



Глава 4

Сурфактант и стратегии его клинического применения

Alan H. Jobe

- Сурфактант в течение нормального развития легких плода
- Состав и метаболизм сурфактанта
- Что такое респираторный дистресс-синдром?
- Факторы, влияющие на сурфактант в легких недоношенных детей
- Синдром аспирации мекония
- Бронхолегочная дисплазия
- Сурфактант при синдроме сепсиса/пневмонии
- Выбор сурфактанта для лечения РДС и других поражений легких

Применение сурфактанта для лечения РДС — стандартная терапия недоношенных детей, в основе которой лежат результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и эпидемиологические данные, свидетельствующие о снижении уровня смертности в США после начала применения сурфактанта в 1990 г. [1–3]. Тем не менее остаются нерешенными вопросы о наилучшем способе применения терапии сурфактантом и о том, для какой группы детей она больше всего подходит. Основой наиболее оптимального использования сурфактанта стали экспериментальные данные о функции сурфактанта и его влиянии на развивающиеся легкие [4, 5]. В данной главе будут рассмотрены основные понятия и спорные вопросы терапии сурфактантом в клинической практике. Когда следует начинать лечение детей, подверженных риску развития РДС? Каким образом необходимо вводить сурфактант? Эффективен ли он при лечении таких болезней, как БЛД и синдром аспирации мекония? Какой именно сурфактант следует использовать?

СУРФАКТАНТ В ТЕЧЕНИЕ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ ПЛОДА

Обзор

Процесс первичного ветвления и формирования примерно 20 бинарных ответвлений дыхательных путей в легких плода человека продол-



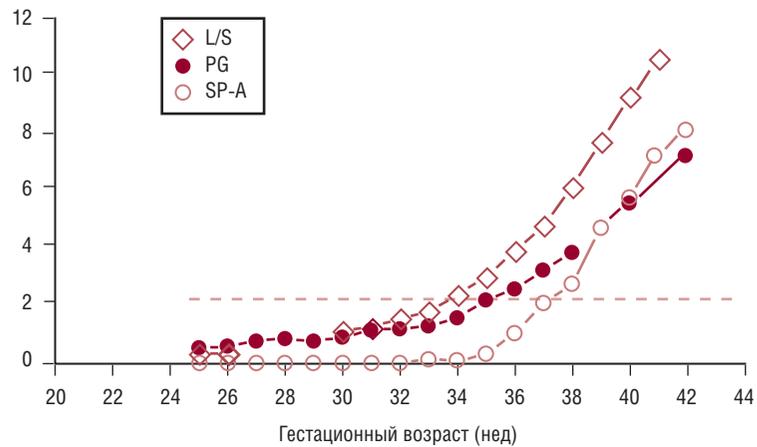


РИС. 4-1 Определение степени зрелости легких по отношению лецитина к сфингомиелину (L/S), содержанию фосфатидилглицерола (PG) относительно других фосфолипидов (%) и уровню SP-A (мкг/мл) в амниотической жидкости. Отношение L/S = 2,0 указывает на зрелость легких, которая обычно достигается примерно к 35 нед гестации, когда появляется PG [8, 9]. SP — сурфактантный протеин.

жается до 20-й нед гестации [6]. Дистальные ветви дыхательных путей становятся мешочками, которые разделяются и обрастают сосудами на сроке между 22 и 36 нед гестации. Вторичное ветвление (образование альвеол) обычно начинается примерно в 32–34 нед [7]. Несмотря на незрелую мешотчатую структуру легких, при которой выживание новорожденных возможно примерно с 23 нед гестации, пневмоциты II типа, производящие и секретирующие сурфактант, в высшей степени индуцибельны.

Сурфактант — это сложная совокупность фосфолипидов и специфических протеинов, различающихся по своему составу или биофизическим функциям. Основными биофизически активными липидными компонентами сурфактанта являются SatPC. Отношение L/S используют для клинической оценки зрелости легких (рис. 4-1) [8, 9]. Созревание легких обычно обеспечивается только при L/S > 2 и присутствии в амниотической жидкости фосфатидилглицерола. В норме секреция в легких плода сурфактанта в количестве, достаточном для предотвращения РДС, начинается примерно с 35 нед гестации [10]. Однако после спонтанных родов на 35-й неделе гестации РДС встречается редко и может не возникать даже после более раннего родоразрешения, поскольку выработка сурфактанта (и, возможно, структурное созревание легких) может быть инициирована на очень ранних сроках гестации. Чтобы понять взаимосвязь между сурфактантом и степенью недоношенности, а также развитием РДС и реакцией на терапию, необходимо учитывать процессы метаболизма сурфактанта и его взаимодействие с легкими у недоношенного ребенка.

СОСТАВ И МЕТАБОЛИЗМ СУРФАКТАНТА

Сурфактант у взрослых животных и человека является макроагрегатной структурой, состоящей из высокоорганизованных липидов и специфических протеинов. Липидные и протеиновые компоненты сурфактанта представлены в различных видах. Основными компонентами, обеспечивающими уникальную способность сурфактанта

уменьшать поверхностное натяжение на границе раздела воздух–вода до очень низких значений, являются разновидности SatPC, SP-B и SP-C. Недоношенные дети с РДС имеют малый объем сурфактанта с более низкими процентами SatPC, фосфатидилглицерола и сурфактантных протеинов, чем в сурфактанте зрелых легких [11]. Минимальное поверхностное натяжение сурфактанта у недоношенных детей выше, чем у доношенных. Сурфактант у недоношенных, в сущности, является «незрелым» по составу и биофизическим функциям [12].

Липиды и протеины сурфактанта синтезируются в пневмоцитах II типа эпителия мешочка (рис. 4–2) [13]. Компоненты сурфактанта упакованы в пластинчатые тельца для базисной секреции или секреции в ответ на такие стимуляторы, как β -агонисты, пуринаргические агонисты или растяжение легких. Выделяемые пластинчатые тельца добавляются к общему объему сурфактанта жидкой гипофазы, который выстилает мешочки и дистальные дыхательные пути легких недоношенных, обеспечивая низкое поверхностное натяжение.

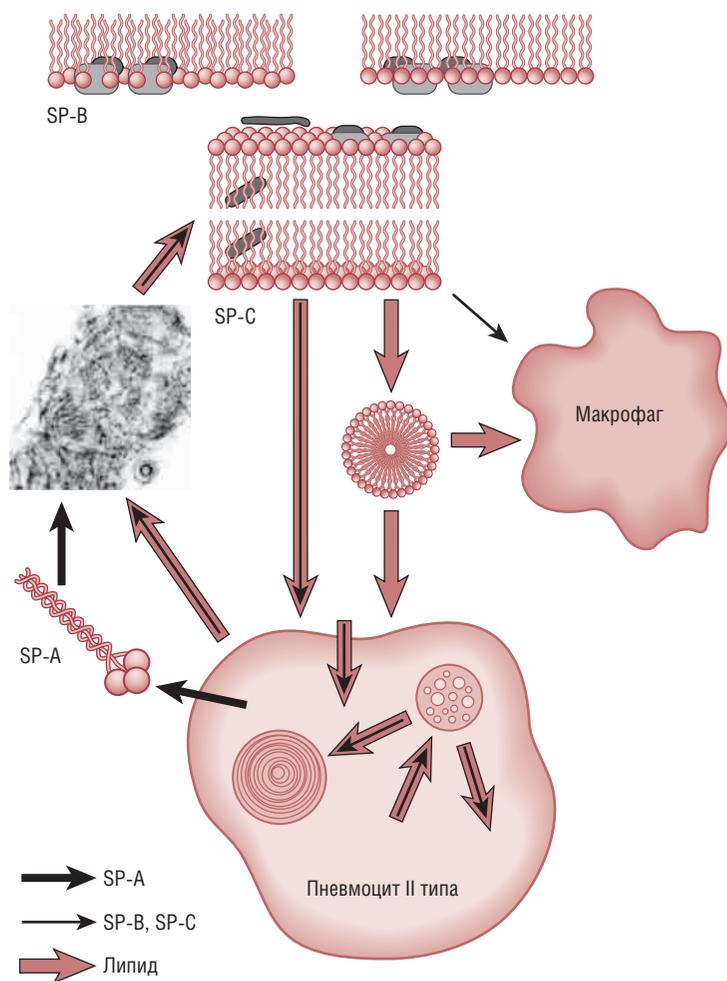


РИС. 4–2 Пути метаболизма сурфактанта. Сурфактант синтезируется в пневмоцитах II типа, хранится в пластинчатых тельцах и секретируется в альвеолы, где образует поверхностную пленку. Сурфактант поглощается макрофагами из воздушных пространств для катаболизма или захватывается обратно пневмоцитами II типа, где подвергается переработке и повторной секреции (путь рециркуляции). Пути для липидов и протеинов качественно сходны. SP — сурфактантный протеин.

Сурфактант обычно поглощается макрофагами для катаболизма или возвращается в пневмоциты II типа либо для переработки и секреции нового сурфактанта, либо для его катаболизма. Метаболизм сурфактанта имеет решающее значение для сохранения реакции на терапию (эта концепция будет рассмотрена далее). Таким образом, сурфактант — это многокомпонентная совокупность липидов и протеинов, обладающая поразительными биофизическими свойствами на границе раздела воздух–вода и имеющая сложный метаболизм.

На основании измерений, проводимых у взрослых животных и их доношенных и недоношенных новорожденных детенышей, а в последнее время — и у недоношенных детей, было установлено, что синтез липидов и протеинов сурфактанта из их предшественников происходит в клетках II типа быстро. Однако обработка сурфактанта для хранения в пластинчатых тельцах и последующая секреция в воздушные пространства происходит в течение многих часов. У недоношенных детей с РДС время от начала синтеза сурфактанта до достижения его максимальной концентрации в образцах, взятых из дыхательных путей, составляет около 3 дней (рис. 4–3) [14, 15]. Этот период времени превышает 1–2 дня, в течение которых происходит повышение концентрации сурфактанта до максимума у недоношенных ягнят, потому что стабильные изотопы, используемые для маркировки сурфактанта, вводят детям капельно в течение 24 час и «альвеолярный пул» получают путем аспирации материала из трахеи, а не путем лаваж легких [16]. У недоношенных обезьян с РДС на ИВЛ альвеолярный объем сурфактанта на протяжении нескольких дней значительно не увеличивается [17]. Из этого следует, что организму ребенка с РДС

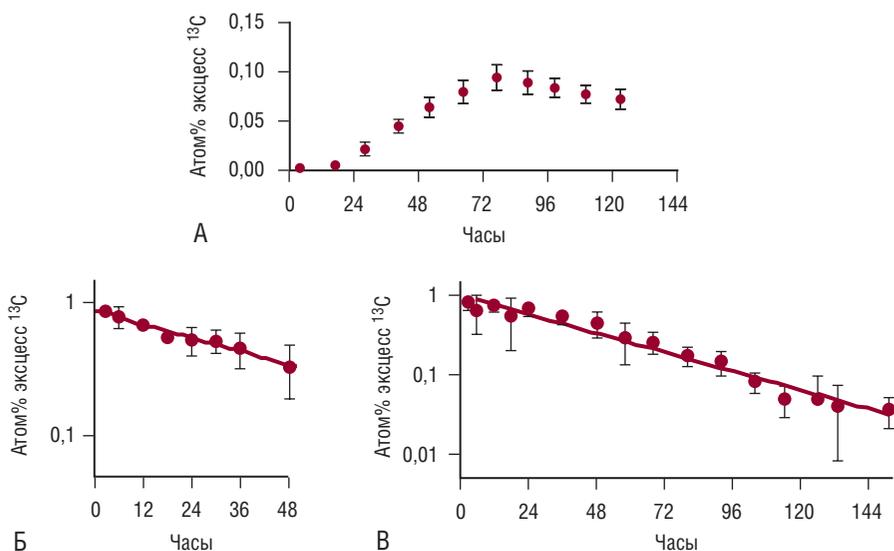


РИС. 4–3 Временное распределение меченых фосфолипидов сурфактанта в дыхательных путях недоношенных детей с РДС на ИВЛ. (А) Фосфатидилхолин пометили ^{13}C -глюкозой, инфузию которой проводили в течение 24 час. Появление этой метки в образцах, взятых из дыхательных путей, фиксировали. Вначале наблюдали задержку появления метки, а ее пиковая концентрация возникла только через примерно 72 час [14]. (Б) Восстановление сурфактанта, содержащего меченый ^{13}C -дипальмитоилфосфатидилхолин, в дыхательных путях недоношенных детей, которым проводят искусственную вентиляцию легких. Специфическая активность (атом% эксцесс ^{13}C) снижалась в геометрической прогрессии. (В) Вторая доза меченого ^{13}C сурфактанта, введенного в возрасте примерно 2 дней, снижает специфическую активность [15].



понадобится несколько дней, чтобы увеличить пул сурфактанта путем эндогенного синтеза и секреции.

С помощью образцов, взятых из трахеи, можно измерить катаболизм и клиренс сурфактанта в легких и воздушных путях животных и в воздушных путях детей с РДС [15]. Результаты данных измерений в многочисленных экспериментальных животных моделях и у младенцев с РДС согласуются между собой и свидетельствуют о том, что как эндогенный, так и экзогенный компоненты сурфактанта имеют длительный период полувыведения в воздушном пространстве (около 3 дней у детей с РДС). Липиды также остаются в легких (в воздушных пространствах, пневмоцитах II типа, легочной ткани) на протяжении многих дней. Из этого можно заключить, что, пока процессы синтеза и секреции идут медленно, катаболизм и клиренс также происходят медленно. Окончательный вывод следующий: легкие недоношенных детей накапливают большое количество сурфактанта длительное время.

Компоненты сурфактанта повторно утилизируются из воздушного пространства обратно в пневмоциты II типа, где часть липидов направляются в пластинчатые тельца для повторной секреции. Этот процесс у животных можно непосредственно измерить, определив количество возвращенных компонентов сурфактанта, меченных радиоизотопами, в субклеточных фракциях легочной ткани. Эта повторная переработка была смоделирована с помощью стабильных изотопов у детей с РДС [18]. В целом утилизация более эффективна в легких недоношенных детей, чем в легких взрослых, и при измерении у новорожденных показатель рециркуляции составляет 80–90%. Очень долгий период биологического полувыведения сурфактанта в воздушном пространстве объясняется постоянным обратным захватом и повторной секрецией сурфактанта. Терапия сурфактантом быстро увеличивает альвеолярный пул, и экзогенный сурфактант становится частью метаболизма эндогенного сурфактанта [19], становясь субстратом для метаболизма последнего.

ЧТО ТАКОЕ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ?

До 1980 г. диагноз «респираторный дистресс-синдром» ставили при наличии прогрессирующей дыхательной недостаточности после преждевременных родов и типичных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки в виде затемнений (затуманенности) и зернистости. В 1980-х гг. стало известно, что это заболевание является результатом недостаточной функции сурфактанта, что у недоношенных детей приводило к повреждению легких и их отеку (рис. 4–4). Дети, умершие от РДС, имели общий объем сурфактанта от 0 до 10 мг/кг [5], а сурфактант, который присутствовал у них в дыхательных путях, был инактивирован белковоподобным отеком легких, заполнившим мешочки и дыхательные пути (рис. 4–5) [20]. Отек возникал в результате повреждения эндотелия и эпителия, вызванного спонтанной или искусственной вентиляцией слабых легких недоношенных детей, имеющих дефицит сурфактанта [21]. Введение «с профилактической целью» сурфактанта детям с риском РДС уже в родильном зале, безусловно, уменьшило число случаев РДС [22]. Таким образом у некоторых детей развитие болезни удалось предотвратить. Этот примечательный результат затрудняет выявление



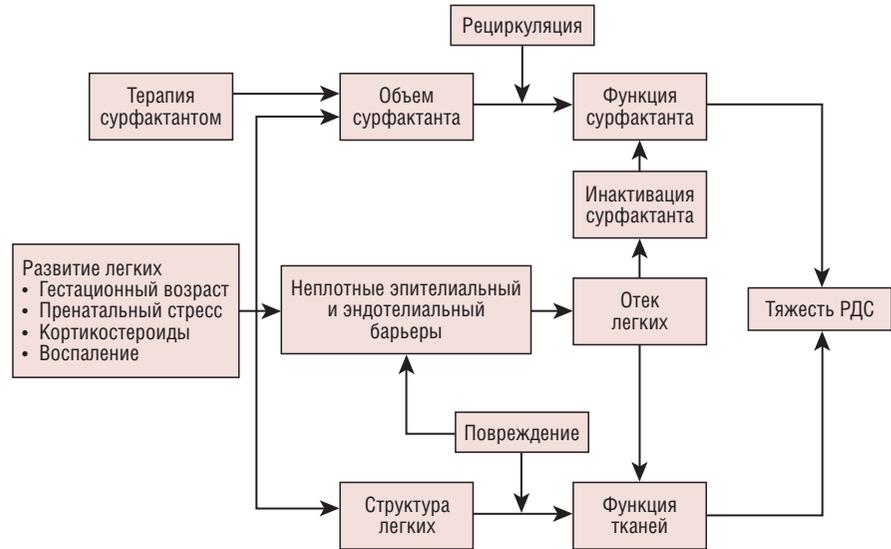


РИС. 4-4 Основные компоненты патофизиологии респираторного дистресс-синдрома (РДС). Два основных фактора, которые модулируют степень тяжести РДС, — структурная незрелость легких и объем сурфактанта. Эти факторы обусловлены стадией развития легких. Кроме того, на тяжесть РДС влияют такие вторичные факторы, как терапия сурфактантом и повреждение легких.

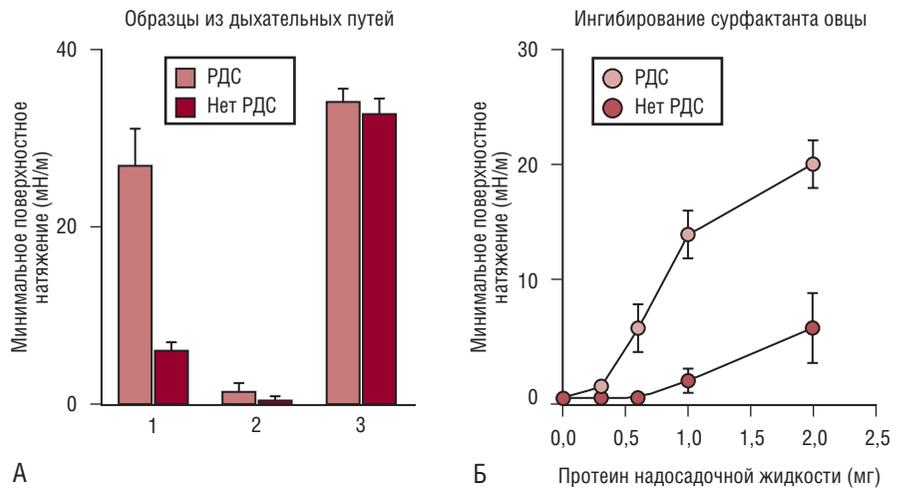


РИС. 4-5 Функция сурфактанта у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС). (А) Образцы из дыхательных путей (1) были получены у детей с РДС сразу после интубации трахеи в связи с развитием дыхательной недостаточности. Образцы также были получены у контрольной группы детей, не имевших РДС. Сурфактант из дыхательных путей детей с РДС имел более высокие показатели поверхностного натяжения. Однако путем центрифугирования мог быть получен сурфактант с нормальной функцией (2). Надосадочная жидкость (3) образцов из дыхательных путей имела высокое минимальное поверхностное натяжение и высокий уровень содержания протеинов. (Б) Надосадочная жидкость образцов из дыхательных путей детей с РДС (верхняя линия) оказывала более выраженное ингибирующее воздействие на сурфактант овцы, чем образцы, полученные у детей из контрольной группы (нижняя линия) [20].

детей, у которых без применения сурфактанта мог бы возникнуть РДС. Однако у многих младенцев очень раннее начало терапии не предотвращало РДС, т.е. развитие данного заболевания зависит и от других факторов.

Диагностика и проявления РДС могут меняться в зависимости от стратегии респираторной поддержки после рождения. До недавнего времени многие врачи считали, что у большинства новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) развивается РДС и что эти дети не способны к спонтанному дыханию после рождения. Европейские неонатологи показали, что дети после рождения могут дышать самостоятельно при применении постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) и у некоторых из этих детей РДС не развивается [23].

Две недавние работы продемонстрировали эффективность перевода на СРАР при оказании такой респираторной поддержки недоношенным детям и результаты такого вмешательства при использовании сурфактанта для лечения РДС [24, 25].

В Колумбии всем детям, которые могут самостоятельно дышать после рождения, независимо от массы тела или гестационного возраста после родов проводят пробную терапию с помощью постоянного положительного давления в дыхательных путях через назальные канюли (НСРАР) (рис. 4–6) [24]. 78% детей, родившихся между 26 и 28 нед гестации, интубация не понадобилась, и можно было ограничиться только использованием СРАР. Такое лечение было возможно для 93% детей, родившихся на сроке гестации 29–31 нед. У детей со значительной степенью недоношенности лечение СРАР оказалось менее успешным, но 69% младенцев, родившихся на сроках гестации 23–25 нед, первоначально достаточно было лечить с помощью СРАР, а 31% ни разу не понадобилось вводить сурфактант или выполнять интубацию. Хотя у многих детей, которых лечили с помощью СРАР, развивался незначительный РДС, терапия сурфактантом была проведена только в отношении 17% младенцев, масса тела которых при рождении составляла менее 1250 г. В противоположность этому около 80% детей, указанных в базе данных Вермонт–Оксфорд, с массой тела при рождении менее 1500 г получали сурфактант [26].

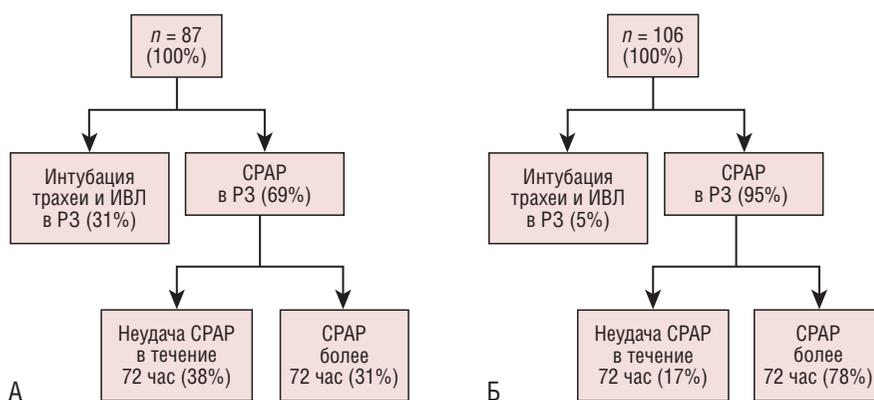


РИС. 4–6 Клинические исходы у детей, после рождения получавших постоянное положительное давление в дыхательных путях (СРАР) в клинике Колумбийского университета с 1999 по 2002 г. Процентное соотношение детей, родившихся в гестационном возрасте 23–25 нед (А) и гестационном возрасте 26–28 нед (Б), успешно пролеченных СРАР, что определялось отсутствием необходимости в интубации трахеи по меньшей мере в течение первых 72 час. Большинство детей вначале благополучно переносили СРАР, но детям с меньшим гестационным возрастом понадобилась интубация трахеи [24]. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; РЗ — родильный зал.

Во втором клиническом исследовании, в университете Джорджа Вашингтона, НСРАР применяли в родильном зале при любой возможности всем детям с ОНМТ [25]. Из 234 младенцев 65% удалось начать терапию с СРАР, и 50% не понадобилась интубация трахеи в последующие 7 дней. Только 27% детей получали сурфактант. Дети, которым была необходима интубация, имели меньший срок гестации и более низкую оценку по шкале Апгар, благоприятный исход у них достигался чаще, если персонал имел опыт использования СРАР в родильном зале.

Этот клинический опыт наводит на мысль, что число случаев развития РДС можно уменьшить, переводя недоношенного ребенка на терапию СРАР. Как это удастся, если недостаток сурфактанта является основной причиной РДС? Клинически многие новорожденные, у которых развивается РДС, до начала прогрессирующей дыхательной недостаточности переживают период «светлого промежутка» (“honeymoon” period), т.е. эти новорожденные изначально имеют достаточное количество сурфактанта для установления относительно нормальной вентиляции легких. Недавние исследования недоношенных ягнят показали, что при использовании СРАР для перехода к адекватному самостоятельному дыханию нужно малое количество сурфактанта (рис. 4–7) [27]. Для недоношенных ягнят доза сурфактанта, немного превышающая 4 мг/кг, является достаточной для начала самостоятельного дыхания. ИВЛ у этих животных может повысить риск повреждения легких и инактивировать это небольшое количество сурфактанта, что приведет к более тяжелому РДС. Распространенность РДС и число младенцев, нуждающихся в терапии сурфактантом, можно уменьшить, изменив тактику ведения в родильном зале, что может сократить число случаев повреждения легких. Снижению случаев развития РДС также способствуют и другие стратегии. Например, вследствие дородового использования кортикостероидов современные дети отличаются от детей, которые родились до широкого внедрения этой терапевтической стратегии.

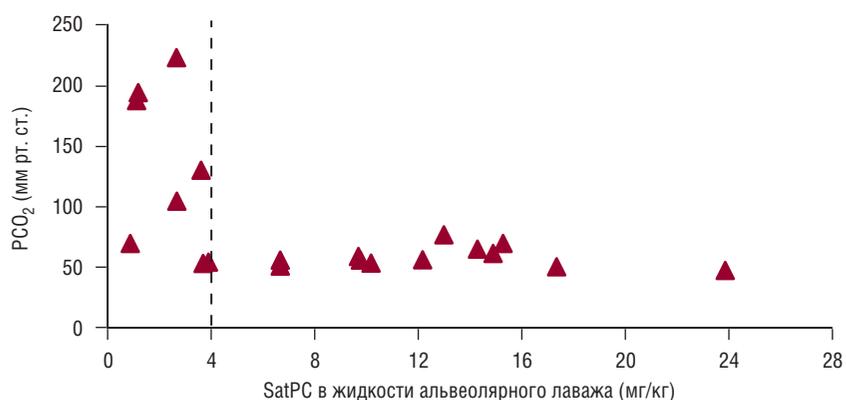


РИС. 4–7 Взаимосвязь между объемом эндогенного сурфактанта и дыхательной недостаточностью у недоношенных ягнят, которым с рождения проводили СРАР = 5 см вод. ст. Недоношенным ягням со средним гестационным возрастом 133 дня с рождения проводили СРАР. Ягнята в возрасте 2 час с примерным объемом сурфактанта в жидкости альвеолярного лаважа более 4 мг/кг могли поддерживать приемлемый уровень парциального давления углекислого газа (PCO₂) [27]. SatPC — насыщенный фосфатидилхолин.



ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СУРФАКТАНТ В ЛЕГКИХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

В легких недоношенных детей примерно между 23 нед гестации, когда они становятся жизнеспособными, и 34 нед, когда снижается риск возникновения РДС, происходят различные изменения. Эти изменения заключаются в структурном созревании легких, совершенствовании барьерной функции эпителия и повышении способности выводить жидкость из дыхательных путей. Эти изменения влияют на то, каким образом сурфактант, введенный в качестве терапии, будет взаимодействовать с легкими, чтобы быстро улучшить их механические свойства, и как это улучшение будет меняться с течением времени. Факторами, изменяющими функцию сурфактанта, являются активация и инактивация сурфактанта, воздействие применяемых до рождения кортикостероидов, гестационный возраст или стадия развития легких (табл. 4–1).

Инактивация сурфактанта

Наличие периода «светлого промежутка» до развития РДС у некоторых недоношенных новорожденных позволило предположить, что функция сурфактанта в течение этого короткого времени достаточна для газообмена. Как показано на рис. 4–5 [20], функция сурфактанта становится недостаточной в результате ее ингибирования по мере прогрессирования дыхательной недостаточности. *In vitro* функция сурфактанта ингибируется плазмой и накапливающимися в воздушных пространствах продуктами повреждения легких. Функция сурфактанта может быть нарушена посредством различных механизмов (табл. 4–2) [28]. При РДС на выработку сурфактанта пневмоцитами II типа

ТАБЛИЦА 4–1 Факторы, изменяющие функцию сурфактанта

Стероиды антенатально

Повышают активацию*
Уменьшают ингибирование
Улучшают кривую доза–эффект сурфактанта

Увеличение гестационного возраста

Увеличивается объем газа в легких
Легкие менее подвержены повреждению
Эндогенный сурфактант менее чувствителен к инактивации†
Большая активация* при терапии сурфактантом

* Активация происходит путем взаимодействия легких с сурфактантом.

† Инактивация происходит обычно при повреждении легких.

ТАБЛИЦА 4–2 Механизмы инактивации сурфактанта

Сниженный пул сурфактанта в воздушных пространствах

Поражение пневмоцитов II типа → снижение синтеза сурфактанта
Секвестрация сурфактанта в сгустки или гиалиновые мембраны
Повышенное превращение сурфактанта из больших поверхностно-активных агрегатов в неактивные маленькие пузырьки

Ингибирование функции сурфактанта/образования пленки

Сниженный уровень SP-B и SP-C
Разрушение сурфактанта протеазой, липазой, оксидантным стрессом
Конкуренция за поверхность с белками плазмы, гемоглобином и другими веществами

SP — сурфактантный протеин.



могут влиять повреждение легких и оксидантный стресс. Гиалиновые мембраны являются сгустками остатков эпителия и белков плазмы, в которых секвестрируется сурфактант. Функция сурфактанта также легко подавляется другими веществами с поверхностно-активными свойствами, например белками и билирубином. Суммарный эффект определяется не общим количеством сурфактанта, а степенью инактивации его функции.

О важности сурфактанта для оксигенации свидетельствует наличие обратной зависимости между PO_2 и поверхностным натяжением у недоношенных ягнят, у которых в результате искусственной вентиляции легкие были повреждены (рис. 4–8А) [29]. В аналогичных опытах

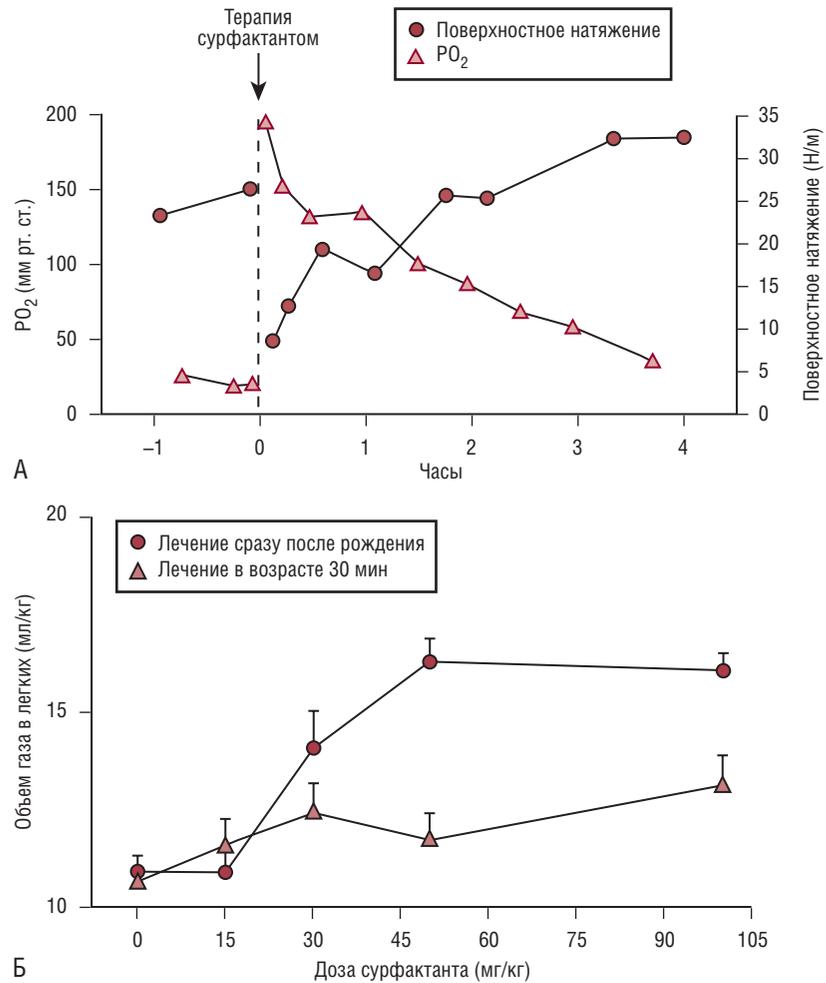


РИС. 4–8 Взаимосвязь между парциальным давлением кислорода (PO_2) и поверхностным натяжением после лечения сурфактантом недоношенных ягнят и кривые зависимости доза–эффект у недоношенных кроликов, которых лечили сурфактантом сразу после рождения или в возрасте 30 мин. (А) Недоношенным ягнятам проводили ИВЛ примерно в течение 1 час без терапии сурфактантом. Введение лечебной дозы сурфактанта привело к быстрому повышению PO_2 , но данное повышение не сохранялось. Минимальное поверхностное натяжение в образцах, взятых из дыхательных путей, при повышении PO_2 снизилось, но при понижении PO_2 вновь возросло. Высокое поверхностное натяжение было вызвано ингибированием функции сурфактанта протеинами [29]. (Б) Лечение сурфактантом недоношенных кроликов сразу после рождения привело к значительному увеличению объема газа в легких при более низкой дозе сурфактанта, чем при назначении сурфактанта после 30 мин ИВЛ [30].

терапии сурфактантом у преждевременно родившихся кроликов кривая зависимости доза–эффект при использовании сурфактанта после 30 мин вентиляции легких является менее благоприятной, чем при лечении сразу после рождения, вследствие ингибирования сурфактанта главным образом белками (см. рис. 4–8Б) [30]. Поскольку в клинической практике используют большие дозы сурфактанта, метаболизм которого замедлен, однократная доза сурфактанта должна быть адекватным лечением детей с РДС. Опыт показывает, что большинству младенцев достаточно одной дозы сурфактанта. Дети, нуждающиеся более чем в одной дозе или плохо реагирующие на сурфактант, имеют синдромы повреждения легких, которые приводят к инаktivации введенного сурфактанта. Степень развития легких для данного гестационного возраста является важной переменной. Чем меньше степень зрелости легких, тем восприимчивее к ингибированию эндогенный сурфактант [12] (вероятно, потому, что в нем содержится меньше сурфактантных протеинов).

Активация сурфактанта

Реакцию на применение сурфактанта можно разделить на три фазы: (1) острое биофизическое воздействие на легкие с дефицитом сурфактанта, о чем свидетельствует повышение PO_2 (см. рис. 4–8); (2) более длительное, в течение нескольких часов, воздействие, которое способствует улучшению комплаенса (податливости) легких и насыщению их кислородом; (3) пролонгированный эффект сурфактанта в качестве субстрата для его метаболизма (эффект может сохраняться в течение нескольких дней или недель) (рис. 4–9). Активация сурфактанта обуславливает продолжающееся улучшение состояния и функции легких в течение первых часов и дней после курса терапии сурфактантом. Сурфактант, используемый для терапии, не эквивалентен эндогенному сурфактанту и отличается составом липидов, содержанием сурфактантных протеинов и организацией липопротеинов. В легких недоношенных детей объем как внутриклеточного, так и альвеоляр-

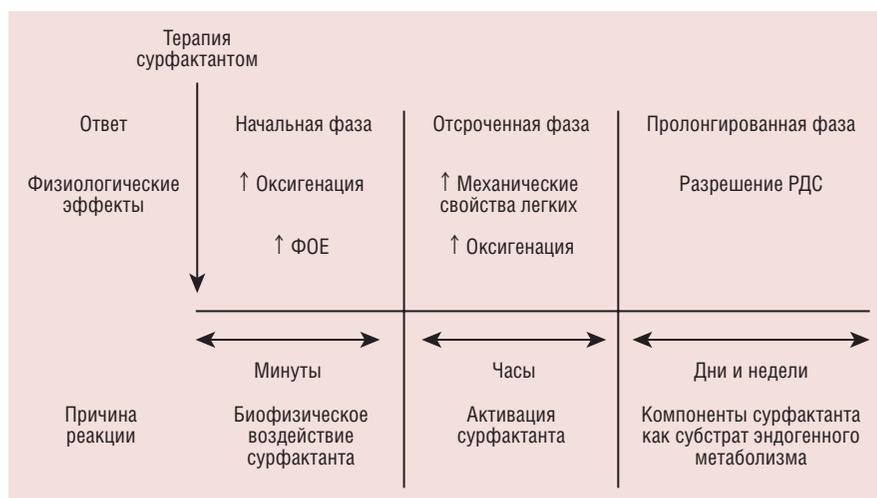


РИС. 4–9 Три фазы реакции на терапию сурфактантом в зависимости от механизма, вызывающего изменение функции легких. Реакция организма ребенка на сурфактант представляет собой непрерывное улучшение функции легких. РДС — респираторный дистресс-синдром; ФОЕ — функциональная остаточная емкость.

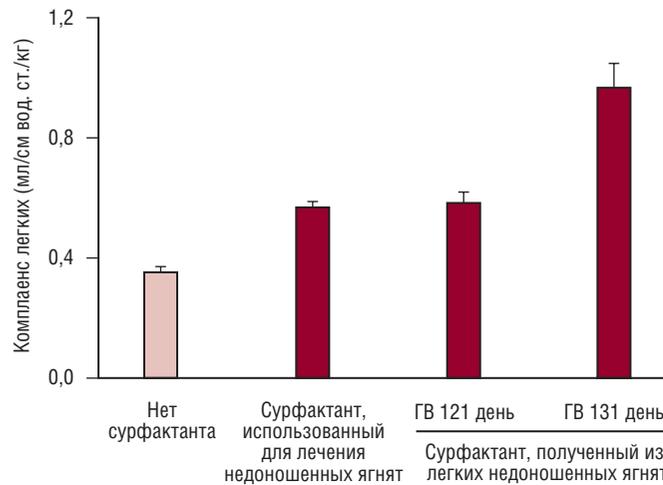


РИС. 4–10 Улучшение функции сурфактанта, полученного из легких недоношенных ягнят после лечения. Недоношенные ягнята с гестационным возрастом (ГВ) 121 и 131 день получили терапию Survanta® в дозе 100 мг/кг сразу после рождения, и в течение 5 час им проводили щадящую ИВЛ. Сурфактант был получен из жидкости БАЛ ягнят. Этим сурфактантом лечили недоношенных кроликов и по функции легких оценивали качество сурфактанта. COMPLAENS легких (мл/см вод. ст./кг) недоношенных кроликов повысился под воздействием сурфактанта, который использовали для лечения ягнят. Сурфактант, полученный от ягнят со значительной степенью недоношенности, которым проводили ИВЛ, был аналогичен сурфактанту, который использовали для лечения этих ягнят. Однако действие сурфактанта, полученного от более зрелых ягнят, было лучше [12].

ного сурфактанта невелик и содержит мало сурфактантных протеинов и биофизически важных фосфолипидов. В экспериментальных моделях легких недоношенных детей сурфактант весьма эффективно повторно утилизируется пневмоцитами II типа из воздушных пространств и повторно секретировался в воздушные пространства [31]. В легких недоношенных ягнят, которым проводили ИВЛ, улучшалась функция сурфактанта, введенного для лечения, предположительно за счет процессов метаболизма. Через несколько часов терапии и вентиляции легких сурфактант может быть восстановлен и будет функционировать лучше, чем сурфактант, используемый для лечения (рис. 4–10) [12]. Легкие ягненка со значительной степенью недоношенности не в состоянии улучшить функцию сурфактанта, использованного для лечения, в то время как легкие более зрелого ягненка могут активировать сурфактант. Эта улучшенная функция зависит от его метаболизма в легких недоношенных ягнят, в результате в альвеолярном сурфактанте повышается содержание сурфактантных протеинов, изменяются липидный состав и структура липопротеинов.

Влияние антенатального применения кортикостероидов на сурфактант

Антенатальная терапия кортикостероидами может уменьшить заболеваемость РДС в течение первых 24 час [32]. У плодов овец количество сурфактанта не увеличивается в течение нескольких дней после лечения матери бетаметазоном из-за задержки между синтезом и секрецией сурфактанта [33]. После лечения матери кортикостероидами также в течение нескольких дней не происходит превращения

SP-B из белка-предшественника в зрелую форму. Тем не менее на протяжении 1 дня меняется структура легкого: мезенхима становится тоньше, потенциальные воздушные пространства увеличиваются, эпителий приобретает большую устойчивость к повреждению и развитию отека легких [34, 35]. Таким образом, в легких недоношенных овец, подвергшихся воздействию кортикостероидов, возможен дефицит сурфактанта, но оба вида терапии (кортикостероиды антенатально и сурфактант постнатально) могут дополнять друг друга для улучшения функции легких. Такое взаимодополняющее влияние продемонстрировано в экспериментальных моделях. Взаимодействие между дородовым назначением кортикостероидов и послеродовым введением сурфактанта иллюстрируется восстановлением белка в жидкости БАЛ и показателями комплаенса легких у недоношенных ягнят (рис. 4–11) [36]. Антенатальная терапия сурфактантом снижают количество белка — показателя повреждения легких, а также повышают комплаенс легких. Оба вида терапии, проведенные в отношении одного и того же ягненка, существенно уменьшают количество белка и увеличивают комплаенс легких. Причины, по которым антенатальное применение кортикостероидов улучшает ответ на сурфактант, сложны и зависят от многих факторов. Дозозависимая взаимосвязь функции эндогенного сурфактанта в процессе созревания и при терапии сурфактантом меняется в лучшую сторону под воздействием кортикостероидов, введенных до родов (рис. 4–12) [37, 38]. У плодов, подвергшихся воздействию кортикостероидов, наблюдается большее увеличение комплаенса легких и для получения такой реакции необходима меньшая доза сурфактан-

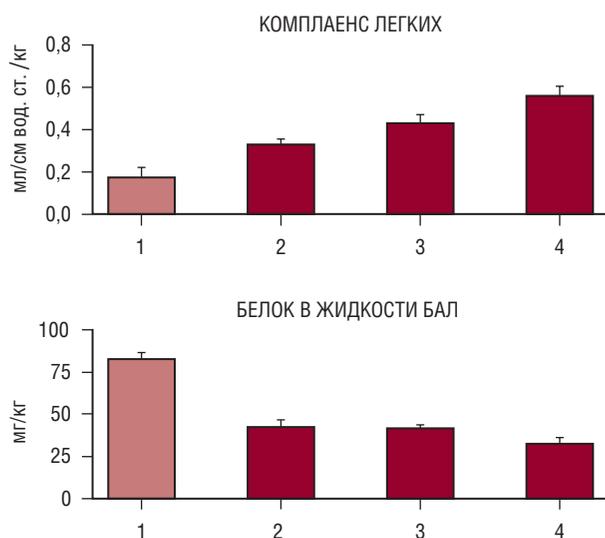


РИС. 4–11 Влияние терапии сурфактантом и антенатального применения кортикостероидов на восстановление белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) из легких недоношенных ягнят. Как воздействие антенатально применяемых кортикостероидов, так и постнатальная терапия сурфактантом улучшили комплаенс легких у недоношенных ягнят, которым проводили ИВЛ. Сочетание использования кортикостероидов антенатально и терапия сурфактантом постнатально еще больше увеличило комплаенс легких. Данные виды лечения также уменьшили количество белка в жидкости БАЛ, что указывает на меньшее повреждение легких [36]. Группы: 1 — контрольная группа; 2 — терапия сурфактантом; 3 — антенатальное применение кортикостероидов; 4 — антенатальное применение кортикостероидов + постнатальная терапия сурфактантом.

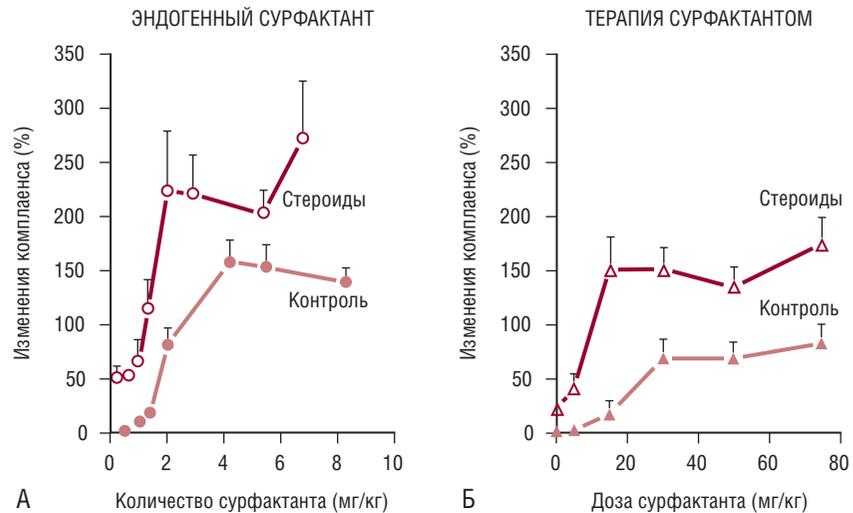


РИС. 4–12 Кривая зависимости доза–эффект эндогенного сурфактанта и сурфактанта для лечения недоношенных кроликов: влияние антенатального применения кортикостероидов. (А) Для узкого спектра гестационного возраста комплаенс легких увеличивается по сравнению с контрольной группой животных. Лечение беременной самки кортикостероидами повышает комплаенс легких при малых объемах эндогенного сурфактанта относительно контроля. Комплаенс больше повышается в легких, которые подверглись антенатальному воздействию кортикостероидов, чем в легких с большим объемом эндогенного сурфактанта в контрольной группе. (Б) Лечение недоношенных кроликов сурфактантом в больших дозах оказало меньшее влияние на комплаенс, чем созревание легких (кривые по сравнению с контролем — А против Б). Лечение беременной самки кортикостероидами улучшает соотношение доза–эффект при терапии сурфактантом по сравнению с контрольной группой недоношенных кроликов [37, 38].

та. Это дозозависимое влияние, по-видимому, является результатом изменений структуры легких и уменьшения ингибирования сурфактанта. Сурфактант ягнят, которых лечили кортикостероидами, менее чувствителен к ингибированию белками плазмы *in vitro* [39].

В медицинской литературе также поддерживается мнение о пользе дородовой терапии кортикостероидами беременной женщины с последующим назначением сурфактанта для лечения детей с РДС. Хотя отдельные РКИ показали, что дородовое применение кортикостероидов и послеродовое введение сурфактанта уменьшает вероятность возникновения РДС и снижает уровень смертности, клинического исследования, сравнивающего применение двух методов лечения в комплексе с использованием каждого из них по отдельности, проведено не было. Такое исследование и не будет проведено, поскольку оба метода в настоящее время являются стандартом лечения. В клинических исследованиях сурфактанта дети, подвергнутые до рождения воздействию кортикостероидов, имели лучший исход, чем те, которые такого влияния не испытывали (табл. 4–3) [40]. Каждый вид терапии полезен, и их используют совместно в целях дальнейшего улучшения результатов.

Распределение сурфактанта при терапии

Первоначальная реакция на терапию сурфактантом является результатом его биофизических свойств и зависит от быстрого распределения его в дистальных отделах легких. Используемый в клинической практике сурфактант — поверхностно-активный и, будучи введенным

ТАБЛИЦА 4–3 Исходы у новорожденных, получавших терапию сурфактантом в рандомизированном контролируемом исследовании дородового применения кортикостероидов [40]

	Аntenатальное применение кортикостероидов у беременной		Аntenатально кортикостероиды беременной не назначали	
	Сурфактант +	Сурфактант –	Сурфактант +	Сурфактант –
Количество пациентов	57	46	555	566
Синдром утечки воздуха (%)	1,7	13	11	23
ВЖК III/IV степени (%)	7	11	25	23
Смертность к 28-му дню (%)	0	15	18	25

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние.

в легкие, быстро адсорбируется и распространяется [41]. Однако проблему распространения сурфактанта, как правило, недооценивают. Влияние неравномерного введения сурфактанта на аэрацию легких недоношенных ягнят показано на рис. 4–13 [42]. Нераскрывшиеся легкие получили гораздо меньшую дозу сурфактанта, чем легкие, которые были раскрыты после ИВЛ. От трахеи до респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков в легких человека существует примерно 20 генераций (точек ветвления) [6]. Таким образом, в легких недоношенных насчитывается около 250 тыс. бинарных точек ветвления и 500 тыс. дистальных дыхательных путей, ведущих к поверхности газообмена. Если распределение сурфактанта непропорционально числу дистальных мешочков *каждой* точки ветвления, то оно не будет равномерным. Под равномерностью распределения следует понимать одинаковое количество сурфактанта в каждом из, возможно, 10 млн мешочков легких недоношенных детей в возрасте до 32 нед гестации. Неравномерность в проксимальной точке ветвления будет усугубляться в последующих точках ветвления. Распределение сурфактанта было изучено на многочисленных животных моделях, и оно зависит от физических факторов во время введения (табл. 4–4) [43]. Клинический опыт свидетельствует, что распределяется сурфактант достаточно хорошо: на рентгенограммах видно быстрое «просветление» легочных полей и улучшение оксигенации. Это указывает на минимальное количество ателектазов и минимальный внутрилегочный шунт.

Методы введения имеют большое значение (рис. 4–14) [44, 45]. Сурфактант будет распределяться в легких недоношенных овец более

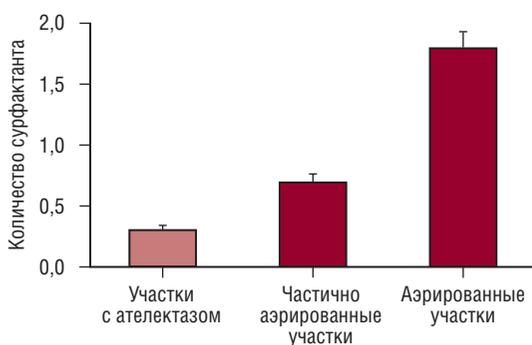


РИС. 4–13 Взаимосвязь между аэрацией легких недоношенных ягнят после терапии сурфактантом и восстановлением сурфактанта. Недоношенных ягнят лечили сурфактантом и проводили им ИВЛ. Затем методом множественных срезов оценивали степень аэрации визуально. Количество сурфактанта выражено относительно средней величины 1,0 для всех частиц легких. Участки легких с ателектазом содержали меньшее количество сурфактанта, чем аэрированные участки [42].

ТАБЛИЦА 4–4 Переменные, которые влияют на распределение сурфактанта в легких

Свойство	Влияние
Поверхностная активность	Важна для быстрой адсорбции и распространения сурфактанта
Сила тяжести	Сурфактант распределяется в крупных дыхательных путях под воздействием силы тяжести
Объем	Чем больше объем, тем лучше распределение сурфактанта
Скорость введения	Быстрое введение ведет к лучшему распределению сурфактанта
Параметры вентиляции	Давление и РЕЕР проталкивают сурфактант в дистальные дыхательные пути
Объем легочной жидкости	Большой объем фетальной легочной жидкости или отечная жидкость могут привести к лучшему распределению сурфактанта

РЕЕР — положительное давление в конце выдоха.

равномерно, если его вводить сразу после рождения, поскольку он будет смешиваться с фетальной легочной жидкостью, что увеличит объем, а сила тяжести не будет оказывать влияния в заполненных жидкостью легких. В отличие от этого после ИВЛ, когда используют четыре позиции для введения и объем 4 мл/кг, распределение будет менее равномерным, поскольку физические переменные будут влиять на распределение сурфактанта в легких, заполненных газом. Введение сурфактанта в легкие в течение 15 мин, чтобы свести к минимуму любые острые физиологические изменения во время введения препарата, приводит к очень плохому распределению в основном из-за эффекта



РИС. 4–14 Распределение сурфактанта в зависимости от различных методов введения. Распределение сурфактанта определяли в легких недоношенных ягнят после терапии сурфактантом, меченным радиоактивным изотопом, и проведения ИВЛ. Затем замороженные легкие были разрезаны на 120 частей и было определено количество сурфактанта относительно массы одной части. Установлено среднее значение количества сурфактанта на одну частицу легкого, и данное отношение было принято за 1,0. Идеальным считалось распределение сурфактанта во всех частицах с отношением, равным 1,0. Частицы с интервалом распределения < 1,0 имеют меньше сурфактанта, интервал распределения > 1,0 указывает на частицы с содержанием сурфактанта, превышающим среднюю величину. (А) Когда сурфактант сразу после рождения смешался с фетальной легочной жидкостью и затем была проведена ИВЛ, распределение сурфактанта было относительно равномерным.

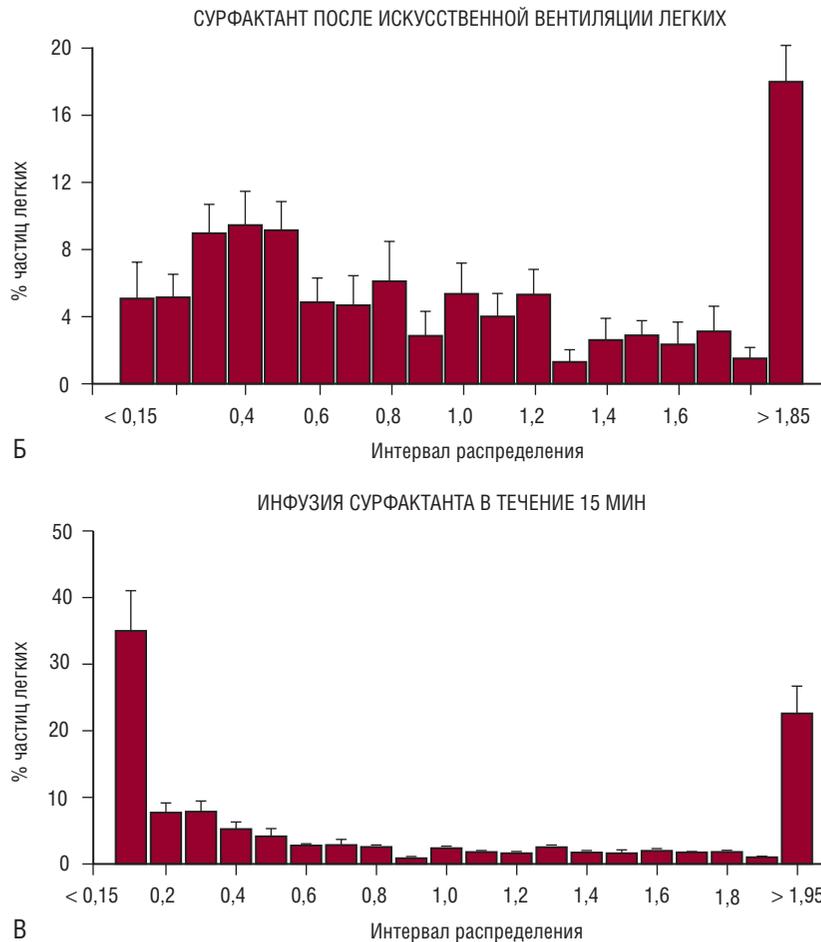


РИС. 4–14 окончание (Б) Распределение сурфактанта, введенного для лечения после рождения и ИВЛ, было менее равномерным. Сурфактант ребенку вводили, применяя четырехпозиционную процедуру — способ, который широко используют в клинической практике. (В) Распределение сурфактанта при инфузии его в течение 15 мин недоношенным ягнтям, которым проводили ИВЛ, было чрезвычайно неравномерным. Сурфактант плохо распределялся в 34% тех частиц легких, которые получили менее 15% среднего количества сурфактанта, и в 25% частиц, получивших большое количество сурфактанта [45].

гравитации при небольшой скорости введения. Если начальная доза сурфактанта распределяется в легких плохо, вторая доза будет распределяться аналогично первой. Та часть легких, которая расправляется, будет содержать большее количество сурфактанта, и в этой области легких увеличится легочный кровоток из-за ауторегуляции оттока крови от неventилируемых к вентилируемым сегментам легкого, что будет маскировать тяжесть неправильного распределения вентиляции.

Сурфактант, введенный в одно легкое или в одну долю, не будет перераспределяться между легкими или долями легкого. Сурфактант, введенный в виде аэрозоля, распределяется пропорционально вентиляции, а значит, лечит только расправленные легкие и не лечит легкие с ателектазом или заполненные отечной жидкостью. Хотя большие объемы сурфактанта улучшат распределение, должен быть достигнут компромисс между объемом вводимого сурфактанта и переносимостью ребенком этого объема. Нужны большие объем, давление

