоту применения ИВЛ, так и использование сурфактантной терапии с заместительной целью [11].

Учитывая эти тенденции и сохраняющийся при этом высокий риск развития БЛД у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, нами разработана методика отсроченного ингаляционного применения Сурфактанта-БЛ для профилактики БЛД у новорожденных, длительное время находящихся на ИВЛ или nCPAP. Как известно, эффективность ингаляционного введения сурфактантов зависит от типа распылителя (небулайзера) и размера частиц (небул). Как видно из рис. 1, для получения максимального клинического эффекта от ингаляции сурфактанта следует

ЦЕНА НЕ ИМЕЕТ АНАЛОГОВ!

Сурфактант-БЛ™

Российский препарат
природного легочного
сурфактанта



производится компанией **БИОСУРФ**

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ

Применение Сурфактанта-БЛ™ значительно сократило количество осложнений и в 2,5-3 раза снизило смертность новорожденных от РДС и ВЖК.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Использование Сурфактанта-БЛ™ увеличивает выживаемость больных с ОРДС до 80%, а при прямом повреждении легких – до 90%.



до введения Сурфактанта-БЛ™



через 6 суток после начала терапии

Пациент 56 лет, РДСВ на фоне сепсиса, исходный индекс оксигенации 150 мм рт.ст. Длительность терапии 36 часов, курсовая доза ± 9 мг/кг

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Двухмесячный курс малых доз Сурфактанта-БЛ™ в комбинации с противотуберкулезными препаратами в 90% случаев приводит к абацилированию, рассасыванию инфильтратов и закрытию малых каверн у больных с обычными и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких.

ПРЕПАРАТ БЕЗОПАСЕН И ВЫСОКО ЭФФЕКТИВЕН

Санкт-Петербург

197758, Песочный, Ленинградская ул., д. 70/4
тел./факс: (812) 596-87-87, (812) 596-86-43
e-mail: info@biosurf.ru
internet: www.biosurf.ru

Москва

117418, ул. Цурюпы, д. 3 (в помещении
Института морфологии человека РАМН)
тел: (495) 129-55-09, (495) 998-11-81 (моб.)
e-mail: prolfarma@mail.ru



Рис. 2. Небулайзер MicroCirrus.

использовать небулайзеры предназначенные только для альвеолярного осаждения препарата, т.е. распыляющие небулы размером от 0,5 до 2 мкм. Мы используем небулайзеры типа MicroCirrus, предназначенные для альвеолярного осаждения (рис. 2)

Методика отсроченной заместительной терапии Сурфактантом-БЛ для профилактики БЛД новорожденным с пролонгированной ИВЛ (более 1 нед) состоит в следующем:

- Сурфактант-БЛ (флакон 75 мг) разводится в 3,0 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций);
- препарат вводится ингаляционно с помощью альвеолярного небулайзера, не прерывая ИВЛ;
- всего, в зависимости от клинического состояния, производят 3–5 введений, ежедневно, без перерыва (в дозе 75 мг/кг);
- рентгенография грудной клетки проводится до и после курса лечения (!).

Методика отсроченной заместительной терапии Сурфактантом-БЛ для профилактики БЛД новорожденным с пролонгированной пСРАР с переменным потоком (более 1 нед) включает следующее:

- Сурфактант-БЛ (флакон 75 мг) разводится в 3,0 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций);
- препарат вводится ингаляционно с помощью альвеолярного небулайзера, вмонтированного в линию вдоха, не прерывая пСРАР (рис. 3).
- всего, в зависимости от клинического состояния, используют 3–5 введений, ежедневно, без перерыва (в дозе 75 мг/кг).
- рентгенография грудной клетки проводится до и после курса лечения (!).

Нам удалось успешно провести отсроченную терапию Сурфактантом-БЛ четырем новорожденным, родившимся с экстремально низкой массой тела по вышеописанным методикам. Два ребенка получили ингаляцию Сурфактанта-БЛ, находясь на ИВЛ, двое других находились на пролонгированной пСРАР с переменным потоком.

У троих детей диагностирована врожденная пневмония (причем, у одного как проявление сепсиса), только один ребенок был с первичным диагнозом РДС. Срок гестации этих детей составлял $27,12 \pm 1,44$ нед ($M \pm sd$), масса тела – $924,2 \pm 162,2$ г, длина – $34,5 \pm 2,6$ см. Несмотря на то, что у этих пациентов к концу 1-го месяца жизни отмечались симптомы БЛД (потребность в дополнительной оксигенации, тахипноэ до 80–100 в минуту, цианоз, эмфизема легких, стойкие физикальные изменения в виде удлиненного выдоха, сухие свистящие и влажные мелкопузырчатые хрипы в легких и т.п.), после проведенной терапии исчезла зависимость от кислорода и ни у одного пациента в дальнейшем не отмечались признаки БЛД.

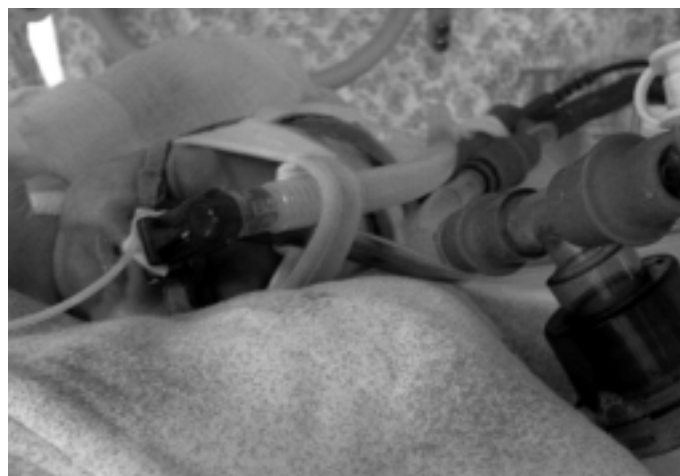


Рис. 3. Методика ингаляции Сурфактанта-БЛ ребенку, находящемуся на пСРАР.

Таким образом, Сурфактант-БЛ занял достойное место в комплексном лечении РДС и врожденной пневмонии у новорожденных детей. В связи с широким внедрением пСРАР с переменным потоком, очевидно, сурфактантная терапия в остром периоде этих болезней будет несколько сокращаться, однако первый опыт по профилактике БЛД с помощью ингаляций Сурфактанта-БЛ свидетельствует о том, что перед этим препаратом открывается новое поле деятельности.

Литература

1. Корсунский А.А. Некоторые итоги применения сурфактанта-ВЛ в учреждениях службы охраны материнства и детства в 2002–2003 гг. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии 2005; 2(1): 7–8.
2. Антонов А.Г. Врожденная пневмония. В кн.: Рациональная фармакология в акушерстве и гинекологии. М, Литтерра, 2005; 846–852.
3. Van Jaarsveld F.J., van Gode L.M. Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. New York: Marcel Dekker Inc., 1995; 75–84
4. Розенберг О.А., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Гранов Д.А., Гранов А.М. Отечественный препарат Сурфактант-ВЛ в терапии критических состояний и других заболеваний легких. В кн.: Сурфактант-терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких. С-Пб., 2002; 5–27.
5. Ионов О.В. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
6. Рындин А.Ю. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя», М, 2004, 582–3.
7. Van Marter L.J. Progress in Discovery and Evaluation of Treatments to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. Biol Neonate 2006; 89: 303–12.
8. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. Булл. экспериментальной биологии и медицины 1998; 126(10): 455–8.
9. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при лечении заболеваний легких. Общая реаниматология 2007; 3(1): 66–77.
10. Putman E., Creuwels L.A., van Golde L.M., et al. Surface properties, morphology and protein composition of pulmonary surfactant subtypes. Biochem J 1996; 320: 599–605.
11. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Рындин А.Ю., Ионов О.В. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей. Росс. вестн. перинатологии и педиатрии 2006; (4): 12.