

ФАРМАКОКИНЕТИКА СУРФАКТАНТА И ВЕЩЕСТВ, ПОВЫШАЮЩИХ ЕГО СИНТЕЗ В ЛЕЧЕНИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Юсупалиева Д.Б.

Юсупалиева Дилнора Баходир кизи – студент,
лечебный факультет,
Ташкентский педиатрический медицинский институт,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: клинический материал составили 42 недоношенных ребёнка (27 мальчиков и 15 девочек) с РДС получали сурфактант в качестве заместительной терапии в Республиканском перинатальном центре. Также проводился обзор литературы, изучение международного опыта ВОЗ; исследование механизма действия сурфактанта и веществ, повышающих его синтез в лечении недоношенных детей в Узбекистане. В 2008 году сурфактант введен в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. Применение сурфактанта и его стимуляторов способствует выживанию недоношенных детей с РДС. Для профилактики таких состояний ВОЗ разработано антенатальное применение кортикостероидов
Ключевые слова: сурфактант, недоношенные дети, лечение, профилактика.

Актуальность. Одной из основных проблем современной медицины является то, что каждый год более 10% всех детей рождается преждевременно (до 37 недель гестации) [1, 3, 4]. Респираторный дистресс синдром (РДС) одна из ведущих причин смерти среди недоношенных новорождённых. РДС, обусловленный незрелостью лёгких и первичным дефицитом сурфактанта регистрируется у 60 % детей - при 28 недельном сроке гестации, 15-20 % - при сроке 32-36 недель [2, 16, 24]. В Узбекистане ежегодно рождается приблизительно 37000 недоношенных детей. Из 1000 недоношенных новорожденных около 30 страдают РДС. Препараты сурфактанта, столь необходимые для лечения РДС, дорогие [18-22]. С 2018 года закупка этих препаратов включена в Государственную программу.

Целью исследования. Изучить фармакокинетику и эффективность применения сурфактанта и веществ, повышающих его синтез в лечении недоношенных детей, оценить эффективность препаратов сурфактанта, а также методы их введения.

Материалы и методы исследования. Клинический материал составили 42 недоношенных ребёнка (27 мальчиков и 15 девочек) с РДС получали сурфактант в качестве заместительной терапии в Республиканском перинатальном центре (РПЦ). Среди детей: - менее 28 недель гестации – 3 девочек и 8 мальчиков; - 28-32 недели гестации – 10 девочек и 15 мальчиков; - 32-37 недели гестации – 2 девочек и 4 мальчиков. Распределение детей по весу: - 500-999 гр – 7 девочек и 5 мальчиков; - 1000-1499 гр – 5 девочек и 15 мальчиков; - 1500-2499 гр – 3 девочек и 7 мальчиков. Также проводился обзор литературы, изучение международного опыта ВОЗ; исследование механизма действия сурфактанта и веществ, повышающих его синтез в лечении недоношенных детей в Узбекистане.

Результаты исследования. Респираторный дистресс-синдром (РДС) - выраженное острое повреждение легких, сопровождающееся повреждением эндотелия малого круга кровообращения и легочного интерстиция активными медиаторами системного воспалительного ответа (цитокинины, интерлейкины, тромбоксаны и др.). Это ведет к гипоксемии, которая развивается в результате гиповентиляции (при дефиците сурфактанта), некардиогенному отеку легких, с отложением фибрина в легких, развитию ДВС синдрома, венозно-альвеолярному шунтированию. РДС - это заболевание новорожденных детей, проявляющееся развитием дыхательной недостаточности непосредственно или в течение нескольких часов после рождения, является следствием незрелости сурфактанта. Интенсивные научные исследования и клинические наблюдения в последние 10-15 лет внесли некоторые изменения в понимание РДС. Идентификация РДС и БГМ в настоящее время не является столь категоричной, как в 50-60-е годы прошлого века, так как было показано, что гиалиновые мембраны могут формироваться и при других состояниях. Наиболее важным фактором приспособления новорожденного к внеутробному существованию является самостоятельное дыхание. В период ранней адаптации легкие становятся "критическим органом". Концепция о том, что основу развития РДС у новорожденных составляет структурно-функциональная незрелость легких и системы сурфактанта, в настоящее время остается ведущей, и ее позиции укрепились после того, как появились данные об успешном применении экзогенного сурфактанта. Синтез сурфактанта осуществляется альвеолярными эпителиальными клетками II типа с 20 -24 недели гестации. Слой сурфактанта на 90% состоит из липидов (фосфолипиды), на 10% - из белков апопротеинов. Недостаточное количество сурфактанта в легких недоношенного ребенка приводит к тому, что на выдохе лёгкие захлопываются и ребёнку приходится при каждом вдохе их заново раздувать. Это требует больших затрат энергии, в результате силы новорожденного истощаются и развивается тяжёлая дыхательная недостаточность. Таким образом, в основе РДС лежит нарушение

функции сурфактанта, что может быть связано с дефицитом (или дефектом) его продукции, инактивацией или усиленной деградацией [3-7, 20-23].

В патогенезе РДС важную роль играет внутриутробная и постнатальная гипоксия. Недостаточный синтез или быстрая инактивация сурфактанта, небольшой размер альвеол, податливость грудной клетки, низкая растяжимость легких, уменьшение дыхательного объема и компенсаторное учащение дыхания являются основной причиной гиповентиляции и неадекватной оксигенации у новорожденных детей. Развивается гиперкапния, гипоксия, ацидоз, что приводит к спазму легочных артерий и шунтированию крови через фетальные коммуникации. Снижение легочного кровотока обуславливает ишемию пневмоцитов и эндотелия сосудистого русла, приводя к еще большему снижению синтеза сурфактанта, что способствует возникновению следующего звена патогенеза - нарушению аэрогематического барьера с последующей транссудацией белков плазмы в просвет альвеол. При развитии отечно-геморрагического синдрома имеет место дефицит прокоагулянтов, фибриногена, количественный и качественный дефект тромбоцитарного звена гемостаза, сердечная недостаточность, ДВС-синдром. В конечном итоге у больных с РДС развиваются: тяжелые гипоксемия и гипоксия, гиперкапния, смешанный (респираторно-метаболический) ацидоз и другие обменные нарушения. Возникает легочная гипертензия и системная гипотензия, гиповолемия, нарушения микроциркуляции, периферические отеки, т. е. явления шока (с компенсированной или декомпенсированной рассеянной внутрисосудистой коагуляцией), мышечная гипотония, расстройства функционального состояния головного мозга, сердечная недостаточность, температурная нестабильность со склонностью к охлаждению [5-9, 15-18].

Лечение РДС обязательно должно быть комплексным.

1. Температурная защита. Уход прежде всего направлен на профилактику охлаждения, ибо оно способствует как снижению или даже прекращению синтеза сурфактанта (последнее - при температуре тела 35°C и ниже), так и нарастанию метаболического ацидоза, возникновению приступов апноэ.
2. Обеспечение влажности окружающей среды. Ребенок с массой более 1500 г в инкубаторе через кожу и легкие теряет 18 мл/кг/сут (неощутимые потери), а с массой менее 1500 г - 38 мл/кг/сут.
3. Удобное положение в кувете ребенка с СДР. Важно осматривая ребенка в кувете, свести до минимума травмирующие воздействия - болевые и др.
4. Поддержание проходимости дыхательных путей. При рождении недоношенного в асфиксии, наличии мекония в околоплодных водах необходима интубация трахеи и нежное, но энергичное отсасывание содержимого дыхательных путей через интубационную трубку.
5. Вскармливание. Детей с тяжелым РДС в 1-ые сутки энтерально не кормят, однако ребенок с первых часов жизни не должен голодать и испытывать жажду. Кроме того, крайне важно предотвратить развитие гипогликемии.

Нормализация газового состава крови достигается: - обогащением кислородом вдыхаемого воздуха; - различными вариантами создания повышенного давления в воздухоносных путях при спонтанном дыхании при постоянном повышенном давлении (СДППД); - ИВЛ; - антибактериальная терапия - 2 антибиотика широкого спектра - в/в и в/м (аминогликозид + цефалоспорины); - сурфактант - exosurf - в 1-ые сутки - 1д, через 12 часов - 2 д. Первую дозу EXOSURF вводят в 1-е сут жизни после клинического, рентгенологического и ультразвукового обследований ребенка, подтверждающих диагноз РДС.

Непосредственно перед введением EXOSURF проводят аспирацию мокроты из трахеи и эндотрахеальной трубки. Суспензию препарата в дозе 5 мл/кг вводят через боковое отверстие специального адаптера для эндотрахеальной трубки без разгерметизации дыхательного контура и прерывания ИВЛ. Общая продолжительность введения не превышала 30 мин. При накоплении препарата в трубке, появлении у ребенка кашлевых толчков или активных дыхательных движений, резком снижении ЧСС, АД или SaO₂ (по данным мониторов) введение препарата замедляют или прекращают. После завершения введения препарата в течение 2-3 ч санацию трахеи не проводят. Повторную дозу препарата в том же объеме вводят через 12 часов. Наиболее эффективно введение сурфактанта при рождении или в первые 15 мин жизни (крайний срок эффективного введения первые 6-8 часов жизни). Лечение сурфактантом уже развившегося РДС или пневмонии гораздо менее эффективно, чем профилактическое. Заместительная терапия сурфактантом, в основном, проводится порактантом (Куросурф), берактантом (Сурванта) и бовактантом (Альвеофакт). Для введения сурфактанта используются следующие методики: INSURE (интубация, сурфактант, экстубация), LISA (малоинвазивное введение сурфактанта), MIST, ларингеальная маска. Используются следующие дозировки: - 100 мг/кг – профилактическая доза; - 200 мг/кг – терапевтическая доза [7-10].

Могут наблюдаться следующие побочные действия: брадикардия, гипоксемия, легочное кровотечение. Также применяют стимуляторы синтеза сурфактанта. Для стимуляции сурфактанта применяют средства разной структуры. Глюкокортикоиды взаимодействуют со специальными рецепторами альвеолоцитов II типа и стимулируют в них синтез сурфактанта. В развитии этого эффекта есть латентный период, длящийся 1-2 сут. Поэтому глюкокортикоиды (предпочтительно дексаметазон или бетаметазон) вводят матери, останавливая на 1-2 сут преждевременно начавшиеся роды вливанием

адреномиметиков (салбутамол, партусистен и др.), которые и сами способствуют синтезу сурфактанта. Назначением этих средств удается снизить частоту и тяжесть СДР у недоношенных с незрелыми легкими [17-20].

Этимизол и эуфиллин - антагонисты аденозина устраняют или уменьшают активированный им ресинтез S-аденозилгомоцистеина и этим способствуют восстановлению процесса трансметилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин (основной компонент сурфактанта). Этимизол увеличивает синтез глюкокортикоидов.

Эуфиллин, введенный за 24 ч до родов, стимулирует синтез сурфактанта. Помимо устранения эффекта аденозина возможно имеет значение его способность увеличивать синтез или освобождение тироксина, улучшать фетоплацентарный кровоток, предупреждая этим гипоксию плода, то есть одну из причин СДР. Очень важно, что он не угнетает иммунные свойства организма (как глюкокортикоиды) и вызывает меньше осложнений.

Тироксин и трийодтиронин назначают на основании наблюдений, свидетельствующих о - нередко обнаруживаемой недостаточности этих гормонов у недоношенных детей с СДР и о их способности активировать синтез сурфактанта. С профилактической целью их вводят интраамниотически матери перед родами, с лечебной целью - сразу после рождения внутримышечно ребенку (с риском развития названной патологии).

Инозитол - шестиатомный спирт, входящий в состав фосфолипидов сурфактанта в виде фосфатидилинозитола. Он интенсивно синтезируется в тканях плода, и у новорожденного. его концентрация в плазме крови в 2-100 раз выше, чем у взрослых. Отчасти это следствие его медленного метаболизма и экскреции почками, результат заглатывания его с амниотической жидкостью, а после рождения - поступлением с молоком матери. При СДР в плазме крови детей обнаружен низкий уровень инозитола, что совпадает с низким содержанием в околоплодной жидкости лецитина и отсутствием в ней фосфатидилглицерина. Назначение таким детям инозитола уменьшает опасность развития СДР.

Бензиламины - амброксол и бромгексин в основном используют в качестве отхаркивающих и противокашлевых средств, но у них значительно больший спектр действия. Они увеличивают секрецию сурфактанта, активируют мукоцилиарный клиренс, повышают образование мокроты, снижают ее вязкость, что способствует ее удалению из просвета бронхов [7, 13, 21].

В основном их назначают при угрозе преждевременных родов женщинам, которым противопоказаны глюкокортикоиды (при сахарном диабете, повышенном артериальном давлении и пр.). В данном исследовании применялись 2 препарата: Куросурф и Альвеофакт. Куросурф применяли у 26 детей, Альвеофакт – у 16 недоношенных детей. Применялась только терапевтическая доза – 200 мг/кг. 21 детей получали сурфактант методом INSURE, 21 – методом LISA. Из 42 детей 37 удалось спасти жизни благодаря использованию сурфактанта. Но сурфактант эффективен в течении «золотого часа» [21-23].

Выводы. В 2008 году сурфактант введен в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. Применение сурфактанта и его стимуляторов способствует выживанию недоношенных детей с РДС. Для профилактики таких состояний ВОЗ разработано атенатальное применение кортикостероидов.

Список литературы

1. Алиев М.М. и др. Допплерография у детей с внепеченочной портальной гипертензией //Детская хирургия. – 2010. – №. 2. – С. 27-29.
2. Алимханова Х.К., Юсупалиева Г.А. Допплерографические исследования в диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний головного мозга у детей //Врач-аспирант. 2012. Т. 54. №. 5. С. 77-81.
3. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей //Вопр. практич. педиатрии. 2007. Т. 2. №. 4. С. 61-64.
4. Виноградова И.В. Современные технологии лечения недоношенных новорожденных детей //Фундаментальные исследования. 2013. Т. 3. №. 9.
5. Ёкубова М.А., Мамадалиева Я.М., Юсупалиева Г.А. Значение ультразвуковой эластографии в диагностике образований молочной железы //Молодой ученый. 2016. №. 3. С. 261-265.
6. Иноятова Ф.И., Сыдилов А.А., Юсупалиева Г.А. Комплексные исследования в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей //Достижения науки и образования. 2018. №. 15 (37).
7. Иноятова Ф.И., Юсупалиева Г.А., Фазылов А.А. Современные технологии эхографии в оценке фиброза печени при хронических вирусных гепатитах у детей //Лучевая диагностика и терапия. – 2017. №. 3. С. 102-103.
8. Иноятова Ф.И., Фазылов А.А., Юсупалиева Г.А. Компрессионная эластография и мультислайсная эхография в комплексной диагностике хронических вирусных гепатитов у детей //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. №. 4S. С. 72b-72b.

9. *Махкамова О.Д. и др.* Комплексная лучевая диагностика пневмоний и их осложнений у детей //Журнал теоретической и клинической медицины. 2017. №. 1. С. 105-107.
10. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.* Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. №. 4.
11. *Рустамова У.М., Ахмедова А.Р., Юсупалиева Г.А.* Комплексная лучевая диагностика плечелопаточного периартрита //Молодой ученый. 2016. № 16. С. 438-441.
12. *Сурков Д.Н. и др.* Современные стратегии выхаживания недоношенных детей //Детская медицина Северо-Запада. 2012. Т. 3. №. 1. С. 4-9.
13. *Усманова Г.М. и др.* Задачи экстренной анестезиологии в педиатрии //Вестник экстренной медицины. – 2013. – №. 3.
14. *Фазылов А.А. и др.* Ультразвуковая диагностика в педиатрической практике. – 2014.
15. *Шамсиев А.М., Атакулов Ж.А., Лёнюшкин А.М.* Хирургические болезни детского возраста //Ташкент: Из-во «Ибн-Сино». – 2001.
16. *Шамсиев А.М. и др.* Лечение ожогов пищевода и их осложнений у детей //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011. №. 1.
17. *Юсупалиева Г.А.* Ультразвуковая диагностика пневмоний и их осложнений у детей : дис. – Ташкент : Автореф. дис.... канд. мед. наук, 2009.
18. *Юсупалиева Г.А.* Комплексная ультразвуковая диагностика хронических вирусных гепатитов у детей //Врач-аспирант. 2014. Т. 62. №. 1.2. С. 266-272.
19. *Юсупалиева Г.А.* Современные ультразвуковые методики в комплексной клинико-эхографической диагностике хронических вирусных гепатитов у детей //Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014. №. 12-2. С. 160-162.
20. *Akhmedov M.A., Shamsiev A.M.* Acute dilation of the stomach in a 13-year-old child //Vestnik khirurgii imeni P Grekova. 1970. Т. 105. №. 12. С. 82-83.
21. *Ballard R.A. et al.* Randomized trial of late surfactant treatment in ventilated preterm infants receiving inhaled nitric oxide //The Journal of pediatrics. 2016. Т. 168. С. 23-29. e4.
22. *Malik A. et al.* Hypertension-related knowledge, practice and drug adherence among inpatients of a hospital in Samarkand, Uzbekistan //Nagoya journal of medical science. 2014. Т. 76. №. 3-4. С. 255.
23. *Stockley E. et al.* Effects of bovine lipid extract surfactant (BLES) administration in preterm infants treated for respiratory distress syndrome //Paediatrics & Child Health. 2017. Т. 22. С. e25.
24. *Shamsiyev A.M., Khusinova S.A.* The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan //The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. – Springer, Dordrecht, 2008. С. 249-252.