

Патология дыхательной системы занимает одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности недоношенных детей, что диктует необходимость разработки новых и совершенствования имеющихся методов диагностики и лечения дыхательной недостаточности (ДН). Нами разработан способ ранней доклинической диагностики ДН, основанный на использовании капнографии — определении содержания углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) в конечной порции выдыхаемого воздуха, который позволяет предполагать ведущий патофизиологический механизм ДН. Использование градиента между концентрацией  $\text{CO}_2$  в конечной порции выдыхаемого воздуха и артериализованной капиллярной крови позволяет выявить развитие тяжелых нарушений вентиляционно-перфузионных отношений при превышении этого показателя более 20 мм рт. ст. Таким образом, необходим индивидуальный подход к терапии ДН у недоношенных детей, основанный на определении ее ведущего патофизиологического механизма.

Дыхательные нарушения занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии недоношенных детей, являясь не только наиболее частой причиной смертности, но и отдаленных неврологических последствий и хронических заболеваний легких [24]. Это диктует необходимость глубокого изучения патогенеза дыхательной недостаточности, разработки новых и совершенствования имеющихся методов ее диагностики и лечения.

Известно, что в развитии дыхательной недостаточности (ДН) ведущую роль играет гестационный возраст ребенка, степень зрелости систем, обеспечивающих жизнедеятельность организма. Наряду с этим, существенную роль играют нарушения гемодинамики в легких и поражения ЦНС гипоксической природы и внутриутробное инфицирование ребенка.

Становление функции дыхательной системы, обеспечивающей жизнедеятельность родившегося ребенка, происходит у плода в самые ранние сроки внутриутробного развития. Установлено, что раньше всего созревают структуры дыхательного центра, что обеспечивает появление дыхательных движений плода уже на 9–10 неделе внутриутробного развития [13]. К 24–25 неделе способность к поддержанию ритма дыхания, необходимая для осуществления жизнедеятельности организма в новых условиях окружающей среды, становится очевидной [22]. Однако развитие легких к этому сроку еще не закончено. Хотя структура бронхиального дерева полностью сформирована уже к 16 неделе внутриутробного развития, но образование примитивных респираторных бронхиол и зачатков ацинусов происходит к

24–25 неделе внутриутробного развития. На этой стадии уже может осуществляться газообмен, поскольку толщина альвеолярного барьера сходна с таковой у взрослых и присутствуют альвеолоциты II типа. Альвеолы можно обнаружить с 32 недели и к 37 неделям беременности сформировано лишь 10–15% альвеол [32, 38]. Параллельно с развитием воздухоносных путей идет развитие системы их кровоснабжения, которое заканчивается также к 16 неделе внутриутробного развития [36]. Таким образом, к 24–25 неделе беременности сформирована воздухопроводящая часть дыхательных путей, но структуры, обеспечивающие газообмен, развиты слабо и представлены лишь отдельными альвеолами, расположенными в респираторных бронхиолах, тогда как ацинусы еще отсутствуют. Необходимым условием функционирования дыхательной системы после рождения является наличие сурфактантной системы легких (ССЛ), которая обеспечивает не только эластичность и податливость легких в процессе дыхания, но и участвует в поддержании нормальной проницаемости альвеолярного барьера [15]. Синтез и секреция сурфактанта в легком плода начинается на определенной стадии внутриутробного развития. К 16–20 неделе происходит дифференциация сурфактант-продуцирующих альвеолоцитов I типа и начинается накопление поверхностно-активных веществ в легких плода [18]. Однако вначале синтез сурфактанта у плода осуществляется по наименее эффективному пути, когда одновременно с лецитином происходит синтез фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина [18]. По-видимому, универсальность этого пути синтеза

фосфолипидов объясняет тот факт, что он появляется на более ранних сроках внутриутробного развития и обеспечивает потребности плода не только в лецитине, но и в других фосфолипидах. Второй путь синтеза лецитина более прост, начинает функционировать с 30–32 недели внутриутробного развития. В последние годы большое внимание привлекает диффузная нейротрофическая система (APUD-система), клетки которой (апудоциты) обнаруживаются в легких уже в ранние сроки эмбриогенеза, с 11 недели внутриутробного развития, и их количество увеличивается по мере развития легкого [1]. Апудоциты содержат биологически активные вещества (преимущественно серотонин), оказывающие влияние на тонус гладкой мускулатуры, проницаемость сосудов, свертывающую систему крови, приводя к спазму гладкой мускулатуры сосудов и бронхов, агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции крови, повышению проницаемости сосудов [2].

Таким образом, недоношенные дети предрасположены к развитию дыхательных расстройств, частота которых обратно пропорциональна гестационному возрасту. В патогенезе их развития в зависимости от степени зрелости ребенка могут играть доминирующую роль как отдельные перечисленные факторы, так и их сочетания. Существенное влияние на особенности патогенеза и степень тяжести дыхательной недостаточности оказывают такие патологические состояния, как задержка внутриутробного развития, гипоксические поражения, внутриутробные инфекции, родовые травмы.

Учитывая комплексный характер патогенеза дыхательной недостаточности становится понятной и сложность ее ранней диагностики. Ранее предлагалось выделять группу высокого риска развития дыхательных расстройств на основании оценки степени зрелости легких плода к

моменту родов или у ребенка сразу после рождения с помощью «пенного теста» [14]. Однако эта методика себя не оправдала, поскольку на результаты существенное влияние оказывает иная патология – внутриутробная инфекция, сахарный диабет [34]. Таким образом, диагностика и прогнозирование тяжести дыхательной недостаточности у недоношенных детей основывается преимущественно на оценке клинических симптомов (одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, характер дыхательных шумов, наличие хрипов в легких). С этой целью разработаны шкалы, отражающие степень их выраженности в баллах – шкала Silverman и модифицированная шкала Downs [3]. Однако клинические признаки и симптомы гипоксии и гиперкапнии немногочисленны и неспецифичны. Цианоз редко появляется до падения сатурации кислорода до 70%, что соответствует напряжению кислорода в артериальной крови около 40 мм рт. ст. [33]. Кроме того, различные по патофизиологической сущности и значимости симптомы оцениваются равным количеством баллов. Основным недостатком всех оценочных систем состоит в возможности суждения лишь о сиюминутном состоянии дыхательной функции и невозможности прогнозирования дальнейшего развития дыхательных нарушений. Определение газового состава артериальной крови требует повторяющихся пункций артерий или постановки постоянного артериального катетера, что имеет риск осложнений (инфицирование, расстройство циркуляции, гематомы, потеря крови) [33]. Кроме того, данная методика предоставляет врачу лишь ряд дискретных значений, не обеспечивая непрерывного мониторинга. Мы предложили в качестве неинвазивного мониторинга использовать капнографию – определение концентрации  $\text{CO}_2$  в конечной порции выдыхаемого воздуха. В норме у

здоровых новорожденных детей в первые два часа жизни этот показатель составляет 4,0–5,0 об%. Изменение концентрации  $\text{CO}_2$  в конце выдоха в сторону увеличения (> 5,0 об%) свидетельствует об ухудшении альвеолярной вентиляции, а снижение этого показателя (< 4,0 об%) – о нарушении гемодинамики в легких. При значительном уменьшении концентрации  $\text{CO}_2$  в конце выдоха (< 3,2 об%) наблюдается расстройство вентиляции и перфузии в легких, сопровождающееся быстрым нарастанием клинических симптомов дыхательной недостаточности [6].

Лечение дыхательной недостаточности у недоношенных детей должно быть комплексным и в зависимости от ее патологии включать в различных сочетаниях следующие компоненты: респираторная терапия, коррекция гемодинамических расстройств, антиоксидантная, антибактериальная и терапия.

Респираторная терапия в настоящее время является одной из наиболее быстро развивающихся областей неонатологии. Успех ее во многом определяется выбором оптимального метода сразу после рождения ребенка. Так, очень важным является решение вопроса о необходимости интубации крайне маловесных детей. Известно, что у 10–20% глубоко недоношенных детей не происходит развития тяжелой дыхательной недостаточности, поэтому необходим индивидуальный подход к интубации сразу после рождения даже крайне незрелых детей [31]. Мы считаем наиболее рациональным раннее, спустя несколько минут после рождения, начало проведения дыхания с постоянным положительным давлением на выдохе (ППД) через носовые канюли при наличии у ребенка самостоятельного регулярного дыхания. Если же дыхание нерегулярное, поверхностное, то сразу после рождения проводится интубация и после кратковременного периода ИВЛ (5–10 минут) следует вновь оценить характер

дыхание и решить вопрос о необходимости продленной ИВЛ. Определение оптимального давления в конце выдоха при проведении ППД является важной задачей, поскольку при избыточной его величине происходит перерастяжение альвеол, нарушение легочной гемодинамики и, как следствие, ухудшение вентиляционно — перфузионных отношений. Оптимальным уровнем давления считается такой, при котором достигается хорошая оксигенация. При этом следует учитывать, что у недоношенных новорожденных не применяется давление, превышающее 5–6 см водного столба.

В случае неэффективности ППД дальнейшая респираторная терапия проводится в режиме ИВЛ. До сих пор определение момента, когда необходимо начинать ИВЛ, является одним из наиболее сложных вопросов неонатологии и относится к области врачебного искусства. Оценка клинической симптоматики с помощью шкал Silverman и Downs субъективна и в существенной степени зависит от опыта врача. Рекомендуется также использовать методы мониторингового контроля (насыщение гемоглобина кислородом, напряжение кислорода и углекислого газа в тканях, показатели кислотно-основного равновесия крови) для выявления изменений и определения момента ухудшения функции внешнего дыхания и перевода ребенка на ИВЛ [16, 17]. Однако изменения этих показателей отмечаются уже при развитии выраженных дыхательных нарушений и свидетельствуют о наличии тяжелых нарушений гомеостаза, требующих срочной коррекции. Кроме того, лабораторные показатели могут определенное время поддерживаться в допустимых пределах за счет повышения работы дыхания и подачи ребенку гипероксических смесей [3]. В качестве экспресс-диагностики тяжести дыхательной недостаточности и необходимости перевода ребенка на ИВЛ мы предлагаем оценивать

величину разницы  $CO_2$  в капиллярной крови и конечной порции выдыхаемого воздуха ( $Pa-etCO_2$ ) [6]. В норме величина этого показателя составляет 1–9 мм рт. ст. [20, 21]. У новорожденных детей в первые часы жизни развитие дыхательных расстройств сопровождается увеличением  $Pa-etCO_2$ , которое наблюдается до развития манифестных форм ДН. Увеличение этого показателя более 20 мм рт. ст. свидетельствует о развитии тяжелых дыхательных нарушений и необходимости применения оксигенотерапии в режиме ИВЛ.

Начальные параметры ИВЛ: концентрация  $O_2$  50%, частота дыханий 50 в минуту, давление на вдохе — 20 см водного столба, давление в конце выдоха 3–4 см водного столба, время вдоха 0,30–0,35 сек. Коррекция параметров проводится в зависимости от клинической ситуации, данных мониторинга и лабораторных показателей. При проведении ИВЛ необходимо согревание и увлажнение дыхательной смеси, так как вдыхание сухого газа ведет к повреждению эпителия дыхательных путей и увеличению потери жидкости организмом. Также необходима синхронизация самостоятельного дыхания ребенка с аппаратным, при отсутствии которой ухудшаются оксигенация и снижается эффективность вентиляции, возрастает риск развития пневмоторакса. Современные подходы к синхронизации дыхания включают в себя применение триггерной ИВЛ и использование медикаментозных препаратов (седуксен, ГОМК, промедол, миорелаксанты) [8].

Применение экзогенного сурфактанта в терапии СДР позволило существенно снизить смертность недоношенных детей при данной патологии, частоту пневмоторакса, интерстициальной эмфиземы, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии [4]. Однако у 20% детей введение экзогенного сурфактанта оказалось неэффективным [28]. Эффектив-

ность экзогенного сурфактанта зависит от множества факторов: биохимического состава, методики введения, наличия веществ, инактивирующих сурфактант в дыхательных путях, но прежде всего — от степени структурной зрелости легких и природы патологии, приведшей к возникновению дыхательной недостаточности [11]. Существует два подхода к введению сурфактанта — профилактическое, в первые минуты после рождения, и лечебное — при развитии тяжелого СДР. При введении сурфактанта в первые минуты жизни ребенка происходит его наиболее равномерное распределение в незрелых легких за счет смешивания с амниотической жидкостью, содержащейся в дыхательных путях [39]. Однако показано, что введение сурфактанта в первые минуты жизни эффективно лишь у новорожденных, родившихся при сроке беременности 26 недель и меньше [30]. Кроме того, известно, что у детей, родившихся при сроке беременности 27–30 недель, тяжелый СДР развивается лишь в 60–70% случаев. Также показано отсутствие существенных различий показателей смертности, частоты бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочковых кровоизлияний у детей, которым сурфактант вводился в первые минуты жизни и спустя 2–6 часов после рождения [25]. Поэтому большинство исследователей склоняются ко второй точке зрения и сурфактант вводят только при развитии соответствующих клинических и рентгенологических симптомов. В настоящее время сурфактант применяют не только при лечении СДР, но также и при синдроме аспирации мекония и внутриутробной пневмонии [19, 23]. Однако, было показано, что в некоторых случаях профилактическое введение сурфактанта не оказывает эффекта, что отчасти может быть связано с усилением оводнения легких при эндогенных воздействиях, особенно в условиях дегидратации [10].

При проведении оксигенотерапии, особенно в режиме ИВЛ, резко возрастает опасность токсического действия кислорода вследствие активации свободно-радикального окисления. Традиционный подход к антиоксидантной терапии включает использование  $\alpha$ -токоферола, глютаминовой кислоты, эффективность которых недостаточна [27]. Поэтому в настоящее время ведутся интенсивные поиски новых препаратов. Среди естественных антиоксидантов в последнее время большое внимание привлекает мелатонин — индолный гормон эпифиза. Его синтетический аналог — получаемый из эпифизов крупного рогатого скота пептидный препарат эпиталамин стимулирует синтез и секрецию мелатонина эпифизом, а также существенно угнетает свободно-радикальные процессы в организме, оказывает положительное влияние на показатели водно-электролитного баланса, периферическую гемодинамику и реологические свойства крови [12]. Известна высокая антиоксидантная активность мелатонина и эпиталамина [5, 35]. Также предлагается шире использовать фитопрепараты [9].

Антибактериальная терапия должна являться непременной составляющей при лечении дыхательной недостаточности у недоношенных детей. Известно, что одной из наиболее частых причин преждевременных родов является наличие урогенитальной инфекции у матери. С другой — при проведении ИВЛ уже на третий день в трахеобронхиальных аспиратах обнаруживаются нейтрофилы в различной стадии активности, отражающей фазу воспаления и степень выраженности защитной реакции. При выборе антибиотика следует учитывать особенности анамнеза матери. Так, при наличии у женщины хронического пиелонефрита, воспалительных заболеваний мочеполовой системы, когда ведущую роль играет gram-положительная флора, старто-

вым препаратом следует избрать ампициллин. При наличии в анамнезе эрозии шейки матки, хламидиоза, когда предполагается наличие вирусной или хламидийной инфекции, т. е. при внутриклеточной локализации возбудителя, необходимо использовать препараты группы макролидов — сумамед, вильпрафен [7]. Клиническую эффективность антибиотиков можно оценить уже через сутки. В дальнейшем следует руководствоваться результатами бактериологических анализов, с учетом чувствительности выявленного возбудителя к антибиотикам. Высокую эффективность показал препарат внутривенного иммуноглобулина — пентаглобин. Он содержит полноценные иммуноглобулины в стабильной форме, обладает широким спектром опсонизирующих и нейтрализующих антител против вирусов, бактерий и их токсинов [26].

В качестве иммуномодулирующей терапии используются свечи «Виферон-1», представляющие комбинацию рекомбинантных интерферонов с антиоксидантами.

Таким образом, использование комплексного подхода к терапии дыхательной недостаточности с учетом ее ведущего патофизиологического механизма является залогом успешного ее лечения и профилактики неблагоприятных последствий.

### Литература

1. Блинова С. А. Эндокринные клетки APUD-системы в легких человека//Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1989. — № 2. — С. 55–58.
2. Бубнова Н. И. Морфофункциональное состояние клеток APUD-системы легких при болезни гиалиновых мембран новорожденных детей//Архив патологии. — 1987. — № 8. — С. 47–52.
3. Володин Н. Н., Ефимов М. С., Дегтярев Д. Н., Миленин О. Б. Принципы лечения новорожденных с респираторным дистресс-

синдромом//Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 26–32.

4. Гребенников В. А., Миленин О. Б., Рюмина И. И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. — М., 1995. — 136 с.

5. Дятлов Р. В., Красовская И. Е., Ехвалова Т. В. и др. Сравнение антиоксидантных свойств мелатонина, эпиталамина и глутатиона методом люминолзависимой хемилюминесценции *in vitro*// Доклады академии наук. — 1997. — т. 356, № 1. — С. 129–131.

6. Евсюкова И. И., Косов М. Н. Новый подход к прогнозированию и лечению дыхательных расстройств у новорожденных детей//Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 31–36.

7. Евсюкова И. И., Миничева Т. В., Савичева А. М. и др. Опыт использования азитромицина (сумамеда) в терапии внутриутробных инфекций у новорожденных детей// Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 43–46.

8. Ефимов М. С., Уланова Е. Н., Миленин О. Б., Шаламов В. Ю. Синхронизация ребенка с респиратором — важнейшее условие предупреждения осложнений ИВЛ у новорожденных детей//Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 1. — С. 71–74.

9. Ильенко Л. И., Голосная Г. С., Качалова О. В. и др. Роль и место применения Траумель С в лечении новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию//Материалы VII национального конгресса «Человек и лекарство». — М, 2000. — С. 348.

10. Коледова В. В. Липидный обмен, процессы перекисного окисления липидов в сурфактанте и ткани легких при нарушении их водного баланса: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. — М., 1999. — 24 с.

11. Косов М. Н., Евсюкова И. И. Эффективность применения экзогенного сурфактанта у новорожденных детей//Рос. вестн. перинат. и педиатрии. — 2000. — № 6. — С. 20–24.

12. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). — Обнинск, 1993. — Т. 1. — 127 с.
13. Сафонов В. А., Экслер Н. Д., Пелевинов В. А. Становление функции дыхательной системы в онтогенезе. Ч. I. Внутриутробные дыхательные движения//Биол. науки. Науч. докл. высш. школы. — 1983. — № 12. — С 4–27.
14. Сергеева Д. А. Влияние хронической внутриутробной гипоксии плода на развитие синдрома дыхательных расстройств у новорожденных в раннем неонатальном периоде: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 27 с.
15. Физиология дыхания/Отв. ред. И. С. Бреслав, Г. Г. Исаев. — СПб.: Наука, 1994. — 680 с.
16. Фомичев М. В. Респираторная терапия у новорожденных. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 80 с.
17. Ширяева И. С., Савельев Б. П., Лукина О. Ф. и др. Функциональная диагностика дыхательной недостаточности у детей//Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1997. — № 4. — С. 24–31.
18. Batenburg J. Biosynthesis, secretion and recycling of surfactant components//Surfactant therapy for lung disease/Ed. By B. Robertson, W. Taeusch. — Marcel, N-Y.: Dekker Publ., 1995. — P. 47–74.
19. Bouhafs R., Jarstrand C. Phagocyte-induced lipid peroxidation of lung surfactant//Ped Pulm. — 1999. — V. 27., N 5. — P. 322–327.
20. Burrows F. Physiological dead space. Venous admixture, and the arterial to end-tidal carbon dioxide difference in infants and children undergoing cardiac surgery//Anesthesiology. — 1989. — V. 80, N 2. — P. 219–225.
21. Domsy M., Wilson R., Heins J. Intraoperative end-tidal carbon dioxide values and derived calculations correlated with outcome: prognosis and capnography//Crit Care Med. — 1995. — V. 23, N 9. — P. 1497–1503.
22. England S., Miller M., Martin R. Unique issues in neonatal respiratory control//Regulation of breathing. Ed. by Dempsey J., Pack A. — 1995. — p. 797–827.
23. Findlay R., Taeusch W., Walter F. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome//Pediatrics. — 1996. — V. 97., N 1. — P. 48–52.
24. Ghidini A., Hicks C., Lapinski R., Lockwood C. Morbidity of the preterm infants with mature lung indices//Am J Perinatology. — 1997. — V. 14, N 2. — P. 75–78.
25. Gortner L., Wauer R., Hammer H. et al Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks gestational age: a multicenter controlled trial//Pediatrics. — 1998. — V. 102., N 5. — P. 1153–1160.
26. Hague K., Zaidi M., Bahakim H. IgM — enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis//Am J Dis Child. — 1988. — V. 142. — P. 1293–1296.
27. Jankov R., Negus A., Tanswell K. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution//Ped Research. — 2001. — V. 50., N 6. — P. 681–687.
28. Jobe A. Pulmonary surfactant therapy//New Engl J Med. — 1993. — N 12. — P. 861–868.
29. Joris N., Sudre P., Moessinger A. Early application of CPAP in newborns with gestational age below 34 weeks lowers intubation rate and shortens oxygen therapy without altering mortality and morbidity//Scweiz Med Wochenschr. — 2000. — V. 130, N 49. — P. 1887–1993.
30. Kendig J., Natter R., Cox C. et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and a rescue therapy in newborns of less than 30 weeks gestation//New Engl J Med. — 1991. — V. 324., N 13. — P. 865–871.
31. Lindner W., Vobeck S., Hummler H., Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation?//Pediatrics. — 1999. — V. 103., N 5 pt 1. — P. 961–967.
32. Merkus P., ten Have-Opbroeck A., Quanjer P. Human lung growth: a review//Ped Pulmonol. — 1996. — V. 21, N 6. — P. 383–397.
33. Numa A., Newth C. Assessment of lung function in the intensive care unit//Ped Pulmonol. — 1995. — V. 19., N 2. — P. 118–128.
34. Ofulue F., Kida K., Thurlbeck W. Experimental diabetes and the lung. I. Changes in growth, morphology and biochemistry//Am Rev Resp Disease. — 1988. — V. 137, N 1. — P. 162–166.
35. Pablos M., reiter R., Chuang J. et al. Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen//J Appl Physiol. — 1997. — v. 83., N 2. — P. 354–358.
36. Reid L. The lung: its growth and remodeling in health and disease//Am. J. Roentgenology. — 1977. — V. 129, N 5. — P. 531–546.
37. Smith B. Biological approaches to the prevention of RDS//The surfactant system of the lung/Prevention and treatment of neonatal and adult respiratory distress syndrome/Ed. by E. V. Cosmi, C. C. DiRenzo, M. M. Anceschi. — N-Y.: Macmillan Press, 1991. — P. 28–33.
38. Thurlbeck W. Postnatal human lung growth//Thorax. — 1982. — V. 37., N 8. — P. 564–571.
39. Ueda T., Ikegami M., Rider E. ET al. Distribution of surfactant and ventilation in surfactant-treated preterm lambs//J Appl Physiol. — 1994. — V. 76., N 1. — P. 45–55.