



Дело Жизни

№2 (10) 2016

медицинский журнал

Роль *Helicobacter pylori*
в развитии хронических
заболеваний желудка

Внебольничная пневмония:
пути решения проблемы

Противовирусная терапия
в комплексном лечении
хронического ВГС

СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ПНЕВМОНИИ И ОРДС, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А/Н1Н1

О.А. Розенберг¹, А.М. Алексеев², А.А. Яковлев², М.В. Швечкова³, К.Г. Шаповалов⁴, С.А. Лукьянов⁵, П.В. Громов⁵, А.А. Сейлиев¹, А.Г. Жуйков¹, В.А. Волчков¹

¹ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ, Санкт-Петербург,

²СПбГУ, Санкт-Петербург, и ГИКБ им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

³Перинатальный центр, Тюмень

⁴ГБОУ ВПО ЧГМА МЗ РФ, Чита

Введение

Сурфактант-терапия острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) изучается более 20 лет [1-3]. Предпосылками для разработки такой терапии являлись ее высокая эффективность при лечении РДС новорожденных, дефицит сурфактанта в лаважной жидкости больных ОРДС и высокий эффект сурфактант-терапии на моделях ОРДС у экспериментальных животных.

Нерандомизированные исследования природных препаратов сурфактанта показали, что их использование позволяло смягчать параметры ИВЛ и снижало смертность при ОРДС [4-7]. Российский препарат сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) разрешен ФК для лечения ОРДС в 2003 году и входит в Перечень ЖНВЛП и Федеральные клинические рекомендации ФАР (2015 г.). Ранее Алексеев с соавт. (2009 и 2011 гг.) [8, 9] показали высокую эффективность препарата при лечении А/Н1Н1 (свиного) гриппа во время эпидемии 2009-2010 гг., подтвердив эффективность СТ-БЛ при лечении ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких [10-12].

С 2003 года препарат был успешно использован у более 7000 больных при сепсисе, множественной травме, тяжелых ожогах дыхательных путей, массивном переливании крови, аспирации желудочного содержимого, осложнениях при операциях на открытом сердце, тяжелой двусторонней пневмонии при свином гриппе и других.

Цель работы – еще раз продемонстрировать эффективность сурфактанта-БЛ в комплексной терапии пневмонии и ОРДС при гриппе А/Н1Н1.

Методы

В исследование был включен 61 пациент от 22 до 64 лет с тяжелой двусторонней пневмонией и ОРДС (грипп А/Н1Н1), в том числе 27 беременных или рожениц. Диагноз был подтвержден анамнестически, клинически, рентгенологически и с помощью серологических реакций и PCR. 14 больных (22,9%) имели ожирение III-IV степени.

Больные были разделены на две группы. Первая группа состояла из 33 больных, среди них 18 беременных или рожениц. Больные получали респираторную, противовирусную (осельтамивир 150 мг 2 раза в сутки в течение 8-10 дней) и сурфактант-БЛ (150 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 дней) эндобронхиально с помощью фибробронхоскопии или ингаляционно.

Вторая группа состояла из 28 больных, в том числе 9 беременных или рожениц, с той же степенью тяжести, получавших ту же самую терапию, за исключением сурфактанта-БЛ.

Результаты и обсуждение

Все больные были чрезвычайно тяжелыми. При госпитализации сразу поступали в ОРИТ и характеризовались одышкой 28-34 дыхания в минуту и $\text{SatO}_2 < 92\%$ при 7-10 литрах/минуту. Если в течение трех часов на этой терапии не удавалось улучшить состояние больного и от начала заболевания прошло 4-5 дней, его переводили на ИВЛ (VIPAP, CMV).

Параметры ИВЛ в большинстве случаев были следующими: $\text{FiO}_2 = 0,8-1,0$; РЕЕР 14-20 см H_2O , $\text{Pinsp} = 30-35$ см H_2O . В течение первых двух суток из-за необходимости применения высокого уровня РЕЕР применяли седацию и миорелаксацию (оксибутират натрия, бензодиазепины, ардуан). Применяемые параметры ИВЛ не давали возможности удержания уровня оксигенации на уровне $\text{PaO}_2 > 60$ мм Hg. Адrenomиметики использовали у 22 из 61 больного. В связи с необходимостью проведения ИВЛ в течение длительного времени у 40% больных выполняли трахеотомию.

На 6-8-е сутки пребывания в ОРИТ у большинства больных присоединялась вторичная бактериальная инфекция (гнойное отделяемое из бронхов и данные микробиологии). Поэтому применяли антибиотики широкого спектра действия. У больных отмечалась лейкопения и лимфопения. В большинстве случаев показатель статического комплайенса не уменьшался ниже 35-40 мл/см H_2O . Рентгенологически у всех больных регистрировали двустороннюю пневмонию и ОРДС. В первой группе больных исходное соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ составляло $119 \pm 18,2$ мм Hg.

Через 6-8 часов после первого введения сурфактанта-БЛ в дозе 150 мг (2,0-3,0 мг/кг на введение) отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ повышалось до 220-240 мм Hg (увеличение на 100-130%) по отношению к исходному уровню, в среднем до $223 \pm 22,7$ мм Hg ($P < 0,001$). Улучшение оксигенации крови в течение первых суток комплексной терапии позволяло снизить FiO_2 до 40-50% и РЕЕР до 10 см H_2O . Поддержание такого уровня оксигенации требовало регулярного введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение 3-5 суток. В большинстве случаев ко 2-3 суткам удавалось снизить РЕЕР до 8 см H_2O , к пятым суткам до 5 см H_2O . PaO_2 при этом удерживалось на уровне 100 мм Hg и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на уровне 240 и выше ($\text{FiO}_2 0,4-0,5$).

ИВЛ продолжали в течение 12-30 суток, так как в большинстве случаев присоединялась вторичная бактериальная нозокомиальная пневмония. В среднем у выживших первой группы длительность ИВЛ составила $14,0 \pm 0,71$ суток. Из 33 больных ос-

новой группы, получавших сурфактант-БЛ, умерло трое больных (9,1±5,08%). Введение сурфактанта-БЛ старались начинать как можно раньше в течение первых суток нахождения на ИВЛ, однако препарат давал четкий эффект и в случае его применения на 3-4-е сутки ИВЛ.

Во второй группе среди больных, не получавших сурфактант, исходное отношение PaO₂/FiO₂ при переводе на ИВЛ составило 123±20,8 мм Hg, и динамика показателя в течение первых суток нахождения на ИВЛ составила 151±24,3 мм Hg (увеличение на 22,7%) (P>0,05) по отношению к исходной величине PaO₂/FiO₂. В этой группе из 28 больных умерли 17 (60,7±9,23%) (P<0,001). Время нахождения выживших больных на ИВЛ во второй группе составило 27,3±2,8 суток (P<0,001).

Приводим выписки из историй болезни первой группы.

Больная С. 1988 года рождения. 17.02.2011 в 23 ч. 06' доставлена бригадой ССП с ДЗ: Беременность 25 нед. Эклампсия, ОРВИ. Со слов мужа, дома у беременной был приступ судорог с потерей сознания. В течение нескольких последних дней женщина жаловалась на боли в животе и боли в горле. За медицинской помощью не обращалась. На учете по беременности не состояла. При поступлении состояние тяжелое. В сознании, заторможена. Кожа бледно-серая с «мраморным» оттенком, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Выраженные генерализованные отеки. На нижних конечностях и животе мелкопятнистая сыпь со следами расчесов. ЧДД-28-30 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, значительно ослаблено по всем полям, особенно в нижних отделах, выслушивались сухие хрипы над всей проекцией легких. SpO₂ – 77%. Тоны сердца ясные. ЧСС-122 в мин. АД-180/110 мм рт.ст. Учитывая выраженную дыхательную недостаточность, начата ИВЛ, в режиме CMV с ПДКВ 10-12 см вод.ст., назначена противовирусная и антибактериальная терапия. На R-грамме органов грудной клетки – субтотальная 2-сторонняя пневмония. Отек легких.

Осмотрена инфекционистом: Внебольничная двухсторонняя субтотальная пневмония. Параклинические: Л – 23,8·10⁹/л, П – 28%, АСТ – 75,3, АЛТ – 59,6, Д-димеры >2000, Калий – 1,8 ммоль/л, Кальций – 0,48 ммоль/л.

На фоне ИВЛ с FiO₂ – 80-100% показатели оксигенации крови крайне низкие: SpO₂ 79-80%, PaO₂/FiO₂=85, Shunt – 52,2%. Температура тела 34,5°C. Живот увеличен за счет беременной матки. Печень +4 см. Матка безболезненная, в нормотонусе. Сердцебиение плода ясное, ритмичное. Диурез 50 мл/час. При санации трахеи – мокрота скудная, слизистогнойная. Методом ПЦР подтвержден диагноз гриппа А/Н1N1 пневмонии.

Учитывая декомпенсированную ДН, провести родоразрешение не представлялось возможным, решено отсрочить операцию кесарева сечения до достижения минимальной положительной динамики. Через два часа после поступления начато введение Сурфактанта-БЛ – эндотрахеально, по 150 мг через 12 часов. 08.02.2011 в 10 ч. 28' (через 11 часов после поступления) динамика положительная. Произведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Извлечен мертвый плод мужского пола с весом 0,913 кг, ростом 33,5 см. Кровопотеря 500 мл. В послеоперационном периоде сохранялась ДН, церебральная, интестинальная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа. По дре-

нажам из брюшной полости отделялось до 1500 мл жидкости с геморрагическим компонентом в течение шести суток.

10.02.2011 выполнена превентивная трахеотомия. Проводится многокомпонентная интенсивная терапия, включающая: ИВЛ с высокими цифрами ПДКВ, введение сурфактанта-БЛ эндотрахеально (по 75 мг в каждый бронх) три раза каждые 12 часов; антибактериальная терапия (тиенам 2,5 мг/сут+ванкомицин в течение восьми суток, затем амоксицилин 1,2 г/сут), гемофильтрация; противовирусная терапия (тамифлю 300 мг/сут, виферон 1000 т.ед/сут), микосист 200 мг/сут) – гепатопротекторы (гептрал 800 мг/сут) – иммуномодуляторы (октагам 3 г/сут) – церебропротекторы (MgSO₄ 2г/час, ПК-Мерц 500 мл/сут), антиоксиданты (мексидол 4 мл/сут), энергетические потери обеспечивались смешанным энтеральным и парентеральным питанием. Профилактика тромбогеморрагических осложнений (фраксипарин 0,6/сут) – блокаторы протонной помпы, H₂-рецепторов.

На фоне проводимого лечения состояние больной относительно стабилизировалось, улучшилась клиническая и рентгенологическая картина в легких, неврологический статус восстановился пассаж по ЖКТ, диурез. Диагноз: 11-е сутки после малого кесарева сечения, эклампсии. Внебольничная двухсторонняя субтотальная пневмония в стадии разрешения. ДН Энцефалопатия смешанного генеза.

Вторая выписка из истории болезни. 32-летняя женщина, доставлена транспортной БСМП; **Жалобы:** на кашель со скудной трудноотделяемой мокротой; фебрильную лихорадку (до 39-40°C), сопровождающуюся сильным ознобом и потливостью, выраженной общей слабостью; чувство дискомфорта, сдавления в грудной клетке, неполноты вдоха; боли в мышцах, недомогание; чувство першения и боли в горле; заложенность носа. **An. morbi:** 01.02.2016 – выписана из ГУЗ «ГКБ №1» (г. Чита), где находилась на стационарном лечении по поводу отека Квинке. На момент выписки – клиника ОРВИ (боль и першение в горле, заложенность носа), в течение трех дней – нарастание признаков интоксикации. Противовирусные препараты не принимала. От гриппа не вакцинирована. Повышенного питания. Курит около пяти лет, ½ пачки в день (ИК=2,5 пачка/лет). Злоупотребление алкоголем отрицает. **Объективно:** Состояние тяжелое. Положение пассивное. Ожирение. Рост – 168 см. Вес – 104 кг (ИМТ=36,8 кг/м²). Кожные покровы гиперемированы. Гиперемия зева. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (+), признаков утомления ВДМ нет. Тахипноэ до 26-28 в минуту. SpO₂=88-90% на комнатном воздухе, на f=6 литров в минуту, FiO₂=50% (маска Venturi) повышается до 94-96%. **SpO₂/FiO₂=192. PetCO₂=44 мм рт.ст.** **Аускультативно** определяется жесткое дыхание выше лопаток, ослабленное в нижних отделах с двух сторон, там же мелкопузырчатые хрипы, рассеянные сухие свистящие хрипы. Тоны сердца ритмичные, ЧСС=110 в мин. АД=120 и 70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет. Диурез адекватен суточной водной нагрузке. **Результаты лабораторных исследований:** Hb 115 г/л; эритроциты 3,77×10¹²/л; лейкоциты 17,7×10⁹/л; СОЭ 25 мм/ч; Лейк. формула: Б; М₁₀; Ю₀; Ю₋; П 8; С 70; Л 12%; ТЗН ++++. **Об. белок – 60 г/л; С-РБ 132,3 мг/л; ЛДГ 849 Е/л; лакат – 5,5 ммоль/л; K⁺ -4,4 ммоль/л; Na⁺ -158 ммоль/л; Креатинин 60 мкмоль/л; АЛТ 30 Е/л; АСТ 39 Е/л; **МСКТ ОГК: двустороннее интерстициальное****

(вирусное) поражение легких. Двусторонний малый гидроторакс. Лимфоаденопатия ВГЛУ.

Диагноз **Основной:** ОРВИ тяжелого течения. Нозокомиальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого течения, бак. неуточненная (вероятно, вирусно-бактериальной этиологии). **Осл.:** ОДН I ст. ОРДС I-II ст. Сепсис. **Соп.:** АКО I ст. (ИМТ=36,8 кг/м²). **Лечение:** НВЛ **Vivo** (Breas) в режиме PSV: f=13 в минуту, IPAP=20 см H₂O; EPAP=8 см H₂O; Tr ins – 3, Tr ex – 3, Min Ti – 0,3 s, Max Ti – 1,2 s. Альвеолярная перкуссия аппаратом IPV-НС каждые 6 часов по 30 минут; S. Sulperazoni 4,0 в/в кап. 2 раза/сутки, S. Levofloxacini 1,0 гр. в/в 1 р./сутки. Tamiflu 150 мг 2 раза/сутки per os. Klexani 0,6 п/к; Sol. Reamberini 500,0 в/в капельно. Через 24 часа сохраняется тахипноэ до **24-26 в минуту. SpO₂=95-97%** на FiO₂=50% + IPAP=20 см H₂O; EPAP=8 см H₂O; **PetCO₂=25 мм рт.ст. PCR** подтвержден гриппа типа A/H1N1 swine. Диагноз скорректирован: **Основной:** Грипп А (H1N1v), тяжелое течение. Нозокомиальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого течения, вирусно-бактериальной этиологии. **Осл.:** ОДН I-II ст. ОРДС I-II ст. Сепсис (культурально-неуточненный). **Соп.:** АКО I ст. (ИМТ=36,8 кг/м²). К терапии добавлен: **Сурфактант-БЛ 150 мг ингаляционно** в контур аппарата высокочастотной вентиляции легких каждые 12 часов (суточная доза составила 5 мг/кг идеальной массы тела). Через 48 часов после назначения **Сурфактант-БЛ** – состояние средней степени тяжести. Одышка до **20 в минуту. SpO₂=97%** на FiO₂=30%. **SpO₂/FiO₂=323. PetCO₂=28 мм рт.ст.** Респираторная поддержка прекращена, подается кислород через маску Venturic f=4 л/минуту, FiO₂=30%. ЧСС=66 в мин. АД=115 и 70 мм рт.ст. Длительность респираторной поддержки составила 70 часов, продолжительность сурфактант-терапии – 5 дней.

Больная выписана на 14-е сутки в удовлетворительном состоянии для диспансерного наблюдения пульмонологом Клинического медицинского центра г. Читы.

Выводы

1. Сурфактант-терапия наряду с противовирусной и респираторной терапией в комплексном лечении пневмонии и ОРДС, вызванных вирусом гриппа A/H1N1, является чрезвычайно эффективной и позволяет быстро (в течение 1-2 суток) смягчить параметры ИВЛ и существенно снизить смертность от ОРДС.

2. Раннее (в первые сутки развития ДН) ингаляционное введение сурфактанта-БЛ в дозе 75 мг на введение 2 раза в сутки на фоне противовирусной терапии приводит к быстрому разрешению пневмонии и предотвращает развитие ОРДС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lachmann B., Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials, In: Lachmann, B ed. Surfactant Replacement Therapy. New York: Springer-Verlag; 1987, 212-220.

2. Spragg R.G., Taut F.J., Lewis J.F. et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 15; 183(8):1055-61.

3. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A., Lung surfactants: Correlation between bio physical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., Liposome Technology, Informa Healthcare, 2006, 3rd ed, Vol.III, Ch. 17:317-346.

4. Gregory T.J., Gadek J.E., Weiland J.E. et al. Survanta supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1994; 49:125-131.

5. Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.B. et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA 2005, 293:470-476.

6. Цыбулькин Э.К., Розенберг А.О., Сейлиев А.А. и др. Опыт применения препарата легочного сурфактанта для лечения синдрома дыхательных расстройств взрослых и тяжелых пневмоний у детей. Анестезиология и реаниматология, 1999, №2. С. 26-32.

7. Willson D.F., Truitt J.D., Conaway M.R. et al. The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. Chest. 2015 Aug; 148(2):356-64.

8. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа (A/H1N1), осложненного пневмонией. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2009, Т. 6, №6. С. 35-39.

9. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом A/H1N1. Забайкальский медицинский журнал, 2011, №1. С. 23-27.

10. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy (ST therapy) of acute lung injury? Eur. Respir. J. 2001; 18 (Suppl. 38): 153, 7s.

11. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Розенберг О.А. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-БЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002, №2. С. 18-23.

12. Andrew Bautin, G. Chubulava, Igor Kozlov, Vitaly Poptzov, Victor Osovskikh, Andrew Seiliev, Vladimir Volchkov and Oleg Rosenberg. Surfactant Therapy for Patients with ARDS after Cardiac Surgery J.Liposome Research, 2006, V. 16, N3: 265-272.

13. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). Общая реаниматология 2014; 10(4). С. 51-73.

14. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть II). Общая реаниматология 2014; 10(5). С. 69-86.

15. Баутин А.Е., Наумов А.Б., Рубинчик В.Е., Осовских В.В., Этин В.Л., Розенберг О.А. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методики к эволюции лечебной тактики. Трансляционная медицина. 2014, №1. С. 92-97.