

Роланд Р. Вауэр

# СУРФАКТАНТ В НЕОНАТОЛОГИИ

## Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных

УДК 612.648:616−053.2
ББК 57.30
В93

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы, редактор и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем применения технических средств. Однако эти сведения могут изменяться. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.

В оформлении обложки использованы материалы из архива автора и источников [105, 254].

**Вауэр Р.**

В93 Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. / Р. Вауэр. — М.: Мед. лит., 2026.— 95 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-255-2

В книге представлен систематический обзор современных представлений о системе сурфактанта, позволяющий читателю понять связь между состоянием этой системы, биофизическими процессами в альвеолах новорожденного, физиологическими особенностями дыхания, патофизиологическими механизмами дыхательных нарушений и принципами их коррекции.

Приведена информация о биохимии, физиологии и фармакологии сурфактанта, детально характеризуются все препараты сурфактанта, применяющиеся в клинической практике.

Особое внимание уделено клиническим аспектам диагностики, профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных с позиций доказательной медицины. Детально изложены вопросы практического применения препаратов сурфактанта в различных клинических ситуациях, причем применение сурфактанта рассматривается не как изолированный метод лечения, а как составная часть комплексного подхода. Подробно описаны различные методы инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки, приведено патофизиологическое обоснование их дифференцированного применения.

Для врачей неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, детских анестезиологов, студентов медицинских вузов.

УДК 612.648:616−053.2
ББК 57.30

**ISBN 978-5-89677-255-2**
**ISBN 978-3-940407-27-6**

© Медицинская литература, 2026
© 2010, Ligatur Verlag für Klinik und Praxis

# Содержание


**1 Постнатальные респираторные нарушения 9**

**2 Респираторный дистресс-синдром новорожденных 12**

2.1 Синонимы 12

2.2 Определение РДСН 12

2.3 Клиническая картина 13

2.3.1 Классический респираторный дистресс-синдром новорожденных 13

2.3.2 Диагноз 16

2.3.3 Дифференциальный диагноз 16

2.3.4 Факторы риска и предикторы РДСН 17

**3 Эпидемиология респираторного дистресс-синдрома новорожденных 21**

3.1 Частота 21

3.2 Смертность и летальность при РДСН 22

3.3 Сопутствующие РДСН заболевания 24

**4 Развитие легких 26**

4.1 Основы 26

4.2 Пренатальное развитие легких 26

4.2.1 Факторы, влияющие на развитие легких плода 26

4.2.2 Морфологическое развитие легких 27

4.2.3 Функциональное пренатальное созревание легких 31

4.2.4 Биохимическое созревание легких 32

**5 Система сурфактанта 34**

5.1 Состав 34

5.2 Функции 34

5.3 Альвеолярная циркуляция сурфактанта 40

5.4 Препараты сурфактанта для клинического применения 41

**6 Процесс перинатальной адаптации легких 46**

6.1 Адаптационные процессы в легких до и во время родов 46

6.2 Адаптационные процессы в легких после отделения пуповины 47

6.2.1 Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) легких 51

6.2.2 Легочная адаптация у недоношенных новорожденных 51

6.3 Постнатальное развитие легких 54

**7 Патогенез респираторного дистресс-синдрома у новорожденных 55**
7.1 Развитие РДСН 55
7.1.1 Нарушения аэрации 55
7.1.2 Воспалительный процесс в легких 57
7.1.3 Нарушения перфузии 58
7.1.4 Нарушение циркуляции сурфактанта 58

**8 Профилактика респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных 60**
8.1 Организация пре- и перинатального ухода с учетом возможных рисков 60
8.2 Индукция созревания легких 60
8.2.1 Повторные введения глюкокортикоидов. 62
8.3 Профилактика пре- и интранатальных инфекций 63
8.4 Кесарево сечение без предшествующей родовой деятельности 64
8.5 Тщательная постнатальная поддержка дыхания для предотвращения повреждения легких вследствие баро-/волюмотравмы 64
8.5.1 Гомогенная аэрация и образование ФОЕ в родзале 65
8.5.2 Дотации кислорода 69
8.5.3 Введение сурфактанта 70

**9 Сурфактантная терапия РДСН 77**
9.1 Показания 77
9.2 Ответ на лечение 77
9.3 Методика введения и дозировка 78
9.4 Повторные введения 79
9.5 Отсутствие эффекта на введение сурфактанта 79
9.6 Экстубация и CPAP или ИВЛ после введения сурфактанта? 80
9.7 Новые стратегии вентиляции при РДСН 81

**10 Показания для проведения сурфактантной терапии в неонатальном периоде, не связанные с РДСН 82**
10.1 Врожденная диафрагмальная грыжа 83
10.2 Синдром мекониальной аспирации (СМА) 83
10.3 Врожденная пневмония /β-стрептококковый сепсис 83
10.4 ОРДС (вторичный РДС) 84
10.5 Бронхолегочная дисплазия (БЛД) 84

**Литература 86**

**Предметный указатель 94**

**Список сокращений 95**

# 1 Постнатальные респираторные нарушения

Постнатальные респираторные нарушения (нем. Postnatale Atemnot, англ. respiratory distress) встречаются все чаще [88]. В конце 1990-х годов в Германии в стационарном лечении в течение года нуждались 12-14% новорожденных [328] (табл. 1), в США и России – около 10% [55, 273, 289]. Частота неонатальных дыхательных нарушений (респираторного дистресса) в развитых странах находится в диапазоне от 2.2% до 7.6% [167, 168], в России составляет 3.6% [282]. Чаще чем зрелые новорожденные в настоящее время поражаются не только незрелые недоношенные < 34 недель беременности (НБ), но также и более зрелые недоношенные новорожденные (от 34-0 до 36-7 НБ) [55, 191, 232]. Постнатальные дыхательные нарушения явились показанием для стационарного лечения в США примерно в 20% случаев [55], в Китае примерно в 22% (от 7.8 до 46.8%) [226, 227], в Германии примерно в 50% (табл. 1) [328] и в Швейцарии – в 53% случаев [88].

В Германии из 1000 госпитализированных вследствие нарушений со стороны системы дыхания умирают 8-9 новорожденных [328] (смертность от респираторных нарушений), а из 1000 новорожденных с респираторными нарушениями умирает около 14 [328], в Швейцарии – 35 [88], а в Китае – 91-627 (в среднем 314) [226] (летальность от респираторных нарушений).




Рис. 1. Клинические симптомы и оценка тяжести респираторных нарушений у новорожденного.
Слева: иллюстрация полного спектра клинических проявлений респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Обратите внимание на затуманенность взгляда — нарушения сознания отражают тяжелую гипоксию!
Справа: клиническая оценка с помощью шкалы Сильвермана.

Шкала Сильвермана

| | 0 | 1 | 2 |
|---|---|---|---|
| Дыхательные движения верхней части грудной клетки | синхронные | замедленный вдох | качелеобразное дыхание |
| Втяжения нижней части грудной клетки | нет | видимые | выраженные |
| Втяжения грудины | нет | видимые | выраженные |
| Раздувание крыльев носа | нет | минимальное | выраженное |
| Стоны | нет | выслушиваются только стетоскопом | громко слышны |

| Оценка: | > 6: угрожает выход легких из строя |
|---|---|
| 0–3 | дыхательная недостаточность отсутствует или легкая |
| 4–6 | умеренная дыхательная недостаточность |
| 7–10 | тяжелая дыхательная недостаточность |

Таблица 1. Число случаев и частота (данные с округлением) респираторных заболеваний у новорожденных в Германии в конце 1990-х годов (по [328], с изменениями)

| МКБ-9 | МКБ-10 | Диагнозы | Число случаев/год ~N | Частота ~ ‰ |
|---|---|---|---|---|
| | Госпитализированные новорожденные с дыхательными нарушениями (без врожденных пороков сердца), в т.ч. | | 45 000 | 60.00 |
| 770.9 | P 28.9 | Респираторное нарушение у новорожденного неуточненное | 9 600 | 13.00 |
| 770.6 | P 22.1 | Транзиторное тахипноэ у новорожденного (TTH; влажные легкие; Wet lung) | 7 500 | 10,0 |
| 038.9 | P 36.- | Сепсис | 6 500 | 9,00 |
| 770.8 | З 28.4 | Рецидивирующие приступы апноэ | 6 000 | 8,00 |
| **769.** | **P 22.0** | **Синдром дыхательных расстройств у новорожденного** | **5 500** | **7,00** |
| 768 | P 21.- | Asphyxia fetalis et neonatorum | 2 500 | 3,20 |
| 770.1 | P 24.0 | Синдром мекониальной аспирации (СМА) | 2 300 | 3,00 |
| 770.7 | P 27.1 | Бронхолегочная дисплазия (БЛД) | 1 300 | 1,70 |
| 770.0 | P 23.- | Врожденная пневмония | 1 200 | 1,60 |
| 770.2 | P 25.- | Пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард | 1 150 | 1,50 |
| 482.9 | I 15.9 | Пневмония, бактериальная | 1 000 | 1,40 |
| 748.9 | Q 30-34 | Аномалии дыхательных путей/легких (напр., врожденная лобарная эмфизема, кистозная аденоматоидная мальформация, гипоплазия легких) | 300 | 0,40 |
| 756.6 | Q 79 | Врожденная диафрагмальная грыжа | 150 | 0,20 |

| Редкие неонатальные заболевания с дыхательными нарушениями |
|---|
| Персистирующее фетальное кровообращение (ПФК) или первичная легочная гипертензия новорожденного (ПЛГН); врожденные нарушения обмена веществ, эритробластоз плода; неиммунная водянка плода, легочное кровотечение, полицитемия; врожденные пороки развития легких (гипоплазия, эмфизема); обструкция верхних дыхательных путей; пороки сердца |

Дыхательные нарушения развиваются чаще всего в течение первых часов жизни, проявляясь характерными, но неспецифическими симптомами дыхательной недостаточности: тахипноэ (> 60/мин), межреберными, эпигастральными, стернальными втяжениями (отражение повышенной дыхательной работы), раздуванием крыльев носа на вдохе, широко раскрытым ртом и переразогнутой головой (рефлекторное расширение дыхательных путей вследствие дыхательной недостаточности), стоном на выдохе (нем. Knorkchen, Karcheln; англ. expiratory grunting) и центральным цианозом (рис. 1).

Для оценки степени выраженности дыхательных нарушений и быстрого принятия решения о лечении были разработаны балльные системы оценки: шкалы Сильвермана [267], SNAPE–II [235], респираторная шкала AcoRN [3, 76].

Таблица 2. Применение диагностических методов у новорожденных с респираторными нарушениями

| Метод | Цель применения |
|---|---|
| Исследование газового состава артериальной крови | определение степени тяжести дыхательной недостаточности, гипоксемии, гиперкапнии и типа ацидоза |
| Общий анализ крови | лейкоцитоз (чаще всего отражение стресса) гранулоцитопения, соотношение I/T>0.25, тромбоцитопения <100 000/мл (коррелируют с бактериальным сепсисом) |
| СРБ, ИЛ-6 или ИЛ-8 | исключение бактериальной инфекции |
| Рентген грудной клетки | выявление типичных рентгенологических критериев РДСН (см. табл. 2.1), синдрома утечки воздуха, массивного аспирационного синдрома (МАС), кардиомегалии, врожденных аномалий |
| Посев крови | доказательство бактериального сепсиса (внимание: результат минимум через 48 ч) |
| Глюкоза крови | исключение гипогликемии (возможная причина тахипноэ) |
| Ультразвуковое исследование сердца | при наличии сердечных шумов, кардиомегалии или рефрактерной гипоксии для исключения пороков сердца или первичной легочной гипертензии новорожденного (ПЛГН) |

I/T - соотношение незрелых (immature) форм к общему (total) числу нейтрофильных гранулоцитов.

Дыхательные нарушения наблюдаются чаще всего у незрелых недоношенных и у новорожденных с инфекциями. Не все дыхательные нарушения обусловлены легочными причинами (см. табл. 1), следует проводить дифференциальную диагностику (табл. 2). Наиболее частым дыхательным нарушением является респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН).

# 2 Респираторный дистресс-синдром новорожденных

## 2.1 Синонимы

Синдром респираторного дистресса новорожденных (РДСН), синдром дыхательных расстройств у новорожденных, болезнь гиалиновых мембран, синдром легочных гиалиновых мембран, первичный синдром дыхательных расстройств.

Нем.: *Atemnotsyndrom (ANS), Surfactant-Mangel-Syndrom (SMS), Surfactantmangel-Krankheit, infantiles Atemnotsyndrom или (ранее) idiopathisches Atemnotsyndrom (IANS), Hyaline-Membranen-Krankheit (HMK), Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen, primares Atemnotsyndrom*

Англ.: *respiratory distress syndrome (RDS), neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) surfactant deficiency, infant respiratory distress syndrome или (ранее) idiopathic respiratory distress syndrome (IRDS), hyaline membrane disease (HMD), RDS Typ I.*

## 2.2 Определение РДСН

РДСН — возникающий вследствие дефицита сурфактанта (основной дефект) прогрессирующий угрожающий жизни выход из строя структурно, биохимически и функционально незрелых легких, в большинстве случаев у недоношенных новорожденных. Патофизиологические механизмы включают замедленную резорбцию альвеолярной легочной жидкости и общие нарушения вентиляции без стабильного формирования функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ). Прогрессирующие дыхательные нарушения развиваются непосредственно после родов или спустя короткий промежуток времени; при отсутствии лечения обычно приводят к смерти ребенка. Клинические проявления — типичная картина дыхательной недостаточности. Повреждения легочного эпителия, отмечающиеся при развитии заболевания, сопровождаются активизацией воспалительных процессов и выходом протеинов, вследствие чего в легких могут формироваться гиалиновые мембраны, а позже может развиваться хроническое заболевание легких. Из-за обусловленного андрогенами замедленного созревания легких поражение у новорожденных мужского пола достоверно более выражено [34]. Введение сурфактанта смягчает (также и у экстремально незрелых недоношенных) клинические проблемы, которые могут возникать у новорожденных в связи с незрелостью функций легких.

РДСН ассоциируется с эпизодами рекурентной одышки и повышенным риском развития бронхиальной астмы в более старшем детском возрасте [161].

Определение из немецких рекомендаций по сурфактантной терапии при синдроме дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных (AWMF, 2009) [20]: «РДС (респираторный дистресс-синдром, синдром дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных, синдром дефицита сурфактанта) характеризуется первичным дефицитом сурфактанта в структурно незрелых легких, вследствие чего развивается типичная клиническая картина с тахи- и/или диспноэ, кислородным голоданием/цианозом, иногда экспираторными стонами».

Американская ассоциация по изучению легких (American Lung Assotiation) [15]: «Респираторный дистресс-синдром (РДС) является угрожающим жизни состоянием, при котором легкие новорожденного сформированы не полностью и не могут функционировать вне утробы матери. Это состояние поражает в первую очередь недоношенных новорожденных. Развитие РДС связано с дефицитом легочного сурфактанта – химического вещества, которое предотвращает коллапс альвеол в зрелых легких и позволяет им более легко раздуваться. При РДС незрелые легкие не вырабатывают достаточного количества сурфактанта, что препятствует нормальному дыханию новорожденного. Симптомы обычно появляются после рождения и с течением времени их выраженность нарастает. Ранее это состояние обозначалось термином «болезнь гиалиновых мембран», так как легочные мембраны приобретают характерный стеклообразный вид».

## 2.3 Клиническая картина

### 2.3.1 Классический респираторный дистресс-синдром новорожденных

Респираторный дистресс-синдром новорожденных получил свое имя и описание классического клинического течения на основании наблюдений, выполненных в то время, когда не проводилась ни ИВЛ с интубацией трахеи, ни сурфактантная терапия. Клиническое течение описывалось как прогрессирующий отказ легких у более зрелых недоношенных новорожденных. Классическая клиническая картина РДСН в настоящее время в странах с современным уровнем оказания перинатальной помощи наблюдается только в исключительных случаях. В течении классического РДС недоношенных новорожденных можно выделить четыре стадии.

**Стадия I:** Дыхательная недостаточность, как правило, развивается уже в родзале, степень ее тяжести постоянно нарастает в течение первых 24–36 часов (оценка степени тяжести РДСН по клиническим критериям — см. рис. 1; на основании объективных данных — см. табл. 3 и 4; патофизиология — см. главу 7).

Прогрессирующая дыхательная недостаточность требует все более возрастающей дотации кислорода. Характерный экспираторный стон (нем. Knorksen, англ. grunting) возникает вследствие рефлекторного закрытия голосовой щели во время выдоха и служит созданию адекватной функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Степень тяжести клинических проявлений кореллирует с содержанием воздуха в легких в конце выдоха (ФОЕ, см. раздел 7.2.1), которое можно оценить с помощью рентгеновского снимка: чем меньше ФОЕ, тем менее «черными» выглядят легкие (на негативном снимке) (табл. 4). Несмотря на значительные усилия, к настоящему времени в клинической практике еще не появились методы измерения ФОЕ во время спонтанного дыхания или ИВЛ, особенно у недоношенных новорожденных [136, 225].

Развитие клинической картины РДСН (рис. 1, табл. 3 и 4) требует введения сурфактанта и аппаратной поддержки дыхания, при спонтанном дыхании вначале в форме назального CPAP. При недостаточных дыхательных усилиях и, соответственно, неэффективном газообмене выполняется интубация и начинается ИВЛ. Показания к введению сурфактанта — см. главы 8 и 9.

Обнаружение признаков воспаления при исследовании трахеального секрета (как признака повреждения легких) уже в этой стадии РДСН и эксперименты на животных привели к предположению, что с помощью раннего введения сур-

Таблица 3. Оценка степени тяжести дыхательных нарушений [по 102, с изменениями]

| Оценка | Показатели | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $FiO_2$ | a/A $pO_2$ | A-a $pO_2$ мм рт. ст. | OI | $P_aO_2/F_iO_2$ мм рт. ст. |
| Здоровые легкие | 0,21 | 0,90 | 15 | 1,0 | 450 |
| Легкие дыхательные нарушения | 0,30 | 0,45 | 120 | 2,5 | 300 |
| Дыхательные нарушения средней степени | 0,60 | 0,25 | 300 | 15,0 | 150 |
| Тяжелые дыхательные нарушения | 0,90 | 0,10 | 600 | 30,0 | 75 |

$FiO_2$ = объемная доля («фракция») кислорода во вдыхаемом воздухе. Не имеет размерности

a/A $pO_2$ = артериально-альвеолярное соотношение $PO_2$. Соотношение $PaO_2$ и $PAO_2$. Синонимы: $paO_2/pAO_2$, $pa/pAO_2$. Не имеет размерности

Aa $DO_2$ = альвеолярно-артериальная разница по кислороду: разница между альвеолярным ($pAO_2$) и артериальным ($paO_2$) давлением кислорода. Синонимы: $pAO_2$-$paO_2$, A-a $pO_2$ (единица измерения: мм рт. ст. = торр). Расчет $pAO_2 = FiO_2 \times$ (атмосферное давление + среднее давление в дыхательных путях – давление водяных паров в увлажненной смеси – ($PaCO_2$ /дыхательный коэффициент)), напр., если $FiO_2 = 1.0$, атмосферное давление = 760 мм рт. ст., среднее давление в дых. путях = 17 мм рт. ст., давление водяных паров = 47 мм рт. ст., $PaCO_2$ = 48 мм рт. ст., дыхательный коэффициент = 0.8, то $pAO_2$ = 670 мм рт. ст.

OI = индекс оксигенации. Мера оксигенации с учетом давления в дыхательных путях. Не имеет размерности. Расчет: среднее давление в дыхательных путях (в мм рт. ст.!) × $FiO_2 \times 100 / paO_2$

$p_aO_2/F_iO_2$ = соотношение артериального давления кислорода и концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (единица измерения: мм рт. ст.)

фактанта и раннего начала аппаратной поддержки (CPAP) можно избежать необходимости интубации, уменьшить повреждение легких и вероятность дальнейшего развития бронхо-легочной дисплазии (БЛД). С начала применения этой стратегии удалось существенно сократить длительность РДСН и уменьшить сопутствующую и последующую заболеваемость. При таком подходе часто удается избежать эндотрахеальной интубации и ИВЛ, а уже заинтубированные и находящиеся на ИВЛ недоношенные новорожденные могут быть экстубированы уже в стадии I и далее могут успешно лечиться с применением только CPAP (см. главы 6–8).

**Стадия II:** без сурфактантной терапии и аппаратной поддержки развивается прогрессирующий выход легких из строя с нарастанием $pCO_2$. Часто в этом периоде наступает смерть вследствие гипоксии и гиперкапнии.

При аппаратной поддержке дыхания (CPAP или ИВЛ) в течение дальнейших 48–72 часов отмечается относительная стабилизация тяжести РДСН при неизменных параметрах вентиляции (концентрация кислорода [$FiO_2$] на вдохе, давление CPAP и, соответственно, давление дыхания, спонтанная или аппаратная частота дыхания).

Во II стадии, особенно у очень маловесных недоношенных < 1500 г (< 32 НГ), часто развиваются связанные с РДСН осложнения, такие как синдром альвеолярной утечки воздуха (интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард),